

|         |  |
|---------|--|
| 氏名      | 山 野 武 寿  |
| 授与した学位  | 博 士  |
| 専攻分野の名称 | 医 学  |
| 学位授与番号  | 博甲第 2423号  |
| 学位授与の日付 | 平成14年9月30日   |
| 学位授与の要件 | 医学研究科外科系外科学第(一)専攻<br>(学位規則第4条第1項該当)  |
| 学位論文題目  | Two distinct pathways mediated by PA28 and hsp90 in<br>MHC class I antigen processing<br>(MHCクラスI抗原提示にはPA28又はhsp90を介する2つの異なる経路が存在する) |
| 論文審査委員  | 教授 中山 審一 教授 谷本 光音 教授 白鳥 康史   |

#### 学位論文内容の要旨

MHC クラス I 抗原提示においてクラス I リガンドは主に細胞質のプロテアソームによって産生される。今回この産生の過程が主に PA28 依存性又は熱ショック蛋白質 hsp90 依存性の2つの経路から成り立っていることを明らかにした。

モデル抗原である卵白アルブミン蛋白(OVA)のクラス I 抗原提示は他の蛋白ではなく PA28 又は hsp90 の細胞内導入により亢進した。PA28 $\alpha^{-/-}\beta^{-/}$ 、PA28 $\alpha^{+/+}\beta^{+/+}$ 両者のマウス LPS プラスト細胞は等しく抗原提示能を有することが認められたが、PA28 $\alpha^{-/-}\beta^{-/}$ マウス細胞のみ hsp90 阻害剤ゲルダナマイシン処理により完全に抗原提示が抑制された。このことから PA28 非存在下では PA28 の機能を hsp90 が完全に補うことが出来る。しかもその抗原提示には hsp90 が必須であることが認められた。さらにインターフェロンガンマ(IFN $\gamma$ )存在下では PA28 が誘導されると同時に PA28 のクラス I 抗原提示の依存性が亢進し、逆に hsp90 依存性が消失した。さらに驚くべきことに IFN $\gamma$ による細胞表面クラス I の増加が PA28 $\alpha^{-/-}\beta^{-/}$ マウス細胞では認められず、しかも IFN $\gamma$ の存在下にも関わらず hsp90 依存性が保たれていた。即ち IFN $\gamma$ によるクラス I リガンドの産生亢進は hsp90 ではなく誘導されてくる PA28 が主たる役割を果たしていることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、主要組織適合系 (MHC) クラス I 抗原提示の細胞内機構について検討したものであるが、細胞内ペプチド形成経路に PA28 を介する経路と hsp90 を介する経路の2つの経路があることを明らかにした。この知見は、プロテアソームによる抗原ペプチド生成の新しいメカニズムを解明したものであり、価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。