

氏名(本籍)	なか の たか こ (東京都) 中 埜 貴 子 (東京都)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 4771 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>Activation of neutrophils by a novel triggering immunoglobulin-like receptor MAIR-IV</b> (新規免疫受容体 MAIR-IV は好中球の活性化を制御する)		
主 査	筑波大学教授	博士(理学)	入 江 賢 児
副 査	筑波大学教授	博士(医学)	檜 澤 伸 之
副 査	筑波大学准教授	薬学博士	伊 東 進
副 査	筑波大学講師	博士(医学)	大 越 靖

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

当研究室では近年、樹状細胞やマクロファージ、肥満細胞などの骨髄球系細胞の活性化を制御する新規免疫受容体として、MAIR-I, MAIR-II を同定した。MAIR-I は自身の持つ抑制シグナルモチーフ Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs (ITIM) を介して肥満細胞の脱顆粒を抑制し、MAIR-II は活性のシグナルモチーフ Immunoreceptor tyrosine-based activating motifs (ITAM) を持つアダプター分子と会合し、その ITAM を介してマクロファージの炎症性サイトカイン産生増強に機能している事を明らかにした。また、データベースサーチの結果、MAIR-I, MAIR-II の遺伝子座近傍にさらに7つの遺伝子が存在し、同染色体上にクラスターを形成している事を見いだした。

活性化シグナルを伝達する受容体として、MAIR-II のように自身にはシグナルモチーフを持たないが、膜貫通領域中の荷電アミノ酸を通じて、ITAM を持つアダプター分子である DAP12 や FcR $\gamma$  と会合し、アダプター分子の ITAM を介して活性化シグナルを伝達するタイプの受容体が多数報告されている。この場合、通常、受容体は膜貫通領域に正荷電のアミノ酸(リシンまたはアルギニン)を持ち、同領域中のアダプター分子の負荷電のアミノ酸(主にアスパラギン酸)との非共有結合により会合するとされている。新規 MAIR 分子のいくつかは、構造的特徴からこのタイプの受容体であると推測された。ところが、MAIR-IV は膜貫通領域に正荷電ではなく、負荷電のグルタミン酸を持ち、通常の活性化受容体とは異なる特徴を示していた。本研究では、新規受容体である MAIR-IV のシグナル伝達機構の解明を目的とし、研究を行った。

### (対象と方法)

MAIR-IV の機能解析にあたり、まず抗 MAIR-IV モノクローナル抗体を作製した。得られた抗 MAIR-IV 抗体を用い、MAIR-IV のマウスにおける発現細胞の同定及び抗体刺激による MAIR-IV の機能解析を行った。また、MAIR-IV と既知のアダプター分子との相互作用は、MAIR-IV のトランスフェクタント及びマウス細胞における共免疫沈降法により検討を行なった。

(結果)

マウスにおける MAIR-IV の発現細胞を同定するために、骨髄・血液・腹腔・脾臓の細胞をフローサイトメトリー法により解析した。その結果、MAIR-IV はマクロファージ、樹状細胞上に発現が認められるほか、特に好中球上に強く発現している事を明らかにした。また、マクロファージおよび好中球を抗 MAIR-IV 抗体で刺激すると、TNF- $\alpha$  および IL-6 等の炎症性サイトカインを産生させる事を明らかにした。既知のアダプター分子との会合を共免疫沈降法により解析したところ、MAIR-IV は FcR $\gamma$  とのみ会合している事が明らかとなり、MAIR-IV のアダプター分子は FcR $\gamma$  である事が示唆された。

(考察)

これまでのデータより、MAIR-IV は新規のアダプター分子ではなく、既知のアダプター分子である FcR $\gamma$  と会合し、活性化シグナルを伝達する事が示唆された。これまでの受容体の報告では、受容体側とアダプター分子側の荷電アミノ酸がその会合に重要である事が示されていたが、MAIR-IV はその法則に当てはまらない新しいタイプの活性化受容体であると考えられる。MAIR-IV は好中球上に顕著に発現する受容体であり、炎症性サイトカインの産生を促すところから、自然免疫応答に働く受容体と考えられる。そのシグナル経路は既知のアダプター分子である FcR $\gamma$  依存性である事が示唆されたが、その会合様式は現在のところ不明である。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、新規受容体である MAIR-IV のシグナル伝達機構の解明を目的とし、研究が行われた。その結果、MAIR-IV はマクロファージ、樹状細胞上に発現が認められるほか、特に好中球上に強く発現していることが明らかにされた。また、マクロファージおよび好中球を抗 MAIR-IV 抗体で刺激すると、TNF- $\alpha$  および IL-6 等の炎症性サイトカインを産生させることが明らかにされた。既知のアダプター分子との会合を共免疫沈降法により解析し、MAIR-IV は FcR $\gamma$  とのみ会合していることが明らかにされ、MAIR-IV のアダプター分子は FcR $\gamma$  であることが示唆された。これまでの受容体の報告では、受容体側とアダプター分子側の荷電アミノ酸がその会合に重要であることが示されていたが、MAIR-IV はその法則に当てはまらない新しいタイプの活性化受容体であることが示された。MAIR-IV は好中球上に顕著に発現する受容体であり、炎症性サイトカインの産生を促すところから、自然免疫応答に働く受容体であることが示唆された。これらの研究成果は、自然免疫応答における新しい受容体 MAIR-IV の発現様式と作用機構を明らかにしたものであり、高く評価される。

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。