

審査の結果の要旨

氏名 豊田 信明

膜・分泌タンパクの中には、受容体、トランスポーター、接着分子、ホルモン、サイトカイン、ケモカインなど生体のホメオスターシスや炎症・防御反応の制御において中心的役割を担っているものが存在する。本研究は、膜・分泌タンパクをコードする遺伝子を、serial analysis of gene expression (SAGE)法およびDNA マイクロアレイ法という2つの異なる包括的遺伝子発現検索法を組み合わせることにより、効率的に同定する方法を開発した。実験系としては、まず活性化 Th1 細胞、活性化 Th2 細胞および resting CD4(+) 細胞の遺伝子発現プロファイルを SAGE 法により未知の遺伝子も含め明らかにした後、DNA マイクロアレイ法を利用して、膜・分泌タンパクを同定する方法を採用している。その結果、以下のように各 T 細胞のサブセットに選択的に発現する膜・分泌タンパクの同定に成功している。

1. 本研究の方法を T 細胞に適応した結果、活性化 Th1 細胞において2個、活性化 Th2 細胞に1個、活性化 T 細胞に2個の遺伝子が、各 T 細胞サブセットにおいて選択的に発現してくる膜・分泌タンパクをコードする遺伝子であることが推測された。
2. それら5個の遺伝子のうち、活性化 Th2 細胞において膜・分泌タンパクをコードする遺伝子として予測された Hs.7718 は本研究施行時、全長として公的データベース (GenBank など) に公開されていた遺伝子配列は、膜・分泌タンパクをコードする遺伝子とはその塩基配列からは予測し得ないものであった。本研究において行われた結果に基づき、さらに 5' 側の検索を行ったところ、実際はN末にシグナルシーケンスをもつ分泌タンパクであることが示された。
3. 活性化 T 細胞において、選択的に誘導されてくる遺伝子 Hs.182285 は、本研究施行時、3' EST として数百ベースが報告されているのみであった。この遺伝子の全長の同定を試みたところ、実際に膜貫通部をもつタンパクをコードしていることが示された。
4. 本研究において、膜・分泌タンパクをコードする遺伝子と予測され、かつ本研究施行時、公的データベース上に公開されている塩基配列情報からは膜・

分泌タンパクと予測されえない2遺伝子（Hs.7718 および Hs.182285）に関しては、それらの遺伝子産物が実際に膜・分泌タンパクであることを実験的に実証している。

以上、本論文は SAGE 法および DNA マイクロアレイ法を応用することにより、生体内においてある特定の状態において発現する未知の膜・分泌タンパクを包括的に同定できる可能性をはじめて示した。本研究は、様々な炎症・防御反応において重要な役割をになう新規の膜・分泌タンパクの発見に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。