The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	オートタキシン/リゾホスファチジン酸による高内皮細静脈を介したリンパ球血管外移動の制御機構の解析
Author(s)	竹田, 彰
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/34588
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

〔　題　　名　〕

オートタキシン/リゾホスファチジン酸による高内皮細静脈を介したリンパ球血管外移動の制御機構の解析

学位申請者　　竹田　彰

血中のリンパ球がリンパ節などの二次リンパ組織に移行する際、リンパ球は高内皮細静脈 (high endothelial venule: HEV) と多段階的に相互作用してリンパ節実質へと移行するが、その最終ステップである血管外移行を制御する分子機構には不明な点が多い。本研究において私は、HEV 基底膜の通りぬけがオートタキシン (autotaxin: ATX) およびその産物であるリゾホスファチジン酸 (lysophosphatidic acid: LPA) によって制御されることを見いだした。ATX は血中に多量に存在するリゾホスファチジルコリン (lysophosphatidylcholine: LPC) を LPA に変換する分泌型酵素である。HEVにおけるATXの選択的な発現と合致して、特定のLPAの分子種はHEVの周囲に選択的に局在することがイメージングマススペクトロメトリー解析により明らかになった。ATX の選択的阻害剤をマウスに投与すると、リンパ球のリンパ節への移動が抑制され、HEV 血管内皮細胞と基底膜層の間にリンパ球の蓄積が誘導された。このリンパ球の貯留は ATX の産物である LPA の投与により解除された。また、LPA および LPC を単離HEV血管内皮細胞に添加すると、血管内皮細胞の運動性が顕著に亢進した。LPCの効果はATX阻害剤により阻害され、LPA の効果は ATX/LPA受容体阻害剤により阻害された。単離 HEV血管内皮細胞とリンパ球を共培養し、その相互作用をタイムラプス解析すると、ATX 阻害剤はリンパ球の血管内皮細胞からの脱着を抑制し、LPAの添加はこの抑制効果を解除した。また、 このLPAによるリンパ球のHEV血管内皮細胞からの脱離促進は、血管内皮細胞自身のミオシン II 活性に依存的であった。これらの結果より、HEV 上の ATX は局所的に LPA を産生し、LPA は HEV血管内皮細胞に作用することで、血管内皮細胞の運動性およびリンパ球の脱離をミオシンII依存的に促進させる。以上より、ATX/LPAはHEV基底膜を通りぬけ、組織実質へとリンパ球が移行する過程を正に制御することが明らかになった。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　竹田　彰　）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	大阪大学教授	石井　優
	副 査	大阪大学教授	菊谷　仁
	副 査	大阪大学教授	黒崎　知博

論文審査の結果の要旨

血中のリンパ球は高内皮細静脈 (HEV) という特殊な血管を介してリンパ節組織実質に移動する。申請者は、HEVに恒常的に発現する分泌型酵素オートタキシンに注目し、オートタキシンおよびその産生物リゾホスファチジン酸 (LPA) がリンパ球のHEV基底膜からリンパ節実質への移動を制御することを見出した。申請者は、イメージング質量分析を用いて特定のLPA分子種がHEVの近傍で産生されることを示した。また、二光子顕微鏡および電子顕微鏡を用いた解析より、オートタキシンおよびLPAの阻害剤を投与すると、リンパ球はHEVの血管内皮細胞と基底膜の間に蓄積することを明らかにした。リゾリン脂質であるLPAが恒常的なリンパ球の移動を制御するという発見は十分新規性に富んでいると考えられることから、申請者は学位を授与するに値すると考えられる。