

論文審査の結果の要旨

氏名 岸本 純

本論文は、2章からなり、第1章は DCIR1 および DCAR2 の発現解析、第2章は DCIR1 が認識するリガンドについて述べられている。

我々を含む脊椎動物の免疫機構は獲得免疫と先天性免疫から成り立っており、これらが独立して、また時には共同して働くことによって、私たちの体は外界から侵入する病原体から防御されている。先天性免疫を担当する細胞のうち、骨髄系細胞は、マクロファージ、樹状細胞、単球、好中球、好酸球などから構成されるが、これら細胞上には病原体の分子パターンを認識するパターン認識レセプターや、自己の構造を認識するレセプター群が多数発現しており、これらのレセプターによって、骨髄系細胞は周囲の環境を認識し、その場に応じた適切な応答を行う。本論文では、これら骨髄系細胞に発現するレセプター DCIR1 および DCAR2 について、解析されている。DCIR1 と DCAR2 はともに Ca^{2+} 依存的に糖鎖を認識する C 型レクチンドメインを細胞外に有する II 型膜貫通タンパク質であるが、DCIR1 が抑制性レセプターとして機能するのに対し、DCAR2 は活性化レセプターとして機能する。DCIR1 と DCAR2 の C 型レクチンドメインは配列の 90% が一致する高い相同性を持っており、市販の抗体は交差反応を有するため、DCIR1 と DCAR2 の詳細な発現分布は明らかにされていなかった。

第1章では、DCIR1 と DCAR2 に対して新規に樹立されたそれぞれに特異的なモノクローナル抗体を用いて行われた、マウスの各免疫組織の種々の免疫細胞における DCIR1、DCAR2 の詳細な発現分布の解析が述べられている。DCIR1 は、各免疫組織の古典的樹状細胞、マクロファージ、単球、好中球に発現する一方、リンパ球、好酸球には発現が認められない。一方、DCAR2 の発現は古典的樹状細胞の一部にのみ見られ、特に皮膚所属リンパ節と骨髄の古典的樹状細胞に高レベルで発現している。これらの観察から、DCIR1 が骨髄系細胞に広く分布するのに対し、DCAR2 の発現は骨髄系細胞のごく一部の集団にのみ発現しているとの結論を得ている。また、DCAR2 を発現する樹状細胞上には、同時に DCIR1 も発現していることが示され、類似した C 型レクチンドメインを持ちながら、抑制と活性化という正反対のシグナルを伝達するレセプター DCIR1、DCAR2 によりこれらの細胞の機能が調節されている可能性が述べられている。また、皮膚所属リンパ節の古典的樹状細胞はリンパ節常在性樹状細胞と皮膚から遊走してきた樹状細胞から構成されているが、蛍光色素により皮膚から遊走する樹状細胞を特異的に標識する実験が行われ、皮膚所属リンパ節に存在する DCAR2 発現樹状細胞が皮膚から遊走してきた樹状細胞であることが示され、DCAR2 が皮膚遊走樹状細胞のマーカであること、また、DCAR2 の皮膚免疫における機能について考察されている。これらの知見は、DCIR1 や DCAR2 の生体内での機能を明らかにしていく上で、大変重要な発見であり、

解析を進めていく上での基盤的知識となると考えられる。

第 2 章では、DCIR1 のリガンドについての解析結果が述べられている。DCIR1 細胞外領域を発現させて作製した蛍光標識 DCIR1 テトラマーを用いた小島卓巳らによる研究により、ある種の哺乳類細胞には DCIR1 に結合する糖鎖構造が発現されていることが示されていた。岸本氏は DCIR1 細胞外領域、膜貫通領域と CD3 と鎖細胞内領域から構成される DCIR1 キメラレセプターを胸腺細胞腫細胞に強制発現させた DCIR1 レポーター細胞が、抗 DCIR1 抗体による刺激によっては活性化を受けるのに対し、DCIR1 が認識する糖鎖リガンドを発現する細胞による刺激によっては活性化されないことから、DCIR1 レポーター細胞上に DCIR1 糖鎖リガンドが発現している可能性を考え、DCIR1 テトラマーを用いて、そのことを証明している。また、レポーター細胞と同様に、好中球を代表とする生体内の DCIR1 発現細胞上にも DCIR1 糖鎖リガンドが発現していることが明らかにされ、DCIR1 は、細胞上で常に細胞表面で隣接する同一細胞上の分子に結合しており、外界のリガンドを認識できない状況にあると考察されている。更に、DCIR1 が細胞上で結合する分子から細胞内へのシグナル伝達に対し、抑制的に働く可能性について考察を加えている。これらの知見は DCIR1 の作動原理を考える上で非常に重要な発見と考えられる。

なお、本論文第 1 章は渡邊正樹、寺内謙太、小島卓巳、亀田洋輔、山本一夫博士、松本直樹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, 936 字