



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=" <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>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

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16911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 Venules and Identification of a Leucine-Rich High Endothelial Venules Glycoprotein as a High Endothelial Venules 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 venules)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- $\beta$ とも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- $\beta$  とも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。