

## 賈 楠 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

Ligand-guided different responses via the neutrophil C5a receptor  
(同じ C5a レセプターを介しながらリガンド誘導性に異なる好中球の反応)

白血球に対する化学遊走因子は、2種類に分類される。一つは、白血球の走化作用のみを促進する因子、他方は走化作用だけでなく顆粒内容物の放出や活性酸素の産生といった分泌促進因子としての作用も有する因子である。例えば、補体成分由来の C5a は、白血球の走化と顆粒内容物分泌の両方を促進する。一方、グラム陰性菌が産生する seventeen kilodalton protein (Skp) は、白血球の走化性のみを促進する化学遊走因子である。C5a と Skp は白血球が発現する同じ C5a 受容体に結合するにもかかわらず、結合後の白血球が示す反応が異なる機構は不明であった。申請者は、Skp の C5a 受容体への第 2 結合部位を同定し、結合部位を変異させた蛋白質およびペプチドを用いて、その分子機構について検討した。

C5a の C5a 受容体への第 2 結合部位のアミノ酸配列より、Skp の同受容体への結合部位候補として 3 箇所を抽出した。各候補結合部位を含むペプチドを用い好中球の走化性に対する影響を検討したところ、Skp の 103 番から 105 番 (QDR) を含むペプチドが最も好中球の走化性を促進した。また、QDR を QRD に置換した組換え体では走化活性が有意に減弱したことから、Skp の QDR 部位が最も重要な第 2 結合部位と同定した。さらに、C5a と Skp の組換え蛋白質を用いて、好中球の走化性、ペルオキシダーゼの放出、細胞内  $Ca^{2+}$  イメージングなどを行った。その結果、C5a は好中球の走化性と顆粒内容物分泌の両方を促進したが、Skp は好中球の走化性のみを促進した。ここで、Skp の 103 番の Q を C5a と同じアミノ酸残基の L に置換すると、Skp は両作用を増強した。逆に C5a の 72 番の L を Q に置換すると Skp は好中球に対する走化作用のみを示した。以上より申請者は、三つのアミノ酸残基から成る Skp と C5a の第 2 結合部位の中で、一つのアミノ酸残基の違いが、Skp ならびに C5a の C5a 受容体結合後の白血球反応性の差違に繋がると結論づけた。

審査では、C5a ならびに Skp の第 1 結合部位とその生理的意義、各リガンド結合による C5a 受容体の立体構造変化、リガンド結合後の細胞内情報伝達機構、C5a 受容体欠損細胞を用いた機能解析の有無、Skp を産生する細菌種、Skp が細菌より放出される機構、細菌内の Skp の機能などについての質疑がなされ、申請者より概ね適切な回答がなされた。

これまで白血球走化作用のみを示す化学遊走因子と、白血球走化作用ならびに顆粒内容物分泌促進作用の両作用を示す化学遊走因子では、受容体が異なると考えられていた。しかし、本研究成果は異なった化学遊走因子が同一の受容体に結合しても、結合後の白血球の反応が異なるという新たな概念を提唱し、それを分子生物学的手法により証明した点において医学の発展に貢献する有意義な研究であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 分子生理学担当教授

富澤 一仁

## 審査結果

学位申請者名：賈楠

専攻分野：分子病理学

学位論文題名：

Ligand-guided different responses via the neutrophil C5a receptor  
(同じ C5a レセプターを介しながらリガンド誘導性に異なる好中球の反応)

指導：山本 哲郎 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成22年 2月 2日

審査委員長 分子生理学担当教授

富澤 一仁

審査委員 細胞病理学担当教授

竹村 元裕

審査委員 微生物学担当教授

赤池 孝章

審査委員 免疫識別学担当教授

西村 本治