

氏 名 シドニア ファガラサン
Sidonia Fagarasan
 学位(専攻分野) 博 士 (医 学)
 学 位 記 番 号 論 医 博 第 1728 号
 学位授与の日付 平成 12 年 11 月 24 日
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
 学 位 論 文 題 目 **Alymphoplasia (*aly*)-type nuclear factor κ B-inducing kinase (NIK) causes defects in secondary lymphoid tissue chemokine receptor signaling and homing of peritoneal cells to the gut-associated lymphatic tissue system**
 (無リンパ節 (*aly*) 型核因子 κ B 誘導キナーゼ (NIK) は、二次リンパ組織におけるケモカインレセプターシグナル伝達と腹腔細胞の腸管関連リンパ組織へのホーミングに障害をきたす)

(主 査)
 論文調査委員 教 授 湊 長 博 教 授 坂 口 志 文 教 授 本 庶 佑

論 文 内 容 の 要 旨

Alymphoplasia (*aly*) マウスは NF- κ B-inducing kinase (NIK) 遺伝子の点突然変異を持ち、全身のリンパ節とパイエル板の形成不全、脾臓と胸腺の構造の異常、免疫不全といった特徴を示す。さらに、*aly/aly* マウスの骨髓細胞を放射線照射した野生型マウスに移入しても脾臓・腸管膜リンパ節 (MLN)・パイエル板 (PP) の形成不全から回復しない。さらに、腹腔内浸出細胞 (PEC) における B1/B2 細胞比が正常マウスよりも高いことと、腸粘膜固有層 (LP) の B220+IgM+小リンパ球と B220-IgA+形質細胞が完全に欠損することを合わせて考えると、*aly/aly* マウスのリンパ球は homing に異常があることが示唆される。

この仮説を検証するために *aly/aly* マウスと *aly/+* マウスの PEC を RAG-2^{-/-} マウスの腹腔に移入し、3 ないし 6 週間後にリンパ組織を解析した。

aly/aly の PEC を移入したマウスの LP と MLN には B220-IgA+形質細胞が検出されなかった。これに対し *aly/+* 腹腔内 B 細胞は腸間膜リンパ節と LP に移行し IgA 形質細胞へと分化した。

aly/aly 由来の B リンパ球は in vitro でサイトカインの存在下に IgA を産生することができるため、IgA 形質細胞の欠損はクラススイッチの異常ではなく腸管付属リンパ組織への homing 異常を反映している。FACS の結果は LP と MLN のリンパ球を抗 IgM, IgA, IgG 抗体で染色した結果や免疫グロブリンの血清レベルによりさらに確かめられた。

in vivo における *aly/aly* マウスの PEC の homing 異常は in vitro での SLC と BLC 依存性の走化能の低下と関連していた。

aly/aly の腹腔内 B1 細胞は SLC に全く反応しなかったが、*aly/+* マウスの腹腔内 B1 細胞は SLC に反応した。

aly/aly の腹腔内 B2 細胞と T 細胞も *aly/+* のものと比較すると SLC に対する走化性は非常に弱かった。

aly/aly マウスの腹腔内 B1 および B2 細胞は BLC に対し非常に弱い走化性を示した。

これに対し *aly/+* マウスの腹腔内 B1 および B2 細胞は BLC に対し強い走化性を示した。

aly/aly マウスのリンパ球の遊走能の欠損はケモカインやケモカインレセプターの発現の異常ではなかった。そこで我々はケモカインによる NF- κ B の活性化が NIK の突然変異により影響を受けているかを調べた。*aly/aly* および *aly/+* マウスの PEC を in vitro で SLC で刺激し、NF- κ B の活性化を刺激後 15 分と 30 分後にゲルシフトアッセイで測定した。SLC による刺激により *aly/aly* 由来の PEC で NF- κ B の活性化は起こらなかったが *aly/+* 由来の PEC の核内では NF- κ B のレベルの上昇がみられた。これらの結果は NIK が SLC レセプターのシグナル伝達系路の下流で機能し、NF- κ B 複合体を活性化させることを示している。さらに、*aly* タイプの NIK 遺伝子の突然変異はこのシグナル伝達系路に欠損を生じるので、*aly/aly* 由来の PEC はケモカイン依存性の遊走能に異常を示す。また我々の結果は *aly* マウスにみられる血

清免疫グロブリンレベルの低下と IgA へのクラススイッチの欠損が、少なくとも部分的には、リンパ球が固有の微小環境へ移行できないことによるものであることを示している。

論文審査の結果の要旨

Alymphoplasia (*aly*) マウスは NF- κ B-inducing kinase (NIK) 遺伝子の点突然変異を持ち、全身のリンパ節とパイエル板の形成不全や免疫不全といった特徴を示す。さらに、*aly/aly* マウスの骨髄細胞を野生型マウスに移入しても脾臓・腸管膜リンパ節 (MLN)・パイエル板 (PP) の形成不全は回復しないし、腸粘膜固有層 (LP) の B 細胞と形質細胞が完全に欠損することから、*aly/aly* マウスのリンパ球は homing に異常があることが示唆された。

aly/aly の腹腔内浸出細胞 PEC を移入した RAG-2^{-/-} マウスの LP と MLN には IgA 形質細胞が検出されなかった。これに対し *aly/+* 腹腔内 B 細胞は腸間膜リンパ節と LP に移行し IgA 形質細胞へと分化した。

aly/aly 由来の B リンパ球は in vitro で IgA を産生することができるため、IgA 形質細胞の欠損は腸管付属リンパ組織への homing 異常を反映している。

aly/aly マウスの PEC の homing 異常は in vitro での SLC と BLC 依存性の走化能の低下と相関した。さらに、NIK が SLC レセプターのシグナル伝達系路の下流で機能することを示した。これらの結果は *aly* マウスにみられる異常が、リンパ球が固有の微小環境へ移行できないことによるものであることを示している。

以上の研究はリンパ球のホーミング機構の解明に貢献し、免疫関連疾患の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成12年10月16日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。