

論文審査の結果の要旨

氏名 岸下 奈津子

獲得免疫系は脊椎動物のみでみられる高度な生体防御機構だが、有顎類が immunoglobulin (Ig) タイプの抗原受容体を用いるのに対して、現存する脊椎動物で最も下等な無顎類は leucine-rich repeat (LRR) 構造をもつ variable lymphocyte receptor (VLR) 抗原受容体を用いることが最近分かってきた。Ig タイプの抗原受容体と同様に VLR 抗原受容体はリンパ球様細胞で遺伝子再編成によって多様化するが、その仕組みについては不明であった。また、VLR タイプ抗原受容体には VLR_A と VLR_B の二種類があるが、一つの細胞で VLR_A と VLR_B 遺伝子再編成がどのように制御されているのかについても明らかになっていなかった。本研究は VLR 抗原受容体の遺伝子再編成の機構とその制御について調べ、初めてその仕組みについて明らかにし獲得免疫系の起源と進化を理解する上で重要な知見をもたらした。よって当該分野において極めて重要な仕事である。

本論文は5章からなる。第1章はイントロダクションであり、獲得免疫系で主要な役割を果たす抗原受容体を中心に、既知の Ig 系獲得免疫系と新規の VLR 系獲得免疫系に関して述べている。本研究は無顎類の VLR 遺伝子再編成機構と制御を調べたので、獲得免疫系の進化、獲得免疫応答、遺伝子再編成機構を中心に当該分野における先行研究のレビューをおこない、その中に本研究を位置付けた。第2章及び第3章は、研究結果を記している。両章においてそれぞれ、研究の進め方を示しつつ実験結果を述べ、更に全体のデータを踏まえて研究で明らかになった点やその意義を考察している。第2章は VLR 遺伝子の再編成機構に関する研究をまとめている。遺伝子再編成前、再編成後、及び再編成途中と思われる VLR 遺伝子の配列比較から、"copy choice" と呼ばれる機構を利用して複数の LRR 断片が順にコピーされることで VLR 遺伝子が完成することを明らかにした。更に、VLR 遺伝子は LRR 断片の組み合わせのみならずその結合部位をシフトさせることによって多様化することを明らかにした。第3章は VLR 遺伝子再編成の制御機構に関する研究をまとめている。単細胞レベルで VLR_A、VLR_B の遺伝子再編成と転写を調べることで、再編成も転写も VLR_A、VLR_B 相互排他的に起こっていることを明らかにした。更に遺伝子再編成はほとんどの場合 monoallelic に起こっており、feedback inhibition によって allelic exclusion が成立している可能性を明らかにした。第4章は、研究全体を通じた考察と結論を述べて、本研究の当該分野における寄与を示している。続けて第5章に、本研究の研究手法を述べている。ヤツメウナギとヌタウナギからのサンプルの調整、細胞の採取、PCR の条件、データ解析の方法などを詳しく述べている。

本研究では、VLR 遺伝子再編成が"copy choice"と呼ばれる機構を利用しておこなわれることを明らかにし、V(D)J 組み換えと同様に、LRR 断片の組み合わせと結合部位をシフトさせつことにより非常に多様な抗原受容体をつくりだすことを示した。更に VLR 遺伝子再編成は V(D)J 組み換えと同様に、VLR_A と VLR_B の再編成は相互排他的に起こり、更に基本的に一方のアリールのみで再編成が起こるように制御されていることを示した。本研究により、VLR 遺伝子再編成は V(D)J 組み換えとは全く異なる機構で行われるにもかかわらず、多様性創出の仕組みは似ており、更に各細胞当たり一つの抗原受容体を発現するように制御する機構も似ていることが明らかにされた。有顎類と無顎類は Ig タイプと VLR タイプという全く異なる分子を抗原受容体として獲得免疫系を構築してきたにもかかわらず、多様性創出の仕組みや遺伝子再編成制御機構の点において多くの共通点をもつ事が明らかになった。

なお、本論文第 2 章及び第 3 章は、松野 達哉・高橋 宜聖・高場 啓之・西住 裕文・名川 文清との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験及び解析を行ったもので、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。