

Draper-mediated and  
phosphatidylserine-independent phagocytosis of  
apoptotic cells by Drosophila  
hemocytes/macrophages

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/14691">http://hdl.handle.net/2297/14691</a>

学位授与番号	甲第 1715 号
学位授与年月日	平成 17 年 9 月 30 日
氏 名	真中 純子
学位論文題目	Draper-mediated and phosphatidylserine-independent phagocytosis of apoptotic cells by <i>Drosophila</i> hemocytes/macrophages (シヨウジョウバエのヘモサイト/マクロファージによる Draper を介してホスファチジルセリンに依存しないアポトーシスの細胞の貪食)
論文審査委員	主 査 教授 須田 貴司 副 査 教授 山本 博 向田 直史

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

アポトーシス細胞は食細胞による貪食によって速やかに生体内から排除される。この現象は、発生初期での形態と組織機能の形成及びその後の生体恒常性維持に必須である。貪食反応のアポトーシス細胞選択性は、アポトーシス過程で細胞表層に出現する目印分子が食細胞の受容体に認識されることで規定される。これまで哺乳類で多くの貪食目印分子と受容体が提案されているが、*in vivo* での役割が示されているものはごくわずかである。その一方、遺伝学が適用できる線虫では、貪食受容体から導かれる情報伝達経路が二通り存在することが明らかにされている。これらの経路で働く因子の多くは哺乳類を含む他の生物にも存在し、貪食誘導性の情報伝達経路は種を越えて普遍的であると予想される。そして、貪食目印分子と受容体の組み合わせも保存されている可能性がある。しかし、生化学的解析が困難である線虫では目印分子と受容体の同定は遅れている。遺伝学及び生化学的解析が可能なシヨウジョウバエはこの点を追求するための有利な実験動物であるが、貪食目印分子と受容体についての情報はごく限られていた。このような背景のもとに、本研究はシヨウジョウバエ食細胞によるアポトーシス細胞の認識に関わる分子の同定をめざして行われた。

まず、哺乳類のマクロファージに相当するシヨウジョウバエの株細胞 *l(2)mbn* を食細胞とした貪食反応を確立した。そのために、アポトーシスを誘導した別の株細胞 *S2* を標的として、*l(2)mbn* 細胞による貪食を調べた。*l(2)mbn* 細胞は変態ホルモンのエクダイソンで処理することによってマクロファージ様に分化し、*S2* 細胞をアポトーシスに依存して貪食した。アポトーシス *S2* 細胞は哺乳類の代表的貪食目印分子であるホスファチジルセリンを表層に出現させるが、*l(2)mbn* 細胞による貪食はこれに依存しなかった。さらに、他研究者によって見出されていた貪食受容体 *Croquemort* の関与も認められなかった。しかし、線虫で遺伝学的に見出された貪食受容体 *CED-1* のシヨウジョウバエホモログ *Draper* の発現を *l(2)mbn* 細胞で抑制すると、貪食程度が約半分まで低下した。次に、*Draper* の関与を *in vivo* で調べるため、アポトーシス細胞の DNA 断片化を担う酵素が発現しない変異体シヨウジョウバエを使い胚丸ごとの貪食を検出する実験系が開発された。これを用いて解析したところ、胚において *Draper* 発現を抑制すると貪食反応がやはり部分的に低下した。さらに、胚で働く食細胞のマクロファージとグリアとも、*Draper* に依存した細胞貪食を行うことが判明した。

以上の結果から、シヨウジョウバエ食細胞は線虫の貪食受容体 *CED-1* のホモログ *Draper* を受容体とするアポトーシス細胞の貪食を行うことが明らかとなった。アポトーシス細胞貪食反応について線虫とシヨウジョウバエをつなぐ事実を初めて記述した本研究は、今後の同現象の研究に大きく貢献する労作であると評価され、学位に値すると判定された。