

The evolution and functional diversification of two CD83 homologs in the monocyte-macrophage lineage in gibel carp, *Carassius auratus langsdorffii*

チャン トウー チャン

<https://hdl.handle.net/2324/7329547>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (農学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)



氏 名	チャン トウー チャン (Tran Thu Trang)			
論 文 名	The evolution and functional diversification of two CD83 homologs in the monocyte-macrophage lineage in gimbuna crucian carp, <i>Carassius auratus langsdorfii</i> ギンブナ(<i>Carassius auratus langsdorfii</i>) の単球マクロファージ系細胞における 2 つの CD83 ホモログの進化と機能的多様性			
論文調査委員	主 査	九州大学	准教授	柚本 智軌
	副 査	九州大学	教授	中尾 実樹
	副 査	九州大学	教授	太田 耕平

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

CD83 分子は、成熟樹状細胞、B 細胞、活性化 T 細胞などの表面に主に発現する共刺激分子であり、免疫応答の制御、特に樹状細胞などの抗原提示細胞（APC）が T 細胞を刺激する能力を高めることにより自然免疫と獲得免疫の両方を調節する。CD83 分子は、優れた抗原提示能を有する成熟した樹状細胞で特に高発現することから、単球 - マクロファージ-樹状細胞を分類する重要な細胞表面分子として知られている。単球は血液中を循環し、組織に入るとマクロファージや樹状細胞に分化する。マクロファージは自然免疫の重要な担い手であり、貪食、サイトカイン産生、抗原提示を担う。樹状細胞はプロフェッショナル APC と言われているように、ナイーブな T 細胞に抗原を提示することができる。ミクログリア細胞は、中枢神経系に常在するマクロファージであり、脳の恒常性を維持し、傷害や病原体に応答する上で重要な役割を果たしている。

硬骨魚類は、哺乳類と相同の免疫を有する脊椎動物であり、単球 - マクロファージ系の細胞を有する。ニジマスやゼブラフィッシュにおいて、形態的な特徴から樹状細胞に相同する細胞の存在が示され、CD83 分子を発現することが報告されている。しかしながら、単球、マクロファージ、樹状細胞といった分化段階において、魚類の CD83 がどのような役割を有するのか分かっていない。また、ギンブナなどコイ科魚類において、2 種類の CD83 分子が存在することが明らかとなり、それらホモログの特性を知ることは、脊椎動物の免疫系の分子進化と機能の多様化を理解するうえで興味深い。そこで、本研究では、T 細胞の免疫研究モデルとして有用であるギンブナを対象魚とし、2 種類の CD83 ホモログ遺伝子の系統解析、単球 - マクロファージ系の分化におけるそれらの発現解析を行った。

他の魚種の CD83 の配列やキンギョゲノムを参考にギンブナ CD83 遺伝子のクローニングを試みたら、クローンギンブナ（S3n 系統）から 2 種類の異なる CD83 のホモログが同定された。それらは、それぞれ 621 bp と 561 bp の ORF から構成されており、シンテニー解析の結果から、CD83 と CD83-L（CD83-like）と命名した。

系統樹解析の結果、CD83 遺伝子は、哺乳類、鳥類、爬虫類、魚類、幅広い脊椎動物に存在することが明らかになった。しかし、CD83-L 遺伝子は、魚類と爬虫類で存在しているが、哺乳類や鳥類では見つからなかった。興味深いことに、スズキ目など新真骨類には、CD83 のみが存在するが、コイ科などを含む骨鰈類は、CD83 と CD83-L の両方を有している。これらのことから、CD83 と CD83-L 遺伝子は、共通の祖先遺伝子から重複イベントを通じて派生したパラログであり、硬骨魚

における新真骨類への進化、および鳥類へと進化する過程で CD83-L 遺伝子の欠失が生じた可能性が考えられる。

CD83 mRNA は脾臓、胸腺、腎臓で高発現しているのに対し、CD83-L は脳、脾臓、胸腺で高発現しており、2 つのホモログの組織発現の分布に違いがみられた。また、CD83 は単球で高発現するが、CD83-L は単球以降の分化が進んだ段階で有意に発現が上昇し、樹状細胞様細胞で強く発現することが分かった。ミクログリア細胞（脳マクロファージ）と腎臓マクロファージにおける CD83-L の mRNA 発現は、CD83 よりも有意に高く、特にミクログリア細胞で高かった。それらの細胞をリポ多糖（LPS）刺激したところ、CD83 と CD83-L の両遺伝子は 24 時間後に有意に発現上昇し、CD83 ホモログが炎症反応に関与していることが示唆された。これら 2 つのホモログの発現パターンは、抗ギンブナ CD83、CD83-L 抗体を用いた免疫化学染色においても見られたことから、タンパク質レベルにおいても確認された。以上の発現解析の結果から、これら CD83 のホモログは、単球 - マクロファージ系のマーカーとして有用であり、それぞれ異なる機能を獲得していることが示唆された。

以上の本論文の成果は、硬骨魚類における 2 つの CD83 の単球 - マクロファージ系の細胞分化過程における役割分担や機能分化を示すもので、遺伝子重複後のそれぞれの進化の道筋を明らかにしたことから、比較免疫学に重要な知見を付与する優れた業績である。さらに CD83 分子は、抗原提示の共刺激分子であり、水産養殖の感染症ワクチンのアジュバントの開発への貢献が期待できる。以上から、本研究者は博士（農学）の学位を得る資格を有するものと認める。