



Title	Phylogenetic and structural insights into the origin of C-type lectin Mincle in vertebrates
Author(s)	伊藤, 泰紀
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105312
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	伊藤 泰紀
論文題名 Title	Phylogenetic and structural insights into the origin of C-type lectin Mincle in vertebrates (損傷自己・病原体由来分子双方を認識するC型レクチン受容体Mincleの脊椎動物における進化的起源の考察)
論文内容の要旨 〔目 的 (Objective)〕 生体は内外から生じるストレスをC型レクチン受容体 (C-type lectin receptor; CLR)等の自然免疫受容体によって感知し、恒常性を維持している。MincleはCLRの一つであり、病原体由来の二糖を有する糖脂質 (trehalose dimycolate; TDM) や損傷自己に由来する単糖を有する糖脂質 (β-glucosylceramide) 等を認識し、恒常性維持に寄与している。リガンド結合ドメインであるCarbohydrate recognition domain (CRD)の糖認識ポケットと、近傍の分子表面に露出した疎水性アミノ酸を介して糖脂質リガンドの糖と脂肪鎖をそれぞれ認識している。アダプター分子であるFcRγ依存的にMincleは細胞表面に発現し、リガンドを認識した際には、FcRγが持つImmunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) を介してシグナルを下流に伝達する。Mincleは哺乳類間で広く保存されているが、魚類や両生類など、他の脊椎動物において保存されているか否かは不明である。したがって、Mincleの進化的背景は不明な点が多く、Mincleが元来自己と非自己のどちらを認識する受容体であったかは不明である。本研究では、哺乳類以外の脊椎動物におけるMincleと相同な分子を比較することで、Mincleの祖先的な受容体を持っていたリガンド特異性を推定することを目的とした。 〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕 まず、最も早く分岐した脊椎動物の一つである魚類に着目し、哺乳類が持つMincle (以降、哺乳類Mincle) に相同な分子をBLASTによって検索した。その結果、トラフグにおいて哺乳類Mincleに相同な分子が同定された (以降trMincle)。trMincleには、哺乳類Mincleが持つ糖の認識に重要なアミノ酸や、哺乳類Mincleに特徴的な近傍の疎水性アミノ酸が保存されていた。アダプター分子であるFcRγ遺伝子 (以降trFcRγ) も保存されていた。培養細胞にtrMincleおよびtrFcRγを単独および共発現させたところ、ヒトと同様にtrFcRγ依存的にtrMincleが細胞表面に発現したことから、trMincleはtrFcRγと相互作用することが示唆された。次に、構造的な相同性も評価するためにtrMincleの結晶構造を明らかにした。trMincleと構造的に類似した分子を調べるために、Dali serverに得られたtrMincleの構造を入力し、既知構造と網羅的に比較した。その結果、trMincleは哺乳類Mincleの構造と最も類似していることがわかった。trMincleのリガンド認識部位に着目すると、糖認識ポケットが哺乳類のそれよりも狭小で、哺乳類Mincleが受容できる二糖 (トレハロース) を、trMincleは受容できないことが示唆された。一方、trMincleとグルコースとの複合体構造が得られ、trMincleは単糖を認識できることがわかった。以上から、trMincleは哺乳類Mincleと相同な分子である一方で、異なるリガンド特異性を持つことが示唆された。両生類、爬虫類においても哺乳類Mincleに相同な分子をBLASTを用いて検索し、アミノ酸配列をもとに哺乳類Mincle、trMincleと共に系統樹を作成したところ、哺乳類Mincleを含むクレード (哺乳類Mincleクレード) とtrMincleを含むクレード (trMincleクレード) に分かれた。爬虫類由来の分子は全て哺乳類Mincleクレードに分類された一方で、両生類由来の分子は、哺乳類MincleクレードとtrMincleクレードに分かれた。両生類、爬虫類由来分子の立体構造をAlphaFold3によって予測し、それぞれの糖認識ポケットを比較したところ、trMincleクレードに分類された分子はtrMincleと同様に狭小な糖認識ポケットを持っており、哺乳類Mincleクレードに属する分子は哺乳類Mincleと同様に広い糖認識ポケットを持っていた。 〔総 括 (Conclusion)〕 以上から、Mincleの祖先的な受容体は、主にスフィンゴ糖脂質などに代表される単糖含有自己糖脂質の認識に特化したような構造を有することが示唆された。その後、陸上環境における新たな病原体への感染等の選択圧により、病原体に特有な二糖を持つ糖脂質を認識できる構造的特徴を獲得したと推測される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)				伊藤 泰紀	
論文審査担当者		(職)	氏	名	
	主査	大阪大学教授	山崎	晶	署名
	副査	大阪大学教授	伊勢	渉	署名
	副査	大阪大学教授	石后	太	署名
論文審査の結果の要旨 C型レクチン受容体は自然免疫受容体の一つであり、自己及び非自己に由来する広範な分子を認識して恒常性維持に寄与している。C型レクチン受容体Mincleは、病原体由来の二糖含有糖脂質や損傷自己由来の単糖含有糖脂質を認識する。Mincleは哺乳類間で保存されている一方、他の脊椎動物における保存は不明であり、その進化的背景は不明であった。申請者は魚類においてMincleに相同な分子（trMincle）を同定した。構造解析の結果、trMincleの糖認識部位は哺乳類に比べて狭小であり、リガンド特異性が異なることが示唆された。また、両生類や爬虫類における解析から、両生類が魚類型と哺乳類型の中間的な認識部位を有していた。以上から、Mincleの祖先的受容体は単糖含有自己糖脂質の認識に特化した構造を有しており、その後、病原体の二糖の糖脂質を認識できる構造的特徴を獲得したと推察される。 以上の研究は学位に値するものと認める。					