



Title	The COMMD3/8 complex determines GRK6 specificity for chemoattractant receptors
Author(s)	藤本, 潤
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76426
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、 〈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

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	藤本 潤
論文題名 Title	The COMMD3/8 complex determines GRK6 specificity for chemoattractant receptors (COMMD3/8複合体は走化性因子受容体にGRK6を選択的に動員する)
論文内容の要旨	
<p>〔目的 (Purpose)〕</p> <p>免疫系が正常に機能する上で必要不可欠である秩序だったリンパ球の移動と配置は、主にケモカインに代表される走化性因子とそれらを認識するGタンパク共役型受容体 (G protein-coupled receptor, GPCR) によって制御されている。GPCRにリガンドが結合すると、Gタンパクに媒介されるシグナル伝達が惹起される一方で、GPCRのC末端領域がGPCR kinase (GRK) にリン酸化されることによってβ-arrestinに媒介されるシグナル伝達が始まる。GRKには7つのサブタイプが存在するが、それぞれがGPCRのC末端領域の異なる部位をリン酸化し、その部位に応じてβ-arrestinに媒介されるシグナル伝達のアウトカムが決まる。我々は、copper metabolism MURR1 domain-containing (COMMD) 3とCOMMD8から成る複合体 (COMMD3/8複合体) が、ケモカイン受容体CXCR4のC末端領域に会合することを見出した。本研究は、走化性因子受容体のシグナル伝達におけるCOMMD3/8複合体の役割を分子レベルで解明するとともに、免疫応答におけるCOMMD3/8複合体の役割を明らかにすることを目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕</p> <p>COMMD3/8複合体は、CXCR4の他に、CXCR5、CCR7およびEBI2といった複数の走化性因子受容体と刺激依存的に会合することが確認された。COMMD3とCOMMD8は、一方の非存在下では他方がプロテアソームを介して分解されてしまうことから、COMMD3とCOMMD8はその安定性において相互依存的であることが分かった。B細胞特異的にCOMMD3/8複合体を欠損するマウスを作製し、このマウスから採取したB細胞について走化性試験を行ったところ、COMMD3/8複合体が会合するCXCR4、CXCR5、CCR7およびEBI2を介する走化性が野生型B細胞に比べて低下したことから、COMMD3/8複合体が走化性因子受容体のシグナル伝達の正の制御因子であることが分かった。また、B細胞特異的COMMD3/8複合体欠損マウスを免疫したところ、活性化B細胞の移動の異常に伴って、抗体産生、胚中心B細胞および形質芽細胞の生成が野生型マウスに比べて著明に減少したことから、COMMD3/8複合体が液性免疫応答の誘導に重要な役割を果たしていることが分かった。その上で、COMMD3/8複合体が走化性因子受容体のシグナル伝達を正に制御する分子メカニズムをCXCR4をモデルとして解析した。CXCR4を刺激することによるGタンパクの活性化は、COMMD3/8複合体欠損B細胞と野生型B細胞で同等であったことから、COMMD3/8複合体がCXCR4のGタンパクに媒介されるシグナル伝達には関与していないことが分かった。一方、COMMD3/8複合体欠損細胞では、CXCR4を刺激することによるβ-arrestinの動員およびその下流のMAPKのリン酸化が減少した。さらに、COMMD3/8複合体欠損B細胞では、CXCR4を刺激することによるGRK6の動員、GRK6によるCXCR4のリン酸化が起こらないことが分かった。これらの結果から、COMMD3/8複合体はGRK6を選択的にCXCR4に動員するアダプター分子として機能し、β-arrestinに媒介されるシグナル伝達を促進することでリンパ球の走化性を高めることが明らかになった。</p> <p>〔総括 (Conclusion)〕</p> <p>GPCRにどのGRKが動員されるのか、その選択性を決める分子機構はこれまで不明であり、GPCRのシグナル伝達における大きな疑問点の一つであった。本研究から、COMMD3/8複合体がGRK6を選択的にGPCRに動員することが示され、特定のGRKをGPCRに動員する「GRKアダプター」とも呼ぶべき分子種の存在が初めて明らかになり、このようなアダプター分子によってGPCRに対するGRKの選択性が決定される可能性が示唆された。CXCR4、CXCR5、CCR7およびEBI2といった走化性因子受容体によって規定されるB細胞の移動と配置は、液性免疫応答が効率良く惹起される上で必須である。本研究においてCOMMD3/8複合体がB細胞の移動と液性免疫応答の誘導において重要な役割を果たしていることが明らかになったことから、COMMD3/8複合体が自己免疫疾患をはじめとする炎症疾患の治療標的となる可能性が示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 藤本 潤	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 鈴木 一博
	副 査 大阪大学教授 荒瀬 尚
	副 査 大阪大学教授 山崎 晶
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>本論文において、申請者らはケモカイン受容体をはじめとする走化性因子受容体の細胞内領域に会合する分子としてCOMMD3/8複合体を同定し、COMMD3/8複合体が走化性因子受容体のシグナル伝達を正に制御する分子機構を明らかにするとともに、COMMD3/8複合体が生体内におけるBリンパ球の移動および液性免疫応答の成立において重要な役割を果たしていることを明らかにした。申請者は、共同筆頭著者としてCOMMD3/8複合体のBリンパ球の移動および液性免疫応答における役割の解析を行った。本論文は、走化性因子受容体のシグナル伝達の新たな制御メカニズムを解明し、COMMD3/8複合体が重要な免疫制御因子であることを示した点において有意義であり、申請者の寄与も顕著であることから、申請者の学位論文に値すると考えられる。</p>	