

論文審査の結果の要旨

氏名 赤塚 明宣

本論文は、2章から構成され、第一章では、ヒトNK細胞レセプターKLRF1が認識するリガンドの同定について、第二章では、ヒト樹状細胞レセプターBDCA-2が認識するリガンドの同定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、樹状細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、等の細胞群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。

本論文では、自然免疫を担うNK細胞、樹状細胞の標的認識に関わるレセプターについて、解析している。これらの細胞のレセプターには、C型レクチンドメインをリガンド認識部位として持つものが多数存在し、それらはいずれもヒト第12番染色体上のNatural killer gene complexと呼ばれる領域にコードされている。これらレセプターにはそれらの認識するリガンドが不明ないわゆるオーファンレセプターが存在し、それらのリガンドを同定することは、NK細胞、樹状細胞の機能を理解する上で緊急の課題であった。

第一章では、ヒトNK細胞上に発現するオーファンレセプターKLRF1が認識するリガンドの同定とそれががん細胞における発現について述べられている。赤塚氏は、KLRF1のリガンドとして、AICLを同定し、さらにAICLが、これまで知られていた造血系細胞に発現するだけでなく、非造血系のがん細胞にも発現することを明らかにした。さらに、ヒト肝臓がんの臨床検体におけるAICLの発現を検討し、がん組織特異的にAICLが発現することを見いだした。さらに、新規に作成した抗AICL抗体を用いて、ヒトNK細胞上のKLRF1によるがん細胞上のAICLの認識が、NK細胞によるがん細胞の傷害の引き金となっていることを示した。以上の発見は、NK細胞によるがん監視機構の理解に多大な貢献をするものである。

第二章では、ヒト樹状細胞上に発現するオーファンレセプターBDCA-2が認識するリガンドの同定について述べられている。樹状細胞は、コンベンショナル樹状細胞(cDC)と形質細胞様樹状細胞(pDC)に分類されるが、BDCA-2はpDCに特異的に発現することが知られている。赤塚氏は、BDCA-2が、細胞表面に存在する糖タンパク質を修飾するアスパラギン結合型糖鎖のうち、特に非還元末端のシアル酸修飾を欠くアシアロ糖鎖に

高い特異性を持って、結合することを世界に先駆けて発見した。また、このような糖鎖構造が、T細胞の活性化に伴い、T細胞上に誘導されることを示し、BDCA-2が活性化T細胞によるpDCを抑制するネガティブフィードバック機構を構成している可能性を示した。これまで、pDCの自己免疫疾患の増悪への関与が示唆されていることから、今回の発見は、ヒト疾患の理解やその治療法の開発に貢献することが期待される。

なお、本論文の一部は、松本直樹博士、伊藤昌之博士、山本一夫博士、山内稚佐子博士、落合淳志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（生命科学）の学位を授与できると認める。