



Title	Gene Expression Profiling of Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1+ High Endothelial Venule Cells and Identification of a Leucine-Rich High Endothelial Venule Glycoprotein as a High Endothelial Venule Marker
Author(s)	齋藤, 弘一
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43699">https://hdl.handle.net/11094/43699</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照ください</a> 。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	齋 藤 弘 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 9 1 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 14 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科病理系専攻
学 位 論 文 名	Gene Expression Profiling of Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1 <sup>+</sup> High Endothelial Venule Cells and Identification of a Leucine-Rich High Endothelial Venule Glycoprotein as a High Endothelial Venule Marker (MAdCAM-1 <sup>+</sup> HEV 細胞の遺伝子発現プロファイル解析および HEV マーカー LRHG の同定)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 宮 坂 昌 之  (副査) 教 授 平 野 俊 夫    教 授 濱 岡 利 之

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

リンパ組織内に存在する高内皮細静脈 (HEV: high endothelial venule) は血流中のリンパ球を選択的に接着させ、リンパ節へ流入させる。この HEV のリンパ球特異的な細胞移住においては、これまでに種々の接着分子、液性因子の関与が報告されている。しかしそれら既知分子のみでは機構を完全に説明できない。本研究では、HEV 特異的新規遺伝子の探索を目的とし、HEV の gene expression profile を作製した。そして、HEV 特異的に発現する遺伝子 leucine-rich HEV glycoprotein (LRHG) を同定し、この分子の機能解析を行った。

#### 【方法ならびに成績】

マウス腸間膜根リンパ節から MAdCAM-1<sup>+</sup> HEV 細胞を精製し、3'-directed cDNA library を作製した。その中からランダムに約2,000クローンの塩基配列を決定し、gene expression profile を作製した。さらに他の35のマウス由来のライブラリ解析リスト (body map) と比較することにより、リンパ節内で HEV 特異的に発現する遺伝子 LRHG を同定した。Northern blot 解析から、LRHG は免疫系臓器において、HEV をもつリンパ節には発現が認められたが、HEV をもたない脾臓、胸腺では発現が認められなかった。さらに in situ hybridization 及び免疫組織染色の結果から、リンパ節内における LRHG の発現は HEV 特異的であることが確認された。また、LRHG は、推定されるアミノ酸配列から、leucine-rich repeat (LRR) がタンデムに9個並ぶ特徴的な配列を有していた。LRR は decorin、biglycan をはじめとする様々な proteoglycan に存在し、種々の細胞外基質や TGF- $\beta$  との結合に関与することが知られている。そこで、リコンビナント LRHG タンパク質を作製し、種々の ECM 及び TGF- $\beta$  との結合を調べた。その結果、LRHG は fibronectin、collagen IV、laminin をはじめとする種々の細胞外基質と結合することが判明した。また、LRHG は TGF- $\beta$  と結合することが判明した。

#### 【総括】

本研究において、HEV の gene expression profile 解析は HEV の特性の解析および HEV 特異的新規遺伝子の探索、同定に有用であることが示された。解析により同定された LRHG はリンパ節において HEV 特異的に発現することから、新規の HEV マーカーと考えられた。また、LRHG は HEV の basal lamina に存在する細胞外基質

fibronectin、collagen IV、 laminin と結合することから、LRHG は HEV と basal lamina の接着を制御する可能性が示唆された。さらに、LRHG は TGF- $\beta$  と結合することから、LRHG は TGF- $\beta$  の局所的な濃度勾配をつくり、リンパ球の HEV への接着を制御する可能性が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

HEV におけるリンパ球特異的な細胞移住現象は、既知の接着分子や液性因子では完全に説明できない。本研究では、HEV 細胞の gene expression profile を作製することにより、HEV 細胞の特性解析及び HEV 特異的な新規遺伝子の探索を行った。その結果、リンパ節において HEV のマーカーとなる LRHG を同定した。LRHG は HEV の basal lamina に存在する fibronectin、collagen IV、laminin をはじめとする種々の細胞外基質と結合し、さらには TGF- $\beta$  とともに結合することが明らかになった。このことから、LRHG は HEV と basal lamina との接着及び HEV とリンパ球との接着に関与する新規の HEV 特異的な分子であることが示唆された。本研究は、HEV の特異的な機能を担う新規分子を明らかにしたものであり、学位に値するものと認める。