

論文審査の結果の要旨

氏名 和田はるか

本論文では、ヒト ナチュラルキラー(NK)細胞上の CD94/NKG2 レセプターによる HLA-E 認識の様式について述べられている。

NK 細胞は、がん細胞や病原体感染に対する先天性免疫を担う細胞群である。NK 細胞による標的細胞の認識には、活性化レセプターと抑制性レセプターが関与し、両者からのシグナルのバランスによって、認識した標的細胞を傷害するか否かが決定される。

CD94/NKG2 レセプターには複数の分子種が知られており、CD94/NKG2A は抑制性レセプター、CD94/NKG2C は活性化レセプターという相反する機能を持ちながら、ともに同一のリガンド HLA-E を認識する。これらのうち、CD94/NKG2A は自己の正常細胞の傷害を防いでいると考えられているが、CD94/NKG2C の生物学的役割については不明である。本論文は、CD94/NKG2 が認識する HLA-E 上領域を同定する目的で、多数の HLA-E 点突然変異体を作製し、その CD94/NKG2 との結合を検討した。その結果、CD94/NKG2A および C が HLA-E 分子の上面を認識することを世界で初めて明らかにしただけでなく、本論文は、それまで HLA-E の同じ構造を認識すると考えられていた CD94/NKG2A と C の間

で一部の HLA-E 変異体の認識が異なることを明らかにした。すなわち、CD94/NKG2C によっては認識されるが、CD94/NKG2A によって認識されない HLA-E 変異体があることを明らかにした。これらの変異体は自然界には存在が知られていない人工的なものであるが、HLA-E の構成要素の一つである 9 残基からなるペプチドにはある程度の多様性が存在することが示唆されていることから、本論文では、ペプチドの配列を一部改変し、その CD94/NKG2A, C との結合に対する影響を解析している。その結果、CD94/NKG2C に対する HLA-E の結合を選択的に増強するペプチドが存在することが明らかになった。本論文では以上の結果をもとに、細胞のがん化や病原体への感染等の異常に伴って CD94/NKG2C に対する HLA-E の結合を選択的に増強するペプチドが誘導されることを想定して、未解明の活性化レセプターCD94/NKG2C の生物学的機能を説明するモデルを提案している。すなわち、正常細胞の HLA-E は抑制性レセプターCD94/NKG2A によって認識されるため、正常細胞は NK 細胞によって傷害を受けないが、異常の生じた細胞上の HLA-E は活性化レセプターCD94/NKG2C によって認識されるため、異常細胞は NK 細胞によって傷害される。

今後の検証が必要ではあるが、このモデルは非常に独創的なものであり、NK 細胞による異常細胞の監視システムの理解に大きな貢献をするものと評価された。

なお、本論文の一部は、松本直樹博士、前仲勝実博士、鈴木和博博士、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。