

Cholesterol sulfate is a DOCK2 inhibitor that mediates tissue-specific immune evasion in the eye

櫻井, 哲哉

<https://hdl.handle.net/2324/4060039>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © The Authors

(別紙様式2)

氏名	櫻井 哲哉
論文名	Cholesterol sulfate is a DOCK2 inhibitor that mediates tissue-specific immune evasion in the eye
論文調査委員	主査 九州大学 教授 住本 英樹 副査 九州大学 教授 澤 新一郎 副査 九州大学 教授 新納 宏昭

論文審査の結果の要旨

免疫応答は感染から生体を守るために進化した必須の防御機構であるが、一方過剰な免疫応答は常に組織を障害する可能性をもつ。そのため、眼をはじめとする、ある種の生体組織や器官には、局所的に免疫を抑制する機構が備わっていることが知られている。DOCK2 (Dedicator of cytokinesis protein 2) は、低分子量 G タンパク質 Rac を特異的に活性化するグアニンヌクレオチド交換因子 (guanine nucleotide exchange factor; GEF) であり、その発現は造血細胞に限局している。DOCK2 は白血球の遊走や活性化に必須の分子で、免疫監視機構に重要な役割を演じており、その変異はヒトにおいて重篤な免疫不全症を引き起こす。申請者は、DOCK2 を介した Rac 活性化及び白血球の遊走が、コレステロール硫酸 (Cholesterol Sulfate; CS) により顕著に阻害されること、一方、このような阻害効果はコレステロールや他の硫酸化ステロイドでは認められなことを見出した。さらに、CS は DOCK2 の触媒ドメインに結合し、GEF 活性を抑制することを示した。次いで、質量分析計を用いた定量解析の結果、CS は涙に脂質を供給する腺組織であるハーダー腺で最も大量に産生されることが明らかにした。コレステロールの硫酸化は主として SULT2B1b という硫酸基転移酵素と、より活性の弱い SULT2B1a によって担われており、この 2 つは同一遺伝子から選択的スプライシングで形成される。申請者は、*Sult2B1* 遺伝子を欠損したマウスを用いて、CS 産生の欠乏により、紫外線や抗原により誘導される免疫細胞の浸潤を伴う眼内炎症が亢進し、それが CS を点眼することにより抑制されることを示した。以上の結果から申請者は、コレステロール硫酸 (CS) は、生体に存在する DOCK2 の内因性阻害物質であり、眼における免疫回避環境の形成に寄与していると結論した。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員により専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについてもおおむね満足すべき回答を得た。

なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、本人が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。