

審査の結果の要旨

氏名 石井 淳子

内皮細胞上において変性LDLを特異的に認識する受容体として、当研究室でヒト臍帯静脈内皮細胞よりスカベンジャー受容体SRECが同定されていた。SRECはこれまでに報告されたスカベンジャー受容体と構造上の相同性を持たず、また、非常に特徴的なことに約400アミノ酸からなる大きな細胞内ドメインを有していた。しかしながら、SRECの機能については、これまで全く解明されてこなかった。

「血管内皮細胞由来スカベンジャー受容体SRECの分子機能」と題する本論文においては、SRECが変性LDLを取り込む以外に、L細胞において突起伸展を引き起こすという分子機能を持ち、また、この現象にはSRECの細胞内ドメインが必要であることを見いだしている。さらに、SREC細胞内ドメインには、Protein Phosphatase 1 α (PP1 α) が結合し、SRECによる細胞骨格系の制御にはPP1 α が関与することを示している。

1. SRECが突起伸展を引き起こす機能を持つことの発見

SRECはアセチル化LDL(Ac-LDL)を取り込むが、細胞内ドメイン欠失体でも同様に取り込むことより、約400アミノ酸の細胞内ドメインはAc-LDLの取り込みには必要でないことが示された。次に、様々な培養細胞にSRECを発現させフェノタイプを調べたところ、マウス線維芽細胞L細胞にSRECを発現させると、細胞の形態が大きく変化し、突起伸展を引き起こすことが見いだされた。また、非常に興味深いことに、細胞内ドメイン欠失体ではこのフェノタイプは観察されず、突起伸展現象にはSRECの細胞内ドメインが必要であることが示された。

2. SREC細胞内ドメインと結合するタンパク質としてPP1 α を同定

そこで、SRECの細胞内ドメインの機能解析のために、細胞内ドメインと結合するタンパク質の探索が行われた。その結果、PP1 α が候補分子として得られた。動物細胞にSRECとPP1 α を発現させた免疫沈降実験により、両者が共沈し、確かに両者が細胞内でも結合することが示された。

3. SRECによるL細胞の突起伸展現象におけるPP1 α の関与

SRECの機能にPP1 α が本当に関わっているかについて、phosphataseの選択的阻害剤を用いて解析された。その結果、SRECによる突起伸展は、PP2A選択的阻害剤では全く阻害されないのに対し、PP1選択的阻害剤によって、著しく阻害された。このことから、SRECによる突起伸展にはPP1 α が関与していることが示唆された。

4. SREC細胞外ドメインのホモフィリックな結合活性の発見

SRECの生理的リガンドは未だ不明である。SREC発現細胞を樹立している過程で、SRECを発現した細胞同士が凝集することが見いだされた。SRECの細胞外ドメインはEGF様ドメインからなる繰り返し構造をとっていることから、SRECはホモフィリックな結合のみならず、他のSGF様リピートを含むタンパク質と相互作用する可能性も考えられた。

5. SRECファミリー分子のクローニング

SRECのアミノ酸配列を用いてデータベースの検索を行い、それをもとに、マウス肺cDNAライブラリーよりSRECと相同性の高い新規遺伝子のクローニングに成功した(SREC-II)。SRECとSREC-IIは細胞外ドメインの相同性は約50%と高いのに対し、細胞内ドメインの相同性は約20%とやや低かった。このことから、SRECとSREC-IIは異なる細胞内情報伝達に関わる可能性が考えられた。

以上を要するに、本研究は、これまで機能が未知であったSRECが細胞骨格系の制御に関わり、この制御にはSREC細胞内ドメインが必要であるということを初めて示している。さらに、SRECにはPP1 α やアクチン結合タンパク質であるAdvillinが結合し、SRECの細胞内ドメインの機能に関与していることも示唆されている。加えて、SRECにはファミリー分子が存在することも明らかにされた。以上の知見は、これまでスカベンジャー受容体としてとらえられていたSRECがどのような生理的機能を持つかを考える上で意義深いものであり、博士(薬学)の学位として十分な価値があるものと認められる。