



Title	Signaling via C-type lectin receptors on the surface of dendritic cells/macrophages are involved in the pathogenesis of lung disease
Author(s)	ジョンソン, エマリー
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/98654">https://hdl.handle.net/11094/98654</a>
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

氏 名 ( ジョンソン エマリー )

論文題名

Signaling via C-type lectin receptors on the surface of dendritic cells/macrophages are involved in the pathogenesis of lung disease

(樹状細胞/マクロファージ表面に存在するC型レクチン受容体を介したシグナルは肺疾患の病態進展に関与する)

## 論文内容の要旨

【研究の背景】 新型コロナウイルス感染症 (COVID19)は、SARS-CoV-2による感染症であり、2019年12月に中国で初めて報告された。世界中で多くの死者をだし、近代稀に見るパンデミックを引き起こした。その死因に関しては肺炎だけでなくCOVID-19感染に伴う異常な免疫応答や、慢性閉塞性肺疾患(COPD)のような基礎疾患の存在が重要視されている。樹状細胞やマクロファージなどの免疫細胞は初期免疫応答を担っており、COVID-19感染や肺気腫の病態進展に重要な役割を持つ。本研究では、C型レクチン受容体である langerin と DC-SIGN に注目し、新しい肺気腫の治療標的の可能性と SARS-CoV-2 の糖鎖免疫シグナルに関して検討した。

## 【研究1】 肺気腫モデルマウスを用いたケラタン硫酸二糖保護機能における langerin の関与

樹状細胞上に存在するC型レクチン受容体 langerin のリガンドとして、先行研究で発見されたケラタン硫酸ベース二糖L4が、どのようなシグナルを介して樹状細胞の炎症惹起作用を抑制するか分子レベルで検討した。さらにマウス肺気腫モデルを使ってL4がCOPDの治療のための有望な治療ターゲットであることを示した。

## 【研究2】 SARS-CoV-2のS1タンパク質はDC-SIGN発現THP-1細胞においてERK/MAPKシグナリングを増強させる

COVID-19感染に重要なSARS-CoV-2スパイクタンパク質には多彩な糖鎖が存在し感染に影響を及ぼす可能性があるが、細胞内シグナル伝達が生じるメカニズムはあまり解明されていない。本研究では、SARS-CoV-2のS1スパイクタンパク質が、DC-SIGNを発現させたヒト単球性白血病細胞株であるTHP-1細胞に対して、どのような細胞内シグナルを誘導するのか検討した。その結果、DC-SIGN発現THP-1細胞へのSARS-CoV-2 S1タンパク質による刺激では、ERK経路はNF-KB経路よりも優位であり、ERK経路がSARS-CoV-2における免疫の活性化に寄与している可能性があることを示唆した。また、マンナンやマンナンBSAではERKの活性化は認められなかった。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( ジョンソン エマリー )			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	三善 英知
	副 査	教授	木原 進士
	副 査	教授	尾路 祐介

## 論文審査の結果の要旨

ジョンソンエマリーは、3年間の博士後期課程を大阪国際がんセンター研究所長の谷口直之先生のもとでC型レクチン受容体を介したシグナルと肺疾患の病態進展に関する研究を行い、以下の成果を得た。

樹状細胞やマクロファージなどの免疫細胞に存在するC型レクチン受容体は、細胞表面で異常糖鎖を認識し、様々な免疫反応を引き起こす。先行研究によって、樹状細胞表面に存在する langerin 受容体にケラタン硫酸ベース二糖L4が結合し、抗炎症性のシグナルを伝えることが知られていた。本研究ではプロテオミクス解析の手法を用いて、L4刺激によるランジェリンのシグナル分子としてCapGを同定し、細胞質から核内に移行したCapG が炎症性サイトカインであるTNF-alphaを抑制する転写因子として機能することを見出した。さらに、langerin KOマウスにエラスターゼ誘導の肺気腫モデルを作製すると、WTで見られた炎症抑制効果がKOマウスでは認められず、TNF-alphaの発現が増強していることを証明した。これらの結果はL4→Langerin→CapG axisが生体内でも作用し、L4が創薬ターゲットになる可能性を示唆している。

もう一つの成果として、近年パンデミックで有名な新型コロナウイルス(COVID19)と樹状細胞に存在するC型レクチン受容体の1つDC-SIGNに関して新知見を得た。COVID-19感染に重要なSARS-CoV-2スパイクタンパク質には多彩な糖鎖が存在し、感染に影響を及ぼす可能性がある。本研究では、SARS-CoV-2のS1スパイクタンパク質が、DC-SIGNを発現する樹状細胞様細胞(ヒト単球性白血病細胞株であるTHP-1細胞をPMAとIL-4を用いて分化誘導した細胞)に対して、どのような細胞内シグナルを誘導するのか検討した。その結果、DC-SIGN 発現樹状細胞様細胞へのSARS-CoV-2による刺激では、ERK 経路は従来から言われてきたNF-kB 経路よりも優位であり、ERK経路がSARS-CoV-2における免疫の活性化に寄与している可能性があることを示唆した。

以上の研究成果は、学術的価値が極めて高いものであり、博士（保健学）の学位授与に値すると考えられる。