

審査の結果の要旨

山内 翔太

細菌やウイルスといった異物が体内に侵入すると、これを排除するためにさまざまな生体防御反応が誘導される。マクロファージなどの免疫細胞が異物を細胞内へ取り込み、分解する作用は、その重要な一角を占める。特に直径 $0.5\mu\text{m}$ を超える異物の取り込みは貪食 (= ファゴサイトーシス) と呼ばれており、食細胞は貪食作用を引き起こすために種々の受容体を発現している。これらの受容体は、異物に付着した血清由来タンパク質と結合するものと、異物自体の表面分子と結合するものの二種類に分けられる。前者を代表する受容体としては、免疫グロブリン G (IgG) の Fc 領域に結合する Fc γ 受容体がある。

Fc γ 受容体シグナルは、 γ 鎖 (FcR γ) のリン酸化によって開始される。FcR γ は ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) と呼ばれる配列を細胞質領域に有している。ITAM は T 細胞受容体や B 細胞受容体などの受容体においても見られ、様々な免疫シグナルに関与することが知られている。Fc γ 受容体シグナルでは ITAM 内の二つのチロシン残基が Src ファミリーキナーゼにリン酸化されると、チロシンキナーゼ Syk が SH2 ドメインを介してこれらのリン酸化チロシンと特異的に結合し、活性化される。活性化された Syk は、ファゴサイティックカップにおける局所的なアクチン重合等、貪食に必要な応答を促すと考えられている。IgG と Fc γ 受容体の結合が ITAM のリン酸化を引き起こす機構は不明である。

ミオシン II は、アクチンフィラメントを架橋し収縮力を生ずるモータータンパク質で、分裂、遊走、接着などの細胞機能に必要であることがわかっている。ファゴサイティックカップにミオシン II が局在していること、これらのミオシン II は軽鎖がリン酸化された活性型であること、ミオシン II 活性を阻害すると標的粒子の取り込み効率が低下することなどからミオシン II は Fc γ 受容体を介した貪食に寄与することがわかっているが、その機構は明らかではない。

近年免疫細胞におけるシグナル伝達におけるミオシン II 活性の必要性が報告されてきている。そこで、申請者は Fc γ 受容体シグナルとミオシン II の関係を中心にミオシン II の貪食における役割を明らかにすることを目的として研究を行い、ミオシン II 活性が貪食における Fc γ 受容体シグナルの活性化に必要であること、またこのミオシン II 活性に依存したシグナルの活性化は、細胞膜上のシグナル伝達分子の局在制御によることを示した。

申請者はミオシン II 活性を阻害したマクロファージにおいては Src ファミリーキナーゼによる FcR γ のリン酸化とそれに伴う Syk との結合が抑制されることを見出した。また、Syk の下流で起こる局所的なアクチン重合も抑制されており、その結果ファゴサイティックカップの伸展が抑えられていた。

免疫細胞における Src ファミリーキナーゼの活性は CD45 などの受容体型フォスファターゼにより制御されることが知られている。マクロファージにおいては CD45 が Src ファミリーキナーゼの異なる二つのチロシン残基を脱リン酸化することにより、活性化と不活性化の両方に寄与することがわかっている。

本研究では IgG で覆われた標的粒子がマクロファージと接触すると Fc γ 受容体が接触位置に集積するのに対し、CD45 がこの場所から排除されること、すなわち Fc γ 受容体と CD45 が細胞膜上で分離されることが見出された。また、この CD45 の排除はミオシン II 活性に依存することが示された。

以上の結果から、Fc γ 受容体シグナルを阻害しうる CD45 がミオシン II 活性依存的に Fc γ 受容体と隔離されることが、Fc γ 受容体シグナルの活性化とそれに続くアクチン重合、標的粒子の取り込みに必要であると考えられる。

このように申請者はミオシン II が細胞膜上におけるシグナル伝達分子の分布を制御することで、受容体シグナルの活性化に寄与する機構を明らかにした。T 細胞受容体シグナルは Fc γ 受容体シグナルと同様 ITAM のリン酸化により開始されるが、ミオシン II 活性がこの T 細胞受容体シグナルに必要であるとする報告がある。本研究で示されたミオシン II によるシグナル活性化機構が T 細胞受容体をはじめ、Fc γ 受容体以外の ITAM を有する受容体でも共有されている可能性が考えられる。

以上より、本研究は博士（薬学）の学位に値するものと判定した。