

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はリソゾ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、最終的にリソゾームへ局在した。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複合体はリソゾ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。