

論文審査の結果の要旨

氏名 田嶋恭子

本論文では、がんに対する先天性免疫応答に中心的な役割を果たすナチュラルキラー（NK）細胞に発現する抑制性レセプターを阻害する物質の発見とその物質の NK 細胞によるがん細胞傷害を増強する作用について述べられている。NK 細胞が、がん細胞をはじめとする標的細胞を認識する際、活性化レセプター、ならびに、自己の目印とも言える主要組織適合性抗原複合体(MHC)クラス I 分子を認識する抑制性レセプターが関与し、これらのレセプターからのシグナルのバランスにより、標的細胞を傷害するか否かが決定される。細胞のがん化にともない MHC クラス I 分子の発現がしばしば低下することも知られているが、MHC クラス I を発現し続けるがん細胞を NK 細胞は効率よく傷害することはできない。本論文では、この事象に着目し、MHC クラス I を認識する抑制性レセプターに対する阻害物質を用いて、NK 細胞によるがん細胞傷害を増強することを考えた。本論文では、標的となる抑制性レセプターとしてマウス Ly49A 分子を選択し、抑制性レセプター阻害物質の発見にはランダムペプチドを提示するフェージライブラリの検索が用いられた。発見された7種類の Ly49A 阻害物質はいずれも、Leu-Pro-Trp の共通配列を有していたが、その配列上の位置により、タイプ I, II の2種に分類された。これらの Ly49A 阻害物質はいずれも Ly49A に結合することにより、Ly49A によるリガンド認識を容量依存的に阻害した。また、タイプ I,ならびにタイプ II 阻害物質が Ly49A 上の結

合部位を共有していることも明らかになった。本論文では、さらに、**Ly49A** およびそのリガンドである **H-2D^d** 間の分子間相互作用に対する **Ly49A** 阻害物質の影響の速度論的解析を行い、**Ly49A** 阻害物質が競合的に **Ly49A** によるリガンド認識を阻害することを明らかにした。

本論文では、これら **Ly49A** 阻害物質が **NK** 細胞によるがん細胞傷害に対して示す影響についても詳細な解析を行っている。その結果、**Ly49A** 阻害物質は、著者が期待したように、**Ly49A** によるがん細胞上の **MHC** クラス I リガンド認識を阻害する結果、**NK** 細胞によるがん細胞傷害を増強することが明確になった。さらに、この解析により、**Ly49A** 阻害物質の一つ、**C26** が格段に強いがん細胞傷害増強効果を有することを見いだした。本論文はこの点にも着目し、**C26** が **Ly49A** だけではなく、同一のリガンドを認識する類縁の抑制性レセプター**Ly49G** にも結合し、そのリガンド認識を阻害することを突き止めた。さらに、**C26** は **Ly49A** と **Ly49G2** を同時に阻害することにより **NK** 細胞によるがん細胞傷害をより効率的に増強することを示した。

高分子化合物である抗体を用いて抑制性レセプターを阻害し、同様の効果を得ようという試みはこれまでも報告されていたが、本論文のような低分子化学合成化合物を用いて抑制性レセプターを阻害し、がん細胞の傷害を誘導しようという試みはこれまでに例がなく、世界で初めてのものである。

本論文では、以上得られた結果をもとに、抑制性レセプター阻害物質のがん治療における可能性について、詳細な考察を加えている。

以上の本論文での発見は、**NK** 細胞を標的とするがん治療法の開発にも大きな貢献をすると認められる。

なお、本論文の一部は、松本直樹氏、大森一二氏、和田はるか氏、伊藤昌之氏、鈴木和博氏、山本一夫氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。