

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	死細胞受容体のシグナル伝達機構				
研究テーマ (欧文) AZ	Signal transduction of a receptor for apoptotic cells.				
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)はなやま	名)りきなり	研究期間 B	2012 ~ 2014 年
	漢字 CB	華山	力成	報告年度 YR	2014 年
	ローマ字 CZ	Hanayama	Rikinari	研究機関名	大阪大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	大阪大学免疫学フロンティア研究センター・特任准教授				
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)	<p>生体内でアポトーシスを起こし死滅した細胞は、マクロファージなどの食細胞に速やかに貪食され除去される。貪食されたアポトーシス細胞は、ファゴソームという小胞に取り囲まれ、これがリソソームと融合することによりファゴリソソームとなり、取り込んだ死細胞を融解する。近年、私達の研究グループは、マクロファージの一部にTim4(T-cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule 4)という分子が発現しており、この分子が死細胞の貪食を促進することを示した。Tim4 はタイプ I 型膜蛋白質であり、アポトーシス細胞に対する受容体として作用する。ところが、Tim4 の細胞内領域は比較的短く特徴的なドメイン領域も存在しない為、Tim4 がどのような分子機構を介して死細胞を取り込むのか不明であった。そこで私達は、Tim4 には細胞外で結合する共受容体が存在すると考え、その同定を行い TIP1(Tim4-interacting protein 1)と名付けた。TIP1 はタイプ II 型の膜蛋白質で、細胞質側に膜リン脂質と結合するドメインを複数持っている。私達は TIP1 がマクロファージの細胞膜とリソソーム膜に局在していることを確認した。そこで TIP1 を shRNA でノックダウンしたマクロファージを樹立し、アポトーシス細胞を貪食させたところ、ファゴソームとリソソームの融合が障害されていることが明らかとなった。更にファゴリソソーム内で消化しきれなかった残渣は最終的に細胞外へと放出されるが、TIP1 ノックダウン細胞では残渣の放出が顕著に障害されていることが明らかになった。以上の研究成果は、アポトーシス細胞貪食後の処理機構の解明に今後貢献すると期待される。</p>				
キーワード FA	アポトーシス	マクロファージ	ファゴソーム	リソソーム	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Macrophages engulf apoptotic cells by recognizing phosphatidylserine exposed on the surface of the apoptotic cells. We previously identified a receptor on macrophages that directly recognizes the apoptotic cells. Tim4 is a type I transmembrane protein expressed on macrophages. It binds to phosphatidylserine on apoptotic cells via its IgV domain and promotes the phagocytosis of apoptotic cells. However, Tim4 has a short cytoplasmic region and the deletion of this region does not affect the phagocytic ability of Tim4. We therefore tried to identify the molecules that interact with Tim4 and mediate the phagocytic signal. When we did the coimmunoprecipitation with NIH3T3 transformants expressing Tim4, we could detect two specific bands that are larger than Tim4, and identify the molecules by mass spectrometry. We named the protein as Tim4-interacting protein 1, TIP1. TIP1 is a transmembrane protein with multiple protein/lipid-interaction domains in the cytoplasmic region. Notably, we found that TIP1 is highly expressed in various macrophages and BMDC, but not in T or B cells, suggesting that TIP1 is a macrophage specific protein. We found TIP1 is localized to small puncta that can be stained with LAMP1, indicating that TIP1 is localized to lysosomes. Macrophages phagocytose apoptotic cells into phagosomes and digest them into peptides by the fusion of phagosomes with lysosomes. Since TIP1 is expressed at lysosomes and possibly plasma membrane, we considered the possibility that TIP1 may regulate the fusion of phagosomes with lysosomes by promoting the interaction with one another. To prove this idea, we quantified the efficiency of phago-lysosome formation. The longer we incubate macrophages with apoptotic cells, the more phago-lysosomes are formed. However the TIP1 knockdown macrophages had decreased phago-lysosome formation, suggesting that the fusion between phagosomes and lysosomes were impaired by TIP1 knockdown. In addition, we found that undigested debris in the phago-lysosomes were not expelled in the TIP1 knockdown cells. These results will clarify the digestive mechanisms after phagocytosis of apoptotic cells.