

氏名	梶原 敏 充
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3556 号
学位授与の日付	平成20年3月25日
学位授与の要件	医歯学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Intracellular trafficking of β_2 -glycoprotein I complexes with lipid vesicles in macrophages: Implications on the development of antiphospholipid syndrome
(β_2 -グリコプロテインI・脂質複合体の細胞内輸送：抗リン脂質抗体症候群発症における意義)

論文審査委員 教授 竹居 孝二 教授 松井 秀樹 准教授 近藤 英作

学位論文内容の要旨

β_2 -グリコプロテインI (β_2 GPI) は抗リン脂質抗体の主要な自己抗原として知られている。抗リン脂質抗体症候群 (APS) 患者血清中においては酸化低密度リポ蛋白 (oxLDL) あるいは陰性荷電リン脂質などと複合体を形成し、これら複合体が自己反応性 T 細胞を活性化していることが示唆された。本研究では、J774 マクロファージ様細胞株を用いて、 β_2 GPI と β_2 GPI/oxLDL 複合体の細胞内輸送を比較した。その結果、遊離型 β_2 GPI では後期エンドソームに停滞するが、複合体となった β_2 GPI はリソソームに輸送されることが観察された。また β_2 GPI/oxLDL 複合体は、IgG 抗 β_2 GPI 抗体 WB-CAL-1 存在下において、急速にマクロファージに取り込まれ、最終的にリソソームへ局在した。興味深いことに、 β_2 GPI/oxLDL と WB-CAL-1 との免疫複合体は、Fc γ 受容体 (Fc γ RI) およびスカベンジャ受容体 CD36 の細胞表面への発現を亢進した。これらの結果から β_2 GPI/oxLDL 複合体は、APS における主要な自己抗原となり、自己抗体存在下では抗原の提示とマクロファージの泡沫化を促進させることが示唆された。

論文審査結果の要旨

β_2 -グリコプロテインI (β_2 GPI) は、抗リン脂質抗体症候群 (APS) における主要自己抗原であり、 β_2 GPI が酸化 LDL と形成する複合体がマクロファージによる取込まれることにより、T 細胞の活性化が引き起こされる。

本研究は、APS における β_2 GPI の機能を明らかにするために、マクロファージにおける細胞内輸送経路を調べたものである。マクロファージ細胞株 J774 において、遊離型 β_2 GPI は後期エンドソームに停滞したが、 β_2 GPI/酸化 LDL 複合体はリソソームまで輸送された。さらに、 β_2 GPI/酸化 LDL に IgG 抗 β_2 GPI 自己抗体を加えて形成される免疫複合体は、細胞への取込みを増加させ、細胞表面の Fc γ 受容体やスカベンジャ受容体 CD36 の発現を亢進した。これらの機序により β_2 GPI がマクロファージの泡沫化促進に働くことが示唆された。

本研究は、APS の分子メカニズム、特に β_2 GPI に関して新しい知見を得た点において価値ある業績である。よって本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。