



Title	A pathogenic receptor triggers autoinflammatory dermatitis and bone destruction by recognizing self-phospholipids
Author(s)	久保田, 朝子
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105743
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	久保田 朝子
論文題名 Title	A pathogenic receptor triggers autoinflammatory dermatitis and bone destruction by recognizing self-phospholipids (自己リン脂質を認識する病原性受容体は自己炎症性皮膚炎や骨破壊を引き起こす)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 免疫恒常性は、免疫受容体シグナル伝達の正と負の両方の調節因子によって厳密に制御されている。負の調節因子の中でも、タンパク質チロシンホスファターゼSHP-1は極めて重要な役割を果たしており、SHP-1欠損マウスはspecific pathogen free (SPF)環境下で足の皮膚炎を特徴とする自発的な炎症を呈する。この炎症はSpleen tyrosine kinase (Syk)を介する経路であると報告されていることから、Sykを介する恒常的な免疫活性化シグナルの存在が示唆されていたが、詳細なメカニズムは不明であった。本研究では、SHP-1欠損マウスの炎症に寄与するシグナルを探索することで、恒常的な免疫活性化シグナルを探ることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 まず、自然免疫特異的SHP-1欠損マウスを作製し、表現型の観察を行った。その結果、既報と同様に好中球の浸潤を伴う皮膚炎に加え、新規に足の骨破壊が認められた。一方、破骨細胞特異的SHP-1欠損マウスでは骨破壊は認められず、骨破壊は炎症に伴う二次的な表現型であることが示唆された。次に、Sykを直接活性化することができる分子に着目し、SHP-1欠損マウスに対してこれらの分子を追加で欠損させた。その結果、DAP-12欠損を加えた場合にこれらの表現型が改善し、DAP-12共役受容体の関与が示唆された。続いて、scRNA-seqによる候補受容体のスクリーニングを行い、各候補受容体を追加欠損した。その結果、特定のDAP-12会合受容体欠損によって表現型が改善することが判明した。また、表現型に寄与する細胞を検討する目的でAnti-Ly6Gの投与により好中球を枯渇させたところ、表現型が改善した。これにより、本表現型において好中球がエフェクターであることが判明した。この表現型における微生物由来のリガンドの寄与を検討するため、Germ-free (GF)マウスを作製したが、疾患の発症および重症度に変化は認められなかった。このことから内因性リガンドの関与が示唆されたため、皮膚からの粗脂質抽出物を用いて当該受容体依存的な細胞活性化が認められるかを検討した。その結果、当該受容体依存的にレポーター細胞および骨髄細胞 (BM)の活性化が認められ、この活性化はSHP-1非存在下でより顕著であった。さらに、薄層クロマトグラフィー (TLC)により粗脂質抽出物を16分画し、当該受容体依存的な活性化が認められる画分に対してリピドミクス解析を行った。その結果、該当画分からは複数の鎖長を有するホスファチジルコリン (PC)およびスフィンゴミエリン (SM)が特異的に検出された。合成PCを用いて細胞を刺激したところ、レポーター細胞、BM、Bone marrow-derived macrophage (BMDM)において当該受容体依存的な活性化が認められた。以上の結果から、PCが当該表現型に寄与するリガンドとして同定された。最後に、当該受容体のリン脂質認識機構に関する構造学的理解を得るため、細胞外ドメインを構築し、精製して構造解析を行った。その結果、PCのコリンヘッドが結合する可能性のある特徴的な溝構造が認められた。さらに、Mutagenesisにより溝を構成するアミノ酸残基をアラニンに置換したところ、PCに対する反応性が低下した。 〔総括(Conclusion)〕 以上から、免疫細胞が恒常的に自己脂質を認識しており、このシグナルが過剰になった場合、自然炎症を促進することが示唆された。これらの知見は、ヒトにおいても類似の症状が報告されている自己炎症疾患の治療に繋がる可能性を有し、その制御の応用が期待されると考えられる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 久保田 朝子				
論文審査担当者		(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	藤 本 亨	署 名
	副 査	大阪大学教授	妻 木 乾 行	署 名
	副 査	大阪大学教授	松 岡 悠 美	署 名

論文審査の結果の要旨

本研究は、免疫受容体シグナル伝達の正と負の両方の調節因子のうち、負の調節因子の1つであるタンパク質チロシンホスファターゼSHP-1の欠損によって引き起こされる自己炎症性皮膚炎の原因となる上流シグナルを探索したものである。申請者はこの炎症の原因として、ITAM分子であるDAP-12と、DAP-12会合受容体であるCD300bが炎症に寄与することを明らかにした。またCD300bを恒常的に活性化させ得る脂質として、リビドミクス解析により内因性脂質のフォスファチジルコリン(PC)を同定した。さらに、結晶構造解析により、CD300bのPC認識機構の一端を明らかにした。

申請者はこれら一連の実験により、自己脂質によるCD300bの持続的な活性化が自己炎症性皮膚炎を促進することを示し、自己炎症性疾患の発症機序の解明に貢献した。よって学位の授与に値すると考えられる。