

(論文内容の要旨)

リンパ節内は免疫細胞によって、固有の存在領域が合理的に形成され、この組織区画化は効率的な免疫応答に寄与していると考えられる。特に、皮質リンパ濾胞はB細胞が集積し、B細胞の活性化と成熟の過程で重要な役割を担っている。そして、この領域は間葉系ストローマ細胞の一種である濾胞樹状細胞 (FDC) が恒常性ケモカイン CXCL13 を産生することにより、B細胞を局在させることで構築されている。しかしながら、FDC が CXCL13 の産生に至るシグナル伝達経路について、包括的な解析は行われていない。そこで、本研究ではリンフォキシリン β 受容体のアゴニスト抗体 (抗 LT β R 抗体) で刺激することにより、CXCL13 の発現を誘導できるリンパ節ストローマ細胞株 BLS12 を用いて CXCL13 の発現制御機構の解析を行った。

BLS12 を抗 LT β R 抗体で刺激すると、NF κ B シグナルの古典的経路と非古典的経路が活性化されることを明らかにした。また、BLS12 を TNF α と抗 LT β R 抗体で同時に刺激することで CXCL13 の発現が強く誘導されることが判明した。次に、古典的経路を特異的に阻害する I κ B 変異体と非古典的経路の活性化を阻害する p100 のアンプロセシング変異体を BLS12 に過剰発現することで CXCL13 の発現を抑制することを示した。また、p52 を過剰発現させることで非古典的経路を恒常的に活性化された状態を作り出したが、無刺激では CXCL13 を誘導出来なかった。しかし、TNF α の刺激で古典的経路を活性化すると強く CXCL13 を発現することが判明した。これらのことから、リンフォキシリン β 受容体を介した CXCL13 の発現には古典的経路と非古典的経路が同時に活性化されることが必要であることが示唆された。より詳細に CXCL13 の発現誘導メカニズムを調べるため、種々のたんぱく質阻害剤を用いて実験を行った結果、Protein Kinase C (PKC) が CXCL13 の誘導に関与していることが明らかとなった。以上の結果より、リンフォキシリン β 受容体シグナルを介した CXCL13 の発現には NF κ B シグナルの古典的経路、非古典的経路及び PKC の活性化が必要であることが示された。

(論文審査の結果の要旨)

リンパ節内は免疫細胞によって、固有の存在領域が合理的に形成され、この組織区画化は効率的な免疫応答に寄与していると考えられる。特に、皮質リンパ濾胞は B 細胞が集積し、B 細胞の活性化と成熟の過程で重要な役割を担っている。この領域は間葉系ストローマ細胞の一種である濾胞樹状細胞 (FDC) が恒常性ケモカイン CXCL13 を産生することにより、B 細胞を局在させることで構築されている。しかしながら、FDC が CXCL13 の産生に至るシグナル伝達経路について、包括的な解析は行われていなかった。本研究ではリンフォキシシン β 受容体のアゴニスト抗体 (抗 LT β R 抗体) で刺激することにより、CXCL13 の発現を誘導できるリンパ節ストローマ細胞株 BLS12 を用いて CXCL13 の発現制御機構の解析を行った。

BLS12 を抗 LT β R 抗体で刺激すると、NF κ B シグナルの古典的経路と非古典的経路が活性化されること、ならびに BLS12 を TNF α と抗 LT β R 抗体で同時に刺激することで CXCL13 の発現が強く誘導されることが明らかにされた。加えて、古典的経路を特異的に阻害する I κ B 変異体と非古典的経路の活性化を阻害する p100 のアンプロセシング変異体を BLS12 に過剰発現することで CXCL13 の発現を抑制することが示された。p52 を過剰発現させることで非古典的経路を恒常的に活性化された状態を作り出しても、無刺激では CXCL13 を発現出来ず、TNF α の刺激で古典的経路を活性化することが必要であったが、この刺激によって CXCL13 発現が強く誘導されることが判明した。これらのことから、リンフォキシシン β 受容体を介した CXCL13 の発現には古典的経路と非古典的経路が同時に活性化されることが必要であることが示唆された。より詳細に CXCL13 の発現誘導の分子機構を調べるため、種々のたんぱく質阻害剤を用いて実験を行った結果、Protein Kinase C (PKC) が CXCL13 の誘導に関与していることが明らかされた。以上の結果は、リンフォキシシン β 受容体シグナルを介した CXCL13 の発現には NF κ B シグナルの古典的経路、非古典的経路及び PKC の活性化が必要であることを示しており、リンパ節の組織構築とこれによる免疫制御機構に対する理解を深め、免疫学の発展に寄与するものと考えられる。

従って、本論文は生命科学博士の学位論文として価値あるものであると認めた。本学位申請者は、平成 21 年 3 月 10 日に実施された論文内容とそれに関連した口頭試問を受け合格と認められた。