OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32129
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【12】

氏名・(本籍)	西澤芳男
学位の種類	医学博士
学位記番号	第4233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32P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か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℃でincubationする。2時間後細胞質を除き核のみのsuspensionとしγ ^{32}P-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%硫安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言う問題を抗原の代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。