

論文審査の結果の要旨

氏名 渡辺 夏巳

本論文は序論、研究材料と方法、第1章、第2章、と結論からなる。

論文提出者の所属する研究室では、マウス肝臓を材料に発生・分化の分子機構について研究を展開してきた。ホ乳類の肝臓は、胎児期に造血器官として働いた後、出生前後にかけて造血能が低下し代謝器官へと変化していくが、その過程を制御する分子メカニズムには不明な点が多く残されている。論文提出者は、肝細胞の分化・成熟が、肝細胞表面に発現する膜タンパク質により調節されているとする過去の報告に着目し、膜タンパク質に注目したスクリーニングを行った。論文提出者は、その結果得られた興味深い2つのI型膜タンパク質、T-cell immunoglobulin and mucin domain 2 (Tim2)と Lutheran blood group glycoprotein (Lu)について、それぞれ第1章/第2章で詳細に解析している。

第1章では、Tim2の肝臓における発現と機能を解析している。Tim2の胎生期肝臓における発現は知られていなかったが、論文提出者は胎児肝臓のcDNAスクリーニングから、この分子が胎児肝臓において発現することを見だし、さらに抗体を用いた細胞分画により、肝臓を構成する細胞群においてTim2発現細胞が肝細胞であることを明確に示した。肝細胞の分化・成熟へのサイトカインなどの液性因子の関与や、細胞外マトリックスの寄与については比較的研究が進んでいる。しかし、肝細胞同士の相互作用が分化に影響を与えることは知られていたが、その実体は不明であった。本論文では、Tim2の細胞外ドメインとヒト免疫グロブリンFcドメインとの組換え融合タンパク質を用いて、Tim2と結合する分子が肝細胞に発現すること、この融合タンパク質が肝細胞の増殖・分化を抑制することを示した。また、siRNAによるTim2の発現抑制により分化が促進することなどを示し、Tim2が肝細胞同士の相互作用による分化制御を担う分子であること、Tim2が肝細胞の増殖・分化を制御することを明らかとした。さらに、Tim2を介した肝細胞同士の相互作用において肝臓の成熟とともに減少する胎児肝臓中の造血細胞の関与の可能性を提唱している。肝臓の分化成熟を制御する新たな分子を同定し肝細胞同士の相互作用の機構の一端を明

らかにしたことは、肝臓の分化機構を理解するうえで重要な貢献であると言える。

第2章では、Lu と、Lu の結合相手として知られているラミニン α 5 鎖の肝臓における発現と機能を解析している。Lu の肝臓での機能についての報告はなかったが、論文提出者は、Lu が胎児期の肝細胞に一過的に発現していること、マウス胎生肝細胞の培養系にて Lu が肝細胞成熟に関与する可能性を示した。肝細胞分化における細胞外マトリックスの重要性を示したことと Lu が未成熟肝細胞マーカーであることを明らかにした点で、意義のある研究と言える。

なお、本論文第1章は、田中 稔、鈴木 香、熊ノ郷 淳、菊谷 仁、宮島 篤との共同研究であり、第2章は、田中 稔、岡崎 有羽子、鈴木 香、宮島 篤との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を行ったもので、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（理学）の学位を授与できると認める。