

論文審査の結果の要旨

氏名 高橋 まり子

本論文は九章からなり、第一章は内容の要旨、第二章は背景、第三章は実験に用いた材料とその方法、第四章から第六章は結果の図とその説明、第七章に考察、第八章に謝辞、最後の第九章は引用文献となっている。

第二章ではペア型免疫受容体とそのシグナル伝達の概要、及び LMIR /CD300 ファミリーに関するこれまでの知見が記されている。ペア型免疫受容体は非常に相同性の高いリガンド認識部位を有する一方、細胞内におけるシグナル伝達機構の違いにより活性型と抑制型に大別される。これらのシグナル伝達はそれぞれ、immunoreceptor tyrosine based activation motif (ITAM)や immunoreceptor tyrosine based inhibitory motif (ITIM)と呼ばれる配列を介して行われる。活性型受容体は ITAM を持つ DAP10/12、FcR γ 、CD3 ζ といったアダプター分子と会合して活性化シグナルを伝達する。一方、抑制型受容体は自身の細胞内領域に ITIM をもち、活性化シグナルを遮断する。申請者の研究テーマである CD300C はマウス骨髄由来マスト細胞(BMMCs)の cDNA ライブラリからクローニングされた leukocyte mono-Ig-like receptor (LMIR)ファミリーのヒトにおけるホモログのひとつである。CD300C は抑制型レセプターCD300A と細胞外領域の相同性が非常に高いことからこれまでに特異的抗体が存在せず、さらに生理的なりガンドが不明であることから、生体内でどのような機能を示すのか不明であった。

第四章から第六章では CD300C の発現及び機能解析について述べられている。今回の研究ではまずマウス骨髄由来マスト細胞における強制発現系で CD300C が活性化機能を持ち、その機能は FcR γ 鎖に依存するというメカニズムを明らかにした。さらに初めて CD300C 特異的なモノクローナル抗体を用いて、CD300C がヒトプライマリ細胞において単球および末梢血由来マスト細胞に高発現していることを明らかにした。これらの細胞を抗 CD300C 抗体で架橋刺激すると活性化シグナルが認められた。これらの結果

から初めてヒトプライマリ細胞における活性型レセプターとしての CD300C の発現および機能が明らかになり、非常に重要な知見といえる。加えて CD300C の生理的リガンドとして生理活性脂質であるホスファチジルエタノールアミン (PE) を同定した。さらに同じリガンドを認識する抑制型レセプター CD300A との反応性の違いがリガンド結合部位のアミノ酸配列の違いに依存することを明らかにした。

モノクローナル抗体の作成は株式会社 ACTGen の梶川氏との共同研究であり、ヒト末梢血由来マスト細胞の培養と抗体による架橋刺激は日本大学の柏倉博士との共同研究であるが、他の実験結果、すなわちマウス骨髄由来マスト細胞を用いた機能解析、抗体の特異性の確認、ヒトプライマリ細胞における CD300C の発現プロファイル、ヒト単球における機能解析およびリガンドの同定とその作用の解析は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。

以上の研究成果は CD300C の発現と生物学的機能を明らかにした研究であり、特に CD300C のリガンド候補として PE を同定し、PE に対する CD300A との反応性の違いがアミノ酸配列の違いに依存することを初めて見出したのは学術的に意義深いものである。本成果はペア型レセプターの同一リガンド認識による免疫応答の制御を理解するうえで極めて有用である。本研究では多方面からの解析が行なわれ、得られた結果も説得力がある。また目的、方法および結果も明瞭で、考察、結論も適切に導きだしており、生体防御の最前線における受容体を介した免疫応答のメカニズムの解明において大いに意義をもつ論文であると評価する。以上により、本論文は学位論文に値するものと判定した。

したがって、論文提出者に博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 1712 字