

Title	Bリンパ球の抗体産生細胞への活性化機構
Author(s)	西澤, 芳男
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/32129
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

[12]

氏名・(本籍)	西 澤 芳 男
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4 2 3 3 号
学位授与の日付	昭和 53 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医学研究科 生理系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	Bリンパ球の抗体産生細胞への活性化機構
論文審査委員	(主査) 教授 坂本 幸哉 (副査) 教授 山村 雄一 教授 天野 恒久

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

抗原分子がそれに相補的な構造を有するリンパ球抗原レセプターに結合することによってリンパ球は抗体産生細胞へと分化増殖する。このリンパ球膜表面上でのレセプターと抗原との反応がどのようにして細胞内へと伝えられリンパ球の活性化を引き起すか、又その過程でTリンパ球のヘルパー効果がいかなる機構により発揮されるかを分子レベルで解明していくことを目的としてこの研究を行なった。

この実験の特徴は抗原と抗原レセプター（即ち免疫グロブリン分子〔Ig〕）との反応を抗原レセプターと抗レセプター抗体（anti-Ig）との反応に置き換え、それをモデルとすることにより抗原特異的なBリンパ球の精製を必要とせずBリンパ球全体を用いてBリンパ球の抗体産生細胞への分化増殖過程を生化学的に追跡することを可能とした点に存在する。

〔方法ならびに成績〕

正常ウサギ腸間膜リンパ節細胞を anti-Ig で刺激し 24 時間後細胞を洗い T 細胞因子を加えて 6 日間培養しその培養上清中に含まれている IgG 量を radioimmunoassay で測定した。この系を用いて分かったことは B リンパ球が IgG 産生細胞へ分化増殖するためには 2 つの異なった刺激（anti-Ig と T 細胞因子）が必要であるということである。即ち anti-Ig が Ig レセプターに結合するという刺激は B リンパ球表面上に T 細胞因子に対するアクセプターを誘導する。T 細胞因子はこのアクセプターに結合して B リンパ球に分化と増殖を誘導し最終的に B リンパ球を抗体産生細胞へ導くことが分った

次に anti-Ig、T 細胞因子がどのようなシグナルを B リンパ球内に与えるかについて検討した。

anti-Ig或はT細胞因子でBリンパ球を刺激する際 radioactive な ^{32}P を加え核蛋白のリン酸化について検討した。Bリンパ球を anti-Igで刺激した場合にも、anti-Igで24時間刺激したBリンパ球をT細胞因子で刺激した場合にも共に6時間をピークとして非ヒストン蛋白質(NHP)のリン酸化の増大を認めた。一方0.14M NaCl可溶性蛋白質、ヒストン様蛋白質分画に於てはBリンパ球刺激にともなうリン酸化の変化を認めなかった。即ち anti-IgもT細胞因子も共にNHPのリン酸化を促進させるシグナルをBリンパ球に与えることが分った。

このNHPのリン酸化の増大がBリンパ球のIgG産生細胞への分化増殖と密接に関連していることは次の事実から示唆された。即ち anti-IgでBリンパ球を刺激する際環状3'5'アデノシン1リン酸(C-AMP)を共存させるとIgGの産生もNHPのリン酸化も共に増強された。一方T細胞因子で刺激する際C-AMPを共存させるとIgGの産生もNHPのリン酸化も共に抑制を受けた。

以上の結果から anti-IgとT細胞因子により誘導されるNHPのリン酸化がBリンパ球のIgG産生細胞への分化増殖と密接に関連していることが示唆されたので、次に anti-Ig刺激によってBリンパ球膜表面に与えられたシグナルがいかにして核へ伝達されNHPのリン酸化の増大を誘導するかについて検討した。そこで anti-Ig刺激細胞の細胞質内には anti-Ig刺激により膜面に与えられたシグナルを核へ伝達しNHPのリン酸化を促進する物質が存在するの否かについて検討した。anti-Igで4時間刺激した細胞より細胞質分画をえた。この分画を何等刺激を加えていない細胞よりえた核と共に混ぜ37°Cでincubationする。2時間後細胞質を除き核のみのsuspensionとし $\gamma\text{-}^{32}\text{P}\text{-ATP}$ を加えNHPへの ^{32}P の取り込みをえた。非刺激細胞由来の細胞質に比べ anti-Ig刺激細胞よりえた細胞質と共に incubationした核ではNHPへの ^{32}P の取り込みが増大した。この結果は anti-Igで刺激された細胞の細胞質中に存在するある種の物質が正常細胞核のNHPのリン酸化を増大させることを示している。即ち anti-IgによりBリンパ球膜表面に与えられた刺激が核へと伝達され核を活性化する過程をこの物質が媒介している可能性が示唆された。更にこの伝達物質の性状について検討した結果この物質自体はNHP特異的なリン酸化酵素ではなく核に存在しているNHP特異的なリン酸化酵素を活性化する物質であることが分った。又この伝達物質は33—50%硫酸分画中に存在する非透析性の蛋白質様物質であること、anti-Ig刺激後約2時間でその活性が誘導されてくること、この物質が核に存在するNHP特異的なリン酸化酵素を活性化するのに1—2時間を要することも分った。

[総括]

Bリンパ球を anti-IgとT細胞因子で刺激することによりIgG産生細胞を誘導することができるという独自の実験系を用いてリンパ球膜表面上に与えられたシグナルが核を活性化する過程に於てその情報を伝達する物質が存在する可能性を示唆する結果をえた。この結果は anti-IgとIgレセプターの結合により膜面に与えられたシグナルを核へ伝達する細胞内伝達物質の存在を示唆した最初のものである。

論文の審査結果の要旨

この研究は、Bリンパ球表面上に存在する抗原レセプターに抗原が結合することによって与えられるシグナルが如何にして細胞内へ伝達されるかという問題を抗原の代わりに抗免疫グロブリン抗体を用いると言う新しい実験手法を用いて検討し細胞質内に膜から核へと情報を伝達する物質が存在することを明らかにした。膜面上に与えられるシグナルの伝達機構解明に有用な手段を提供する研究である。