審査の結果の要旨

氏名　亀田　洋輔

本論文は２章からなり、第１章では、MICL のリガンド探索の結果について述べられ、第２章では DCIR4 発現細胞の同定について述べられている。

脊椎動物における免疫担当細胞は、骨髄系細胞とリンパ球によって構成されている。骨髄系細胞は、単球、マクロファージ、樹状細胞等の食細胞と好中球、好酸球、好塩基球等の顆粒球から構成されており、生体が生まれつき持っている自然免疫において、重要な役割を担っている。骨髄系細胞には、活性化レセプターと抑制性レセプターが発現しており、パターン認識レセプターを含む活性化レセプターが病原体の分子パターンや自己細胞のダメージによって生じる分子パターンを認識し、骨髄系細胞を活性化する一方、抑制性レセプターは正常な自己の分子を認識し、過剰な免疫応答の抑制や免疫寛容の誘導を行うと考えられる。本論文では、骨髄系細胞に発現する２種類の C 型レクチン様抑制性レセプターMICL と DCIR4 に着目して、解析をおこなっている。

第１章で述べられている MICL は好中球、単球、マクロファージ、樹状細胞などの骨髄系細胞に広く発現する抑制性レセプターであるが、そのリガンドは同定されていなかった。本論文では、リガンドの結合に応答してβガラクトシダーゼを産生する MICL レポーター細胞を用いて、MICL が認識する

リガンドを探索した結果、MICL リガンドが線溶系プロテアーゼカスケードの下流で生成される物質であることが明らかになった。今後、線溶系プロテアーゼにより生成される物質を同定することが必要であるが、線溶系で働く物質が骨髄系細胞に働きかけて、その機能を制御する可能性を示したことは、これまでに知られていない新規な発見であり、高く評価された。

第２章で述べられている DCIR4 は、遺伝子レベルでその配列が明らかにされ、mRNA の発現は報告されていたものの、タンパク質としての発現が示されていなかった C 型レクチン構造を持つ抑制性レセプターである。本論文では、特異的モノクローナル抗体を用いて、免疫系細胞上の発現を調査した結果、DCIR4 が炎症性単球とパトローリング単球からなる単球集団の双方に発現していることが初めて明らかにされた。本論文は、これまで用いられてきた CD115 に代わる新たな単球マーカーとしての DCIR4 の有用性を示したとともに、DCIR4 を介した新たな単球機能制御経路の存在を初めて示した点が高く評価された。

なお、本論文第２章は、花山幹、岸本純、粂優彦、山本一夫、松本直樹との共同研究であるが、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。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上１，０７８字