

論文審査の結果の要旨

氏名 小金井 悟

本論文は3章から構成され、第1章では、マウスの新規NK細胞レセプターKLRH1のクローニングと機能解析について、第2章では、最近発見された非古典的MHCクラスI分子Millの性状について、第3章では、マウスBCL1リンホーマの抗原認識について述べられている。

我々人間をはじめとする脊椎動物の免疫系は、自然免疫と獲得免疫の2つに大別される。獲得免疫は、T細胞、B細胞が主要な役割を果たし、ともに遺伝子再構成により作り出される抗原レセプターをもって、多様な抗原を特異的に認識する。一方、自然免疫は、マクロファージ、好中球といった食細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、B1細胞等の細胞群、ならびにMBPやCRPのような液性因子が重要な役割を果たしている。獲得免疫は高い抗原特異性を有する一方、初めて生体に侵入した病原体に対処するには1週間程度の時間が必要である。一方、自然免疫は、多様な病原体に対して、そのパターンを認識するレセプター群を用意しており、即座に攻撃をすることができ、自然免疫系は病原体に対する初期防御において必須の役割を果たしている。

第1章では、マウスの新規NK細胞レセプターKLRH1のクロ

ーニングと機能解析について述べられている。小金井氏は、整備が進んだマウスゲノムデータをいち早く利用することにより、レクチン様マウス NK 細胞レセプター KLRH1 を同定することに成功した。また、マウス KLRH1 に対する単クローン抗体を世界で初めて作製し、KLRH1 の免疫細胞上の発現分布を明らかにした他、KLRH1 が抑制シグナルを伝達することを世界で初めて示した。NK 細胞による標的細胞を認識する際には、多数の活性化レセプターならびに抑制レセプターが関与し、それらレセプターからのシグナルのバランスで標的細胞を攻撃するか否かが決定されていると考えられている。小金井氏の以上の発見は、NK 細胞による標的細胞認識の理解に大きく貢献すると考えられる。

第 2 章では、最近発見された非古典的 MHC クラス I 分子 Mill1, 2 の性状解析を行った。Mill は NK 細胞レセプター NKG2D が認識する MIC との構造的な類縁性から、NK 細胞による認識に関与する可能性が示唆されている。Mill は一次構造上の特徴から、MIC と同様に $\beta 2$ -ミクログロブリンと会合しないのではないかと予想されていたが、小金井氏は、組換え体タンパク質を試験管内で巻き戻しさせる手法を用いて、Mill1, 2 とともに $\beta 2$ -ミクログロブリンを構成サブユニットとして持つことを世界に先駆けて明らかにした。また、Mill1, 2 分子を認識するレセプターを同定するための実験系を確立することにも成功した。これらの結果は、非古典的 MHC クラス I 分子 Mill の機能を明らかにする上で大きく貢献するものと考えられる。

第3章では、マウス自然発症リンホーマとして初めて樹立された BCL1 リンホーマの抗原認識について記載されている。小金井氏は BCL1 リンホーマが大腸菌に結合することを見だし、この結合が BCL1 上の抗原受容体である IgM を介することを発見した。自然抗体のほとんどを産生し、自然免疫に寄与する B1 細胞の一部は大腸菌を含む常在性細菌を認識することが報告されている。小金井氏は以上の発見と BCL1 が B1 細胞と類似した細胞表面マーカー群を発現することから、BCL1 リンホーマが B1 細胞由来であると結論している。以上の結果は、B1 細胞を介した細菌に対する自然免疫の機構を理解する上で大きな貢献であると考えられる。

■なお、本論文の一部は、松本直樹博士、伊藤昌之氏、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。