The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Self-recognition through Dectin-1 exacerbates liver inflammation
Author(s)	鳥越, 祥太
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96327
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	鳥越　祥太
論文題名 Title	Self-recognition through Dectin-1 exacerbates liver inflammation (Dectin-1を介した自己認識が肝臓の炎症を悪化させる)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

パターン認識受容体は病原体だけでなく自己成分もまた認識することで、外因性ならびに内因性のストレスを感知する機能を有すると考えられている。これらの受容体による自己認識は生体のホメオスタシスの維持に有益な場合もあれば、自己免疫疾患や代謝疾患などの増悪といった有害な場合もあると考えられている。パターン認識受容体の１つであるDectin-1は、多糖類を認識することにより抗真菌免疫に関与するC型レクチン受容体としてよく知られているが、自己成分の認識機構ならびにその役割について十分に解明されていない。そこで本研究では、Dectin-1の内因性リガンドの探索を試み、無菌的な肝炎モデルを用いた実験を行うことで、生体におけるDectin-1の自己認識の役割を明らかにすることを目的にした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

Dectin-1の内因性アゴニストを探索するために、Dectin-1による認識を検出できるGFPレポーター細胞を用いて実験を行ったところ、マウス肝臓由来の親水性画分にDectin-1活性が存在することが明らかになった。エタノール沈殿、限外濾過、陰イオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過カラムクロマトグラフィーなどの精製を経て、活性の高い画分を濃縮した。この活性成分の性質を調べるために、ウェスターゼやセルラーゼ、アミラーゼなどの多糖分解酵素で活性成分を処理すると、アミラーゼで活性が消失したことから、Dectin-1アゴニストがalpha-1,4グルコシル結合を有することが示された。同様の性質をもつ活性成分は、無菌マウス由来の肝臓から精製されたことから、肝臓由来のアゴニストは内因性成分であることが示唆された。

次に、生体のおけるDectin-1の自己認識の機能を解析するために、Dectin-1アゴニストが存在する肝臓での無菌的な炎症モデルを用いた。CCl_4誘導性の肝炎モデルでは、Dectin-1欠損マウスにおいて、野生型マウスと比較して、好中球や単球といった炎症性細胞の浸潤や血清中のサイトカイン産生などの肝炎の程度が軽減したが、その病態には影響を与えなかった。一方、STZとHFDを組み合わせたマウスのNASHモデルでは、Dectin-1欠損によってそれらの炎症が低下したことに加えて、肝炎のバイオマーカーであるALTの減少や、肝臓の線維化が減少した。このNASHモデルマウス肝臓由来の水溶性画分ではDectin-1活性が上昇しており、Dectin-1の活性化と肝炎の進行との間に病態サイクルが存在する可能性が示唆された。最後に、親水性アゴニストが肝炎を惹起しうるかマウスに静脈内投与し調べたところ、血清中の炎症性サイトカインが誘導され、炎症細胞の肝臓への浸潤が増加した。このことから肝臓由来の親水性アゴニストは炎症を促進する自己成分であることが示された。

〔総　括(Conclusion)〕

本研究は、C型レクチン受容体であるDectin-1が肝臓由来の親水性成分を認識すること、ならびにこの活性成分が肝臓に炎症を誘導することを見いだした。さらに、Dectin-1が無菌的な肝炎の増悪に寄与していることが明らかになった。これらのことから、Dectin-1による自己成分の認識の役割の１つが提示され、Dectin-1のアゴニスト認識の阻害が肝炎に対する治療法につながる可能性がある。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　　鳥越　祥太

		（職）	氏　　名	
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	山崎 晶	署名
	副　査	大阪大学教授	芝 清隆	署名
	副　査	大阪大学教授	岩永史郎	署名

論文審査の結果の要旨

鳥越祥太氏は本研究にて、自然免疫受容体であるDectin-1が肝臓由来自己成分を認識すること、ならびに無菌的な肝炎を増悪させることを明らかにした。Dectin-1は真菌に対する受容体として生体防御を担っていることが知られていたが、一方でDectin-1が認識しうる自己成分が存在するか、またDectin-1を介した自己認識の役割に関しては不明であった。本研究ではGFPレポーター細胞を用いて、Dectin-1が肝臓由来親水性成分を認識することを見出した。活性成分はalpha 1,4 グルコシル結合からなる多糖成分であることが示唆された。さらにDectin-1の機能解析のためにマウスの無菌的な肝炎モデルを用いて野生型マウスとDectin-1欠損マウスの間で表現系を比較したところ、Dectin-1が炎症性細胞の浸潤を誘導し、肝炎マーカーの上昇や肝臓の繊維化の促進など、肝炎の増悪に寄与することを明らかにした。本研究は免疫学分野における学術的な意義を有しており、国際的な評価に耐えうる水準に達しているため、博士(医学)の学位授与に値すると認められた。