

# 論文審査の結果の要旨

氏名 三ツ木 元章

本論文は2章から構成され、ナチュラルキラー(NK)細胞レセプターLy49A とそのリガンド分子との相互作用に関する原子レベルでの解析結果について述べられている。Ly49A のリガンドである MHC クラス I 分子は、重鎖と $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta 2m$ )および 8-9 アミノ酸からなるペプチドから構成されているが、第1章では Ly49A との相互作用に関与する重鎖上残基について、第2章では Ly49A との相互作用に関与する $\beta 2m$  上残基について述べられている。

NK 細胞は、ある種のがん細胞を認識するリンパ球として、約30年前に発見され、がんや細胞内寄生病原体に対する先天的免疫機構を担っている細胞である。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。本論文では、マウス NK 細胞で MHC クラス I を認識する抑制性レセプターとして機能している Ly49A が認識する MHC クラス I 上領域を世界に先駆けて同定した。本論文では、Ly49A による MHC クラス I 認識が、MHC クラス I の $\alpha 1/\alpha 2$  ドメインあるいは $\beta 2m$  に対する抗体により阻害を受けることから、Ly49A が MHC クラス I 上の広い領域を認識することを予測し、MHC クラス I 重鎖の広範囲にわたって点突然変異体を作成し、Ly49A との相互作用に対する影響を

検討した。その結果、Ly49A は MHC クラス I を構成する 3 つの構造的ドメイン全てが関与する領域に結合することが明らかになった。

また、本論文では、Ly49A が認識する MHC クラス I 領域に特徴的なこととして、Ly49A が MHC クラス I の最小の構成要素であるペプチドを直接認識しないこと、 $\beta 2m$  をインターフェイスの一部として用いていることをあげて、T 細胞レセプターとの対比を行っている。

さらに、本論文の第 2 章では、Ly49A と MHC クラス I の相互作用が MHC クラス I を構成する  $\beta 2m$  の由来により大きな影響を受けること、すなわち Ly49A はマウス  $\beta 2m$  を構成要素とする MHC クラス I を認識するが、ヒト  $\beta 2m$  を構成要素とする MHC クラス I を認識しないことを見だし、このヒト、マウス  $\beta 2m$  間の違いを規定している 2 つのアミノ酸残基を同定することに成功した。本論文では、これらの  $\beta 2m$  残基の種間での違いと Ly49 分子群が NK 細胞により MHC クラス I を認識するレセプターとして用いられているかという点の間の相関を指摘し、その進化的意義について考察を加えている。

本論文での発見は、NK 細胞による標的認識機構を理解する上で、重要な貢献をしたと認められる。

なお、本論文の一部は、松本直樹博士、Wayne M. Yokoyama 博士、田嶋恭子氏、山本一夫博士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。