

論文審査の結果の要旨

氏名 高場 啓之

本論文は3章から構成され、第1章は学位論文の要旨であり、無顎類における獲得免疫について、これまでに報告されている成果と問題点がまとめられている。無顎類の抗原受容体(variable lymphocyte receptor; VLR)は、自然免疫に用いられる Toll-like 受容体をもとに進化したという点でヒトやマウスの抗体とは構造的に異なり、V(D)J 組み換えとは別のコピーチョイスと呼ばれる遺伝子再編成メカニズムによって多様性を獲得している。この章では、これまで主として有顎類の獲得免疫について語られてきたバーネットのクローン選択説が、進化的に独立した経路を辿った無顎類の抗原受容体 VLR にも適用できるのかという重要な問題提起がなされている。

次の第2章の第一節は序論であり、第二節では実験材料と方法が記載されている。続く第三節では無顎類リンパ球において、遺伝子再編成によって作り出された多様な VLR 分子の中に、自己抗原に反応するものが存在するかどうか、即ち免疫学的に自己寛容が成立しているかどうかについて検討されている。本研究において申請者は、分泌型 VLR 分子を特異的に認識するモノクローナル抗体を作製し血清学的テストを行った。その結果、血液中には同種異個体の白血球抗原に反応する VLR は見出されたが、自己白血球抗原に反応するものは検出されなかった。この実験により、無顎類の獲得免疫系においても自己反応性の抗原受容体を排除する負の選択の存在することが示された。

次に、申請者は同種異個体で VLR によって認識される白血球抗原の同定を試み、個体間でアミノ酸配列に差が多く見られる膜タンパク質、allogeneic leukocyte antigen (ALA) を同定した。申請者は、ALA 分子におけるアミノ酸置換が VLR に対する抗原性を生じさせている可能性を検証するために、複数個体間で血清学的試験を行った。その結果、ALA のハプロタイプの差と VLR の交差反応性との間には正の相関が見出され、ALA が負の選択における主要な白血球抗原として働いていることが示された。申請者は更に、ALA 分子が何故多型であるのかという問題に答える為、マウス主要組織適合性抗原 MHC 分子に見られるような抗原提示能について検討した。申請者は ALA と抗原分子との相互作用の可能性を調べるため、近年開発された proximity ligation assay (PLA) を用いて、両分子が空間的に近接して存在するかどうかを解析した。全長 ALA と膜外領域を欠損させた ALA をそれぞれ発現させたマウス単球細胞株に、KLH、OVA、BSA などの可溶性タンパク質抗原を取り込ませ、PLA 解析を行った。その結果、欠失型 ALA では抗原分子との共局在は検出されなかったが、全長 ALA を用いた実験ではいずれのタンパク質抗原とも空間的に近接して検出されることが見出された。ま

た、ALA とタンパク質抗原との共局在はヌタウナギの白血球膜上においても検出された。これらの観察は、ALA 分子が抗原と機能的に相互作用する可能性を示唆するものとして興味深い。第四節では、ALA 分子の膜貫通領域近傍に MHC クラス I 分子との相同性が見られることを述べ、それを根拠に、無顎類の ALA と有顎類の MHC との機能的共通性を議論している。最後の第 3 章では引用文献が列記されている。

本研究は、無顎類の抗原受容体が有顎類の抗体とは全く別のタイプの膜タンパク質を用い、異なる遺伝子再編成メカニズムにより多様化しているにも拘らず、免疫寛容を獲得する為に自己反応性の抗原受容体分子を末梢血中から排除していることを示した点で極めて重要である。申請者はまた、無顎類の主要白血球抗原として働くことと推測される多型性の高い膜タンパク質 ALA を同定し、その機能について興味深い示唆を与えている。本研究は、バーネットのクローン選択説が無顎類の獲得免疫系にも適用されることを示したという点で重要であるのみならず、獲得免疫系の起源とその進化を理解する上で興味深いヒントを与えるものであり、博士論文としてその内容は高く評価できる。

なお、本論文第 2 章は、坂野仁教授らとの共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験の計画、遂行、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(理学)の学位を授与できると認める。