

Homeostatic functions of a CD46-like membrane bound complement regulatory protein (Tecrem) in teleost

ハーシャ, プラカシ

<https://hdl.handle.net/2324/4496113>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (農学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏名	ハーシャ プラカシ
論文名	Homeostatic functions of a CD46-like membrane bound complement regulatory protein (Tecrem) in teleost (硬骨魚類における CD46 様膜型補体制御タンパク質 (Tecrem) の恒常性維持機能)
論文調査委員	主査 九州大学 教授 中尾実樹 副査 九州大学 准教授 柚本智軌 副査 九州大学 准教授 スルチョードリ ビシュワジット

論文審査の結果の要旨

自然免疫の主要な液性因子である補体系において活性化制御因子として知られる CD46 には、T 細胞の生存と活性化や上皮細胞の増殖を促進する機能も認められている。原始的な脊椎動物である硬骨魚類でも CD46 様のタンパク質 (Teleost Complement Regulatory Membrane protein, Tecrem) が発見されており、コイやクローンギンブナを用いた解析によって、CD46 の補体活性化制御機能および T 細胞活性化機能が硬骨魚類でも保存されていることが判明している。本研究は、魚類における感染防御の第一線として重要視される体表における Tecrem の機能を、Tecrem を発現するコイおよびギンブナの上皮細胞株を用いて解析したものである。

まず、コイ Tecrem (cTecrem) の細胞外ドメインを構成する 4 つの Short Consensus Repeat (SCR) モジュールのうち、N 末端側の 2 つのモジュール (SCR1-2) と C 末端側の 2 つのモジュール (SCR3-4) の組換えタンパク質を大腸菌で発現させ、抗 SCR1-2 および抗 SCR3-4 ポリクローナル抗体 (pAb) を作製した。また、これら組換えタンパク質を用いて、すでに調製済みの抗 cTecrem モノクローナル抗体 (mAb) のエピトープが SCR1-2 内に存在することを明らかにした。

次に、上皮細胞における Tecrem の機能を検討するために、上記 mAb および pAb によってコイおよびギンブナの鱗から樹立した上皮細胞株 (KF-1 および CFS) の細胞膜上 Tecrem の集合を促進させ、これら上皮細胞株の培養基材への接着、細胞間の接着、増殖、タイトジャンクション形成、および細胞形態への影響を解析した。

まず、KF-1 の基材への接着および細胞間の接着が進行すると Tecrem の発現が上昇すること、および上記の抗 cTecrem mAb および pAb で KF-1 を処理すると培養基材への接着が促進されることが判明し、Tecrem が上皮細胞の細胞シート形成に何らかの役割を果たすことが示唆された。Tecrem の上皮細胞の増殖における役割を解析するために、KF-1 の単層細胞シートに人為的に加えた傷 (ギャップ) の修復反応に対する抗 cTecrem の影響を調べたところ、KF-1 の細胞シート形成が抗 cTecrem mAb および pAb によって有意に促進された。また、KF-1 および CFS による細胞シート形成において、抗 cTecrem mAb および pAb は、タイトジャンクションの構成タンパク質の一つである zonula occludens 1 の発現を上昇させること、および細胞シートを形成する細胞の密度を高めることを明らかにした。これらの結果は、Tecrem が上皮細胞の接着・増殖を媒介するレセプターとして、硬骨魚類体表における上皮バリアーの健全性を保つ、恒常性維持機能を果たしていることを示唆する。

以上要するに、本研究は硬骨魚類における膜型補体制御因子の新規恒常性維持機能を明らかにしたものであり、これを利用した養殖魚の感染防御能促進などの応用研究への道を拓いた点で、魚類

免疫学、水族生化学に寄与する価値ある業績と認める。よって本研究者は博士（農学）の学位を得る資格を有すると認める。