

論文審査の結果の要旨

氏名 MEHTA RATNESH BHAI

主要組織適合性抗原複合体 (Major Histocompatibility Complex, MHC) は有顎脊椎動物に固有のゲノム領域であり、Tリンパ球に抗原を提示する MHC クラス I, II 分子の遺伝子を始めとして、免疫反応に重要な役割を果たす多くの遺伝子が集積している。このようなゲノム領域がいかんして形成されたかは興味深い問題であり、これまでの比較免疫学的な研究から、MHC の基本的な構成は多くの有顎脊椎動物において保たれているものの、それぞれの分類群毎に派生的な特徴を示すことが明らかになっている。特にこれまでに MHC 構造の種内多型、近縁種間での進化についての解析の主な対象とされてきた哺乳類は、クラス I 遺伝子とその抗原提示に関わるプロテアソームサブユニット遺伝子である *PSMB8* との間の緊密な連鎖が失われた特殊な MHC 構造を示し、哺乳類で得られた知見がどこまで他の脊椎動物に普遍化出来るかは疑問視されるに至っている。本論文は、クラス I、*PSMB8* 両遺伝子の緊密な連鎖が保たれている硬骨魚類のメダカ近縁種の MHC クラス I 領域の構造解析を行い、先行研究のあるメダカのものと比較することにより、MHC の基本的な進化過程を明らかにしたものである。学位論文の主要部分は、Introduction, Materials and methods, Results, Discussion よりなり、得られた成果とその意義が述べられている。

東アジアに約 20 種存在するメダカ属各種は、核型、ミトコンドリアの DNA 配列等により、3つの種群、メダカ種群、ジャワメダカ種群、セレベスメダカ種群に分けられている。本研究では BAC ライブラリーが利用可能であった、メダカ種群に属するルソンメダカと、ジャワメダカ種群に属するインドメダカが解析された。ルソンメダカは2つの一部重複する BAC クローンから、193,474bp の連続配列が得られ、メダカにおいて d 型、N 型と呼ばれる著しく配列の異なる二型性を示す *PSMB8* 遺伝子は明らかに d 型と分類された。インドメダカは2つの BAC ライブラリーを使い、一方のライブラリーからは d 型の *PSMB8* 遺伝子を含む一つの BAC 配列、141,664bp が決定された。もう一方のライブラリーからは2つの BAC クローンから 340,769bp の連続配列が決定されたが、*PSMB8* 遺伝子は N 型であった。これまでインドメダカの属するジャワメダカ種群からは N 型の *PSMB8* 遺伝子は確認されておらず、この結果により初めて *PSMB8* 遺伝子の二型性は数

千万年前とされるメダカ種群、ジャワメダカ種群の分岐以前から存在し、trans-species に伝えられてきたことが明らかになった。本研究により決定された3つの MHC クラス I 領域の配列と、これまでメダカで明らかにされていた2つの配列を互いに比較した結果、*PSMB10*, *PSMB8* 及びいくつかの *class IA* 遺伝子を含む約 100 kb の領域は配列間で大きな違いを示し MHC 領域特有の進化をしているが、それ以外の領域は比較的高い保存性を保ち、通常非 MHC 領域と同様の進化をしていることが示唆された。また、MHC 特有の進化を示す領域のうち、*PSMB10*, *PSMB8* 遺伝子は種を超えた二型性を示すのに対して、*class IA* 遺伝子はそれぞれの種に固有なコピー数を示した。メダカには *UAA* と *UBA* と呼ばれる2種類の *class IA* 遺伝子が存在するが、ルソンメダカには *UAA* が3コピー、*UBA* が1コピー存在し、またインドメダカには *UBA* は無く、*UAA* が4コピー存在した。*class IA* 遺伝子の系統樹解析では、同種の遺伝子がクラスターを形成し、それぞれの種内で homogenization が行われていることが示唆された。以上の結果はメダカ属の MHC クラス I 領域は3つの亜領域に分かれ、それぞれが異なる淘汰圧のもとに互いに独立に進化していることを示している。

これらの研究成果は、MHC の基本構造を保持する動物において初めて詳細にその進化過程を明らかにしたものとして、脊椎動物全体を通しての MHC の進化の理解に重要な寄与をするものである。

なお、本論文は、野中真弓・野中 勝との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析およ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（理学）の学位を授与できると認める。