

Title	CD43 collaborates with P-selectin glycoprotein ligand-1 to mediate E-selectin-dependent T cell migration into inflamed skin
Author(s)	松本, 真典
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47491
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"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	まつもと まきのり 松本真典
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 21017 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学位論文名	CD43 collaborates with P-selectin glycoprotein ligand-1 to mediate E-selectin-dependent T cell migration into inflamed skin (CD43 は PSGL-1 とともに炎症皮膚への E-セレクチン依存的な T 細胞浸潤を媒介する)
論文審査委員	(主査) 教授 宮坂 昌之 (副査) 教授 平野 俊夫 教授 菊谷 仁

論文内容の要旨

[目的]

P-セレクチンおよび E-セレクチンは炎症時に血管内皮細胞に発現が誘導され、好中球や活性化 T 細胞などのセレクチンリガンドを発現している白血球の炎症局所への遊走を引き起こす。これまでに T 細胞の炎症皮膚への浸潤において P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) が P-セレクチンの主要なリガンドとして機能するだけでなく、E-セレクチンリガンドの一つとして機能することが報告されている。しかし、PSGL-1 を欠損する活性化 T 細胞は E-セレクチンに結合することから、PSGL-1 以外にも生理的な E-セレクチンリガンドが存在することが示唆されている。そこで、私たちは T 細胞上の PSGL-1 以外の新規 E-セレクチンリガンドの同定を試みた。

[方法ならびに成績]

In vitro で作製した PSGL-1 欠損 Th1 細胞から E-セレクチン-IgG キメラタンパク質を用いたアフィニティー精製を行ったところ、骨髄球系細胞での発現が確認されている E-selectin ligand-1 (ESL-1) および 130 kDa の分子が検出された。セレクチンに結合するためにはセレクチンリガンド上の特定の糖鎖構造が必要であることから、得られた E-セレクチン結合分子を種々の糖鎖切断酵素で処理したところ、130 kDa の E-セレクチン結合分子はシアロムチンを切断する OSGE 処理によりバンドが消失したことから、シアロムチンであると考えられた。T 細胞にはシアロムチンとして CD43 が高レベルで発現することが知られていることから、E-セレクチン結合分子を抗 CD43 抗体を用いて免疫沈降を行ったところ、この 130 kDa の E-セレクチン結合分子が CD43 であることが明らかになった。ヒト T 細胞においても、マウス Th1 細胞と同様に、130 kDa の CD43 が E-セレクチンに結合した。また、E-セレクチン発現細胞がセレクチン結合性糖鎖を発現する CD43-IgG キメラタンパク質上をフロー条件下でローリングしたことから、CD43 が E-セレクチン依存的なローリングを媒介することが示唆された。以上の結果から、CD43 は PSGL-1 とともに E-セレクチンリガンドの一つとして機能し、炎症局所への白血球の遊走に関与することが示唆された。

そこで、CD43 と PSGL-1 をともに欠損させたダブルノックアウトマウス (DKO) を作製し、各種 Th1 細胞の E-セレクチンへの結合活性をフローサイトメトリーにより検討した。その結果、CD43 単独欠損 Th1 細胞および PSGL-1

単独欠損 Th1 細胞の E-セレクトインへの結合活性は野生型 Th1 細胞に比較して減少し、DKO Th1 細胞の E-セレクトインへの結合活性はさらに減少した。また、CD43 単独欠損 Th1 細胞から E-セレクトイン-IgG キメラタンパク質を用いたアフィニティー精製を行ったところ、130 kDa の分子が検出されなかったことから、130 kDa の分子は CD43 であることが確認された。続いて、CD43 が生理的な E-セレクトインリガンドとして機能するかを明らかにするために、マウスの皮膚炎症モデルでの Th1 細胞の浸潤を検討した。まず、野生型マウスの腹部に oxazolone を塗布してマウスを感作させ、6 日後に oxazolone を耳介にチャレンジし、マウスに接触性過敏反応を誘発した。oxazolone をチャレンジして 24 時間後に、⁵¹Cr でラベルした各種マウス由来 Th1 細胞を経静脈投与し、3 時間後の炎症皮膚へ集積した放射活性を測定した。その結果、PSGL-1 単独欠損 Th1 細胞の炎症皮膚への集積は野生型 Th1 細胞と比較して減少し、DKO Th1 細胞では PSGL-1 単独欠損 Th1 細胞に比較してさらに減少した。さらに、In vivo で活性化された T 細胞上の CD43 も生理的な E-セレクトインリガンドとして機能するかを検討するために、oxazolone で感作させた各種マウスのリンパ節から T 細胞を単離し、上記皮膚炎症モデルでの浸潤を検討したところ、PSGL-1 単独欠損 T 細胞および CD43 単独欠損 T 細胞の炎症皮膚への集積は野生型 T 細胞と比較して減少し、DKO T 細胞の炎症皮膚への集積は単独欠損 T 細胞に比較してさらに減少した。これらの結果から、活性化 T 細胞上の CD43 は生理的な E-セレクトインリガンドとして機能することが示された。

[総 括]

以上の結果から、活性化 T 細胞上の CD43 は PSGL-1 とともに E-セレクトインリガンドの一つとして機能し、炎症皮膚への T 細胞の浸潤に関与することが強く示唆された。E-セレクトインが炎症皮膚への T 細胞浸潤に重要な役割を果たしていることから、CD43 を標的とした T 細胞の炎症皮膚浸潤の制御による炎症性皮膚疾患の治療・開発の可能性について今後検討していきたい。

論文審査の結果の要旨

E-セレクトインは炎症時に血管内皮細胞に発現が誘導され、E-セレクトインリガンドを発現している白血球の炎症局所への遊走を引き起こすことが知られている。しかし、これまでに活性化 T 細胞上の E-セレクトインリガンドとしては P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) が同定されているだけであり、PSGL-1 以外の生理的な E-セレクトインリガンドは明らかにされていなかった。

申請者の松本真典君は活性化 T 細胞上の E-セレクトインリガンドとして CD43 を同定した。CD43 は PSGL-1 とともに生理的な E-セレクトインリガンドの一つとして機能し、炎症皮膚への T 細胞の浸潤に関与することが示された。

これらの知見は新しく、炎症局所への T 細胞の浸潤機構の解明に貢献すると考えられることから、学位の授与に値する。