

# 論文審査の結果の要旨

氏名 伊藤 昌之

本論文は 1 章から構成され、ナチュラルキラー(NK)細胞上に発現する Killer cell lectin-like receptor G1 (KLRG1)のリガンドの同定とその機能について述べられている。

NK 細胞は、ある種のがん細胞を自発的に障害する能力を有するリンパ球であり、末梢血リンパ球の約 10%をしめる。NK 細胞はがんや病原体への初期防御機構を担っている。その標的認識機構は、NK 細胞が発現する活性化レセプター群と抑制性レセプター群により行われており、2 種類のレセプターからのシグナルのバランスにより NK 細胞の活性化が決定されている。抑制性レセプターの一部は免疫系で自己の目印として働いている分子 MHC クラス I を認識し、NK 細胞による自己・非自己の識別に関与していることが明らかにされているが、NK 細胞は MHC クラス I に依存しない標的認識機構も有しており、これらは、リガンドが明らかにされていない、いわゆるオーファン NK 細胞レセプターにより担われていると想像されている。

本論文では、このようなオーファン NK 細胞レセプターの 1 つ KLRG1 を取り上げ、そのリガンドの同定を行った。KLRG1 は、ヒト、マウスの NK 細胞および T 細胞の一部に発現する抑制性レセプターであり、正常マウスの NK 細胞の約 30%に発現

する。また、その発現はウイルス感染への免疫応答時に誘導され、この点で、構成的な安定した発現様式を示す MHC クラス I をリガンドとする抑制性レセプターと大きな違いを示す。伊藤氏は、KLRG1 のリガンドを同定するため、蛍光標識可溶型 KLRG1 を用いるリガンド結合実験系ならびにリガンド認識に関わると考えられる KLRG1 の細胞外領域を T 細胞シグナル伝達分子の細胞内領域に融合させたキメラレセプターを用いたレポーター実験系を確立し、これらを用いて、リガンド発現細胞の探索を行い、KLRG1 リガンドが上皮がん、およびメラノーマ上に発現することを突き止めた。伊藤氏は上皮がん細胞株から KLRG1 リガンド cDNA を発現スクリーニングによりクローニングすることに成功し、E-カドヘリンが KLRG1 のリガンドであることを発見した。また、メラノーマには E-カドヘリンが発現していないことを手がかりとして、E, N, R-の3種の古典的カドヘリンが KLRG1 のリガンドであることを明らかにした。さらにこれらカドヘリンを認識した際、KLRG1 が NK 細胞の機能を抑制することを示した。以上の発見は、KLRG1 の機能を明らかにする上で、大変重要な知見であり、これまで、細胞接着分子としてのみ捉えられて来たカドヘリン分子が、抑制性 NK 細胞レセプターを介して免疫細胞の機能を調節していることを示す全く予期し得なかった新たな知見である。さらに本論文では、がんの悪性化に伴いカドヘリンの発現が低下するとの知見と合わせて、KLRG1 を発現する NK 細胞がカドヘリンの発現が低下した悪性がん細胞

の出現を監視しているとの仮説を提案している。また、ウイルス感染においてウイルスが免疫反応によって、コントロールされた後、免疫反応が終息され始める時期に KLRG1 が NK, CD8T 細胞上に誘導されることから、免疫応答の終息への KLRG1 の寄与についても提案している。これらの提案は、今後 KLRG1 の生理的機能を明らかにして行く上で、大変意義の大きなものと考えられる。以上、本論文は博士の学位を授与するのにまことに相応しい内容であると判断される。

■なお、本論文の一部は、丸山拓馬氏、山本一夫博士、松本直樹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。