

審査の結果の要旨

氏名 岡田 亮

本論文は2章からなり、第1章では DCIR2 の発現細胞の新規同定、小腸における DCIR2 発現細胞と DCIR2 リガンドの空間的配置の解析ならびに DCIR2 の機能解析について、第2章では DCIR3、DCIR4 の組織マクロファージ及びその前駆細胞における発現の解析および DCIR3 の機能解析について述べられている。

マクロファージや樹状細胞、顆粒球をはじめとする自然免疫細胞は、体内に侵入した病原体の分子パターンを細胞表面あるいは細胞内の受容体で認識することで活性化し、貪食または炎症性サイトカインの分泌などにより病原体を排除する。自然免疫細胞による病原体の排除は生物が生存するために重要な機構であるが、一方で、免疫応答の異常な活性化は様々な自己免疫疾患の発症に寄与する。自然免疫細胞の活性化は、活性化受容体と抑制性受容体のシグナルのバランスにより制御されていると考えられる。DCIR ファミリーは、自然免疫細胞に発現する C 型レクチン受容体ファミリーであり、マウスでは 4 種類の抑制性受容体 DCIR1-4 ならびに活性化型受容体 DCAR1 および 2 がこのファミリーに属する。本論文では、DCIR ファミリー分子に着目し、その中でも特に発現と機能について詳細な解析がなされていない DCIR2 及び DCIR3、DCIR4 について解析されている。

これまで、DCIR2 の詳細な発現解析はなく、DCIR2 発現細胞としては脾臓の樹状細胞のみが同定されていた。論文提出者は、本論文第1章において DCIR2 を発現する細胞を解析し、DCIR2 発現細胞として小腸の好酸球を新規に同定した上、マウスの様々な組織の好酸球のうち、小腸の好酸球にのみ DCIR2 が発現することを示した。論文提出者は小腸の好酸球に DCIR2 が発現する機序についても解析しており、生後1週齢と生後3週齢の時期に小腸の好酸球に発現する DCIR2 の発現レベルが上昇することを明らかにした。次に、論文提出者は小腸における好酸球と DCIR2 リガンド分子の局在を免疫蛍光組織染色法により解析し、DCIR2 リガンド分子が小腸絨毛粘膜固有層に発現しており、小腸好酸球に提示されていることを明らかにした。さらに、論文提出者は質量分析によって

小腸における DCIR2 リガンド分子を網羅的に解析し、小腸に発現する DCIR2 リガンド候補タンパク質を同定した。また、論文提出者は bisecting GlcNAc 含有糖鎖を生合成する糖転移酵素である *Mgat3* を欠損するマウスの小腸には DCIR2 が結合する分子がほとんど存在しないことを見出し、小腸における DCIR2 リガンドは bisecting GlcNAc 含有糖鎖を有する糖タンパク質であることを示唆した。論文提出者は、これらの実験結果を踏まえ、小腸の好酸球に発現する DCIR2 は内在性のリガンドと結合することによって好酸球の活性化を制御する可能性があると考え、小腸の好酸球における DCIR2 の機能を解析した。論文提出者は、抗 DCIR2 抗体で小腸の好酸球に発現する DCIR2 を架橋刺激した際に、Fcγ 受容体により誘導される好酸球のアポトーシスが有意に抑制されることを見出した。

DCIR3 及び DCIR4 は単球に発現することが明らかにされているものの、これら分子を発現する細胞の解析は十分ではなかった。論文提出者は、本論文第 2 章において組織マクロファージにおける DCIR3 及び DCIR4 の発現を解析し、脳の microglia 及び肺の alveolar macrophages を除く組織マクロファージに広くこれら分子が発現することを明らかにした。さらに、論文提出者は組織マクロファージにおけるこれら分子の発現は組織マクロファージの前駆細胞におけるこれら分子の発現には依存せず、マクロファージが分化する組織の環境に依存して制御される可能性を示唆した。DCIR3 が microglia を除く組織マクロファージに発現していたことを踏まえ、論文提出者は DCIR3 を安定過剰発現するマウスマクロファージ細胞株を樹立した上で DCIR3 の機能を解析し、DCIR3 の架橋刺激が Fcγ 受容体刺激により誘導される TNFα の産生を有意に抑制することを示した。

本論文では先行研究が十分に渉猟され、その上で DCIR2 及び DCIR3、DCIR4 について多大な知見を与える研究結果が得られている。本論文の研究成果は、自然免疫細胞の活性化制御を理解する上で貴重な成果であり、学術的發展に寄与するところが大きい。

なお、本論文第 1 章は、三代翔太郎、南島陽平、山本一夫、松本直樹との共同研究であり、第 2 章は山本一夫、松本直樹との共同研究であるが、いずれも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。

よって本論文は博士（生命科学）の学位請求論文として合格と認められる。

以上1,771字