



Title	B細胞分化因子B 151-TRF2による多クローン性B細胞分化に及ぼすプロスタグランジンE 2 の選択的阻害効果
Author(s)	石原, 克彦
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36077
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

【2】

氏名・(本籍)	いし	はら	かつ	ひ
	石	原	克	彦
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8 5 7 2	号	
学位授与の日付	平成	元 年	3 月	24 日
学位授与の要件	医学研究科生理系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当			
学位論文題目	B 細胞分化因子 B 151-TRF2 による多クローン性 B 細胞分化 に及ぼすプロスタグランディン E 2 の選択的阻害効果			
論文審査委員	(主査)			
	教授	濱岡	利之	
	(副査)			
	教授	祖父江憲治	教授	岸本 進

論文内容の要旨

〔目的〕 Macrophage により産生される Prostaglandin E 2 (PGE 2) は免疫応答の調節物質として知られている。しかしそのリンホカイン依存性 B 細胞活性化過程に及ぼす影響は未だ明らかでない。著者らの研究室はこれ迄にマウス T 細胞融合株 B 151 K12 より異なる 2 種類の B 細胞分化因子が産生されることを明らかにしている。B 151-TRF 1 / IL-5 は抗原で活性化された B 細胞或いはマウス慢性 B 細胞性白血病細胞 BCL 1 に作用して抗体産生細胞への分化を誘導する。一方 B 151-TRF 2 は抗原非感作 B 細胞に直接作用して自己抗体産生を伴う多クローン性 B 細胞分化を誘導し、自己免疫疾患モデルマウスで検出される B 細胞分化因子に極めて類似した性質を有する。本研究ではこれら 2 種類のリンホカインにより誘導される B 細胞分化に及ぼす PGE 2 の作用及びその機序について解析を行った。

〔方法〕 1) B 151 K12 培養上清より逆相高速液体クロマトグラフィーを用いて部分精製した標品、或いは IL-5 cDNA を transfect した COS 7 細胞の培養上清を B 151-TRF 1 / IL-5 として用いた。一方 B 151-TRF 2 画分は B 151 K12 培養上清より N-acetylglucosamine に対する親和性を利用したアフィニティクロマトグラフィーを用いて調製した。2) IgM 産生細胞は Protein A 結合羊赤血球を用いたリバーズプラーク法により検出した。3) サイクリック AMP (cAMP) 量の測定は ^{125}I -cAMP を用いた radioimmunoassay で行った。

〔成績〕 1) B 151-TRF 2 による抗原非感作 B 細胞の IgM 産生細胞への分化は生理的濃度 (10^{-8}M) の PGE 2 の培養系への添加により著明に阻害された。一方 B 151-TRF 1 / IL-5 による BCL 1 細胞

の分化は高濃度 (10^{-6} M) の PGE 2 の添加によっても全く阻害されなかった。腫瘍細胞である BCL 1 のみならず, Phosphoryl choline - KLH 感作 B 細胞の B 151-TRF 1 / IL-5 による抗原特異的 IgM 産生細胞への分化も 10^{-6} M の PGE 2 で全く阻害されなかった。2) 最近 B 151-TRF 1 / IL-5 は抗原非感作 B 細胞にも作用して多クローン性抗体産生細胞に分化させる事が明らかにされたので, 抗原非感作マウス脾臓 B 細胞の B 151-TRF 1 / IL-5 による分化に及ぼす PGE 2 の作用を調べた所, 全く阻害効果は認められなかった。ところで抗原非感作 B 細胞の多クローン性分化過程において B 151-TRF 1 / IL-5 は large blastoid B 細胞に, B 151-TRF 2 は large blastoid のみならず small resting B 細胞にも作用する事から B 細胞の活性化段階の差異が PGE 2 による B 151-TRF 2 応答の選択的阻害をもたらしている可能性が考えられる。しかし Percoll の不連続密度勾配遠心法で分画採取した抗原非感作 B 細胞の large blastoid 及び small resting B 細胞いずれの画分の B 151-TRF 2 応答も PGE 2 で阻害された事より, PGE 2 は B 細胞の活性化段階にかかわらず B 151-TRF 2 応答性 B 細胞の多クローン性分化を選択的に阻害する事が示された。3) PGE 2 は種々の標的細胞に作用して, cAMP 量を上昇させる事が知られている。そこで PGE 2 存在下に抗原非感作 B 細胞を培養した際の cAMP 量を測定した。 10^{-6} M の PGE 2 により 16 分後に最大 1.8 倍の, また 10^{-8} M の PGE 2 により 18 時間後に 4.4 倍の上昇が認められた。この様な上昇は抗原非感作 B 細胞中の large blastoid B 細胞でも見られた。それでは果たして cAMP が B 151-TRF 2 による B 細胞分化を阻害するか否かを検討するために細胞膜透過性の dibutyryl cyclic AMP (dbc AMP) を培養系に添加した所 B 151-TRF 2 による small resting 及び large blastoid B 細胞の分化は著明に阻害された。しかし B 151-TRF 1 / IL-5 による large blastoid B 細胞の多クローン性分化は全く阻害されなかった。以上の結果より B 151-TRF 2 応答と異なり B 151-TRF 1 / IL-5 応答は cAMP の上昇に対して非感受性である事が示された。4) adenylate cyclase を活性化することによって cAMP 量を増加させる Forskolin 及び Cholera toxin や phosphodiesterase を抑制することによって cAMP を蓄積させる Theophylline も B 151-TRF 2 による B 細胞分化を阻害した。一方 adenylate cyclase の阻害剤である 2', 5'-dideoxyadenosine は PGE 2 による cAMP の上昇を抑制し, PGE 2 による B 細胞分化の阻害を回避させた。これらの結果から PGE 2 の阻害効果は, adenylate cyclase の活性化を介した cAMP の上昇によりもたらされる事が示された。

〔総括〕 マウス T 細胞株由来の 2 種類のリンホカイン B 151-TRF 1 / IL-5 と B 151-TRF 2 により誘導される B 細胞分化に対する PGE 2 の効果を調べた。その結果 PGE 2 は adenylate cyclase の活性化による細胞内 cAMP の上昇を介して B 151-TRF 2 応答性 B 細胞の多クローン性分化を阻害する事が明らかとなった。一方 B 151-TRF 1 / IL-5 応答性 B 細胞は細胞内 cAMP の上昇に非感受性である為にその分化過程は PGE 2 で全く阻害を受けない事が示された。

論文の審査結果の要旨

本論文ではマウスT細胞由来の2種類のリンホカインB151-TRF1/IL-5とB151-TRF2により誘導されるB細胞分化に対するPGE2の効果を調べた。その結果PGE2は、B細胞adenylate cyclaseの活性化により惹起される細胞内cAMP上昇を介してB151-TRF2応答を阻害する事、一方、B151-TRF1/IL-5応答性B細胞の分化過程は細胞内cAMPの上昇に対して非感受性であるためにPGE2で阻害されない事が明らかにされた。リンホカインによるB細胞分化過程におけるPGE2の調節機構を明らかにした本論文の知見はB細胞活性化における情報伝達系の解明に重要な糸口となり得ると思われる。