



Title	PANP is a novel O-glycosylated PILR α ligand expressed in neural tissues
Author(s)	木檜, 周
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58231
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	木 檜 周 ^{あまね}
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 24370 号
学位授与年月日	平成23年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学位論文名	PANP is a novel O-glycosylated PILR α ligand expressed in neural tissues (PANPはO型糖鎖を有する、PILR α の新規リガンドであり、神経組織に発現している)
論文審査委員	(主査) 教授 荒瀬 尚 (副査) 教授 竹田 潔 教授 熊ノ郷 淳

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

PILR α は免疫抑制化のシグナルを伝達するITIM(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif)を細胞内に持った免疫抑制化レセプターの一つである。従って、PILR α とそのリガンド分子との結合は免疫制御にかかわっていると考えられる。PILR α と結合する分子としては、CD99やヘルペスウィルスの glycoprotein Bが明らかになってきたが、それらの分子が発現していない細胞でもPILR α に認識されるものが存在する。そこで、我々は新たなPILR α リガンドを明らかにすることにより、PILRの担う免疫制御の一端を明らかにしようと試みた。

〔 方法ならびに成績 〕

我々はマウスのメラノーマであるB16細胞がCD99を発現していないにもかかわらずPILR α -Ig融合蛋白と結合することを見いだした。そこで、B16細胞からレトロウィルスcDNAライブラリーを作製し、B16細胞上のPILR α のリガンドの発現クローニングを行った。まず、PILR α リガンドを発現しないBa/F3細胞にB16細胞のcDNAを導入し、セルソーターによりPILR α -Igに結合するクローンを得た。そこで、PILR α -Igが結合するクローンからPCRによりライブラリー由来遺伝子をクローニングしたところ、新規分子であるPANP (PILR-associating neural protein) がクローニングされた。

PANPはヒト、マウスの両方に存在しており、それらの間で相溶性が非常に高い。リアルタイムPCRの結果、主に神経組織で転写が認められた。実際、PANPを遺伝子導入した細胞はPILR α -Ig融合蛋白と結合し

た。また、PANP発現細胞はPILR α レポーター細胞を活性化させることから、PANPはPILR α を介して免疫細胞に抑制化のシグナルを送ることができる分子であると考えられた。

PILR α のリガンド認識には、リガンド上にシアル酸を含んだ特定のO形糖鎖修飾が必要である。そこで、PANPについてシアリダーゼによりPANP上のシアル酸を取り除いたところ、PANPはPILR α に認識されなくなり、PILR α によるPANPの認識にもシアル酸を含んだ糖鎖修飾が必要であると考えられた。また特定のO型糖鎖修飾酵素の発現により、PILR α とPANPの結合が阻害されることから、PANPの認識には特定のO型糖鎖構造が必要であると考えられた。

[総 括]

我々の見いだしたPANPは神経組織に多く発現している新規分子である。PILR α のPANPとの結合にはシアル酸を含む特定の糖鎖構造が必要であった。以上より、PANPはPILR α のリガンドとして免疫制御にかかわっていると考えられた。

論文審査の結果の要旨

PILR α は細胞内に免疫抑制化のシグナルを送ることのできる免疫抑制化レセプターの一つである。PILR α とその宿主リガンドであるCD99の結合は免疫制御にかかわっていると考えられる。CD99以外にはPILR α の宿主リガンドは未だ知られていない。我々はマウスのメラノーマであるB16細胞がCD99を発現していないにもかかわらずPILR α -Ig融合蛋白と結合することを見いだした。ライブラリースクリーニングにより、新規分子PANP (PILR-Associating Neural Protein) をリガンドとして同定した。PANPはヒト、マウス等の哺乳動物に保存されており、種間の相同性が非常に高い。リアルタイムPCRで組織発現を調べた結果、主に神経組織で転写が認められた。PANPを遺伝子導入した細胞はPILR α -Ig融合蛋白と結合し、PILR α レポーター細胞を活性化させることからPILR α を介して免疫細胞に抑制化のシグナルを伝達すると考えられた。また、PANPとPILR α の結合にはシアル酸を含む特定のO型糖鎖が必須であった。これらの結果から、PANPはPILR α のリガンドとして免疫制御にかかわっている可能性が考えられる。

以上の事柄は学位に値するものと認められる。