

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 基礎医学系講座 分子病態学分野	氏 名	川本 英嗣
審 査 委 員	主 査 丸山 一男 副 査 須藤 啓広 副 査 ガバザ エステバン		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>LFA-1 and Mac-1 integrins bind to the serine/threonine-rich domain of thrombomodulin</p> <p>筆者らは論文において下記の内容を述べている。</p> <p>免疫系において重要な役割を担う細胞接着分子白血球インテグリンの LFA-1 (αL82) と Mac-1 (αM82) は血管内皮細胞に発現するリガンド ICAM-1 に接着することで炎症部位への白血球の動員に関わっている。</p> <p>本研究は血管内皮細胞上で発現が認められる抗凝固因子であるトロンボモジュリン (TM) が新たな白血球インテグリンリガンドであることを示した。</p> <p>筆者らは TM の細胞外ドメイン全てをヒト IgG の Fc 部分と融合させた可溶性リコンビナントタンパク (TM-domains 123-Fc) を作成し、ヒト末梢血単核細胞 (human peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) との結合がインテグリン依存性に認められることを示した。またヒト PBMC と TM の結合がどの白血球インテグリン・メンバーに依存するかを調べるため β1 および β2 インテグリン抗体を用いて結合の阻害実験を行い、TM-domains 123-Fc とヒト PBMC との結合が β2 インテグリン抗体により阻害することを示した。よって TM-domains 123-Fc とヒト PBMC との結合は β2 インテグリンに依存していると考えられた。ヒト PBMC に発現する代表的な β2 インテグリン・メンバーは LFA-1 (αL82) と Mac-1 (αM82) である。筆者らはヒト PBMC とプレートに固相化した TM の結合が αL および αM 抗体で阻害されることを見いだした。この結果により TM と結合するインテグリン・メンバーが LFA-1 および Mac-1 であることを同定した。ヒト PBMC 上に発現する LFA-1 および Mac-1 インテグリンは、TM-domains 123-Fc と結合するが、筆者らはさらに TM の細胞外ドメインのうちどのドメイン (ドメイン 1: D1、レクチン様ドメイン; ドメイン 2: D2、EGF 様ドメイン; ドメイン 3: D3、セリン・スレオニンリッチドメイン) がインテグリンとの結合に関与するかを、各ドメインを欠損した変異型 TM タンパクを作成して検討し、インテグリンと TM の結合部位はセリン・スレオニンリッチドメイン (D3) であることを同定した。</p> <p>この結果は白血球インテグリンの LFA-1 と Mac-1 が血管内皮細胞に発現する TM と結合し、</p>			

TM が新たな白血球インテグリンリガンドとして機能することで、白血球の血管内皮細胞上での接着の制御機構に影響を及ぼしている可能性を示唆する。

本研究はヒト白血球のインテグリン LFA-1 および Mac-1 が血管内皮細胞の TM とドメイン 3 を介して結合することを *in vitro* で初めて証明した。TM は実際の臨床現場では播種性血管内凝固症候群 (DIC) の治療薬として使用されており、本研究は今後の発展性が期待される仕事と考えられ、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Biochemical and Biophysical Research Communications

第 473 巻 第 4 号 P1005-P1012

2016 年 5 月 13 日掲載

Eiji Kawamoto, Takayuki Okamoto, Yoshimi Takagi, Goichi Honda,
Koji Suzuki, Hiroshi Imai, Motomu Shimaoka