

審査の結果の要旨

氏名 内田（前原） 明絵

本研究は、ペア型レセプターファミリーである leukocyte mono Ig-like receptor (LMIR) ファミリーの中の活性型レセプターである LMIR4 のマウス生体内における機能解析を目的としたものであり、下記の結果を得ている。

1. マウスの骨髄細胞から様々な分画を分離して real time PCR を行い、LMIR4 の発現について解析した。その結果、LMIR4 は骨髄細胞のうち顆粒球の中の好中球に限局して発現することが示された。
2. 野生型 (WT) マウスと LMIR4 ノックアウト (KO) マウス由来好中球の *in vitro* での機能解析を行い、そのサイトカイン産生能、活性酸素産生能、貪食能及び遊走能について比較したが、両マウス由来好中球の機能に差は認められなかった。このことから、LMIR4 のリガンドが好中球表面分子や好中球刺激時に産出される分子ではないことが示された。
3. ファミリー分子であり、LMIR4 と細胞外領域の相同性が高い LMIR3 のリガンド同定に用いた結合アッセイとレポーターアッセイを行い、LMIR4 のリガンドの探索を行った。その結果、リガンド候補脂質として、スフィンゴミエリンとスフィンゴシルホスホリルコリンを同定した。
4. 好中球の関与する病態・疾患モデルをについて WT マウスと KO マウスを用いて解析を行った。その結果、敗血症モデルのひとつである盲腸結紮穿孔 (CLP) モデルにおいて、KO マウスでは WT マウスと比較して、生存率が延長することが示された。
5. CLP 施行後の体内菌量、血清中サイトカイン濃度、腹腔中好中球数、血液中好中球数及び臓器中好中球数などを WT マウスと KO マウスで比較した。その結果、CLP 施行後の肺に集積する好中球数が KO マウスでは少ないことが示された。
6. CLP 施行時に可溶性 LMIR4 を投与したマウス群では、コントロール群に比べて生存が延長することが示され、LMIR4 とリガンドの相互作用が CLP 施行後のマウスの生存に寄与することが示された。

以上、本論文は、WT マウスと KO マウスを用いた LMIR4 の生体内における機能解析から、LMIR4 が好中球に高く発現し、CLP モデルによる敗血症の予後に LMIR4 とリガンドとの相互作用が関与していることを明らかにした。本研究はこれまで明らかになっていなかった LMIR4 の機能の解明及び、敗血症のメカニズムの解明に貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。