

氏名(国籍)	ジャン イスマイル (トルコ)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第4775号		
学位授与年月日	平成20年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	<b>Caspase-independent cell death by CD300LF (MAIR-V), an inhibitory immunoglobulin-like receptor on myeloid cells</b> (抑制性免疫受容体 CD300LF (MAIR-V) によるカスパーゼ非依存の細胞死)		

主査	筑波大学教授	医学博士	二宮治彦
副査	筑波大学准教授	博士(医学)	工藤崇
副査	筑波大学講師	博士(医学)	大越靖
副査	筑波大学講師	博士(人間・環境学)	森川一也

### 論文の内容の要旨

(目的) MAIR (myeloid-associated immunoglobulin-like receptor, CD300) 分子群は自然免疫応答において機能する骨髄球系の細胞活性の制御機構を解明する目的で、我々のグループで同定した分子群である。CD300 (MAIR) 分子群はマウス染色体11番に位置しており、同遺伝子座には MAIR-I から MAIR-IX までが存在し、ファミリーを形成している。これらは細胞外に互いに類似した免疫グロブリン様ドメインを持つI型膜貫通糖蛋白質であり、細胞内領域の構造から2つは抑制性の4つは活性化シグナルを伝達する分子であると推定される。CD300分子群の内、本研究ではCD300LF (MAIR-V) の機能解析を行っている。CD300LFは細胞内領域に抑制性シグナルを伝達するモチーフであるITIMを2つ有する。本研究では自然免疫応答の活性化制御機構を解明することを目的としてCD300LFの機能を明らかにした。

(対象と方法) CD300LFを特異的に認識するモノクローナル抗体を作製し、それを用いてCD300LFの生体内における役割をフローサイトメトリー法や電子顕微鏡で明らかにした。また、CD300LFの機能を細胞増殖の系で調べるために腫瘍細胞株にCD300LF遺伝子を導入し、CD300LFトランスフェクタントを作製した。

(結果) マウス血球細胞におけるCD300LFの発現をフローサイトメトリー法により細胞レベルで調べた。その結果、CD300LFが主にPEC(腹腔内浸出細胞)のマクロファージと脾臓のB細胞に発現していることを明らかにした。また、CD300LFを発現している腹腔内浸出細胞やトランスフェクタント細胞を用いて、CD300LFをモノクローナル抗体で架橋することによって細胞死が誘導されることがわかった。

(考察) CD300LFによる細胞死の誘導はカスパーゼ依存の系であるかを調べるために、カスパーゼ阻害剤として広く用いられているz-VAD-fmkを用いて細胞死の誘導を行ったところ、カスパーゼ阻害剤存在下においても細胞死が誘導されることがわかった。このことから、CD300LFによる細胞死はカスパーゼ非依存の系であることがわかった。また、ERストレスを起こす細胞死であることを調べるために、XBP-1というERストレスによってスプライシングを起こす転写因子のスプライシングを調べたが、CD300LFによる細胞死においてXBP-1のスプライシングが確認できなかった。主にマクロファージ上で発現するCD300LFによる細胞死の誘導は生体内におけるどのような意義を持っているかは依然として不明である。今後、意義解明の

研究を進めるべきである。CD300LF による細胞死が誘導された細胞は形態学的にアポトーシス細胞のように突起をなくしていることがわかった。これらの結果から、CD300LF による細胞死は新たなメカニズムによって起きていることがあきらかにされた。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

1. CD300LF に対するモノクローナル抗体を架橋することによって細胞死が引き起こされること、この細胞死には CD300LF の細胞内ドメインが必要であるがチロシンリン酸化ドメインは必要としないことが示されている。
2. 形態的にはアポトーシスと類似の細胞死が誘導されることが示されているが、カスパーゼ非依存性の細胞死であり、オートファジーとも異なる細胞死であることが示されている
3. CD300LF を介した細胞死が B 細胞やマクロファージに誘導されることの生理学的な意義は不明であり、CD300LF のリガンドも不明である。
4. 細胞死の誘導には細胞内 CD300LF ドメインが必要とされるが細胞死のシグナル伝達寄稿についても不詳の部分が多い。

学位論文審査委員会において審査委員全員の出席のもとに最終試験を行い、論文について説明をもとめ、関連事項について質疑応答を行った結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。