

Title	CD44分子を介した刺激により誘導されるリンパ球： 歯肉線維芽細胞間接着経路の分子機構
Author(s)	笠井, 大三郎
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40093
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	笠井大三郎
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)
学位記番号	第13068号
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科歯学臨床系専攻
学位論文名	CD44分子を介した刺激により誘導されるリンパ球-歯肉線維芽細胞間 接着経路の分子機構
論文審査委員	(主査) 教授 岡田 宏
	(副査) 教授 濱田 茂幸 助教授 小川 裕三 講師 井上 博之

論文内容の要旨

慢性炎症巣でのリンパ球の定着・集積という現象においてリンパ球と線維芽細胞との直接的な接着は極めて重要な役割を演じており、リンパ球とヒト歯肉線維芽細胞(HGF)との接着性相互作用の分子機構を解明することは歯周炎の病態を解明する上で有益な情報を提供するものと考えられている。これまでの当研究室における研究により、活性化したリンパ球がHGFに対する接着能を獲得し、その接着には複数の細胞接着分子が関与していることが明らかにされた。一方これらの細胞接着分子は細胞間の物理的な接着を担うのみならず、シグナル伝達分子としても作用して、細胞自身の活性化や他の接着分子の機能を制御していると考えられている。本研究では、これら細胞接着分子を介した刺激がリンパ球とHGFとの接着にどのような影響を及ぼすかを検討した。リンパ球とHGFとの接着は、 ^{51}Cr にてラベルしたリンパ球を24穴プレート内でコンフルエントにしたHGF上に 1×10^6 個投入し、 37°C にて30分間培養後HGFに接着した各細胞の放射活性を測定することにより評価した。その結果、無刺激のヒト末梢血由来T細胞をHGFと共培養する際に抗-CD44モノクローナル抗体(mAb)であるOS/37を同時に添加したところ、両者の細胞間接着が亢進した。HGFをOS/37で前処理した場合に接着の亢進が認められたこと、さらにCD44分子を発現していないリンパ球系細胞株K562, Ramos, Nalm 6をHGF上に投入した際にもOS/37添加により接着の亢進を認めたことから、抗-CD44mAbにより惹起される接着の亢進は、OS/37がHGF側に作用して誘導されることが明らかになった。このようにして誘導される接着の亢進に如何なる細胞表面分子が関与しているのかを明らかにするために、抗-CD44mAb依存性の接着亢進を特異的に阻害するmAbの樹立を試み、3S-B2を樹立した。3S-B2による免疫沈降ならびにフローサイトメトリー解析を行った結果、3S-B2の認識する抗原の分子量は約115kDaであり、同分子は末梢血T細胞、単球、Molt-4, K562, Ramos, Nalm 6に発現され、末梢血B細胞、赤血球、線維芽細胞には発現されていないことが明らかにされた。これらの分子性状はこれまで明らかにされている細胞表面分子の中ではCD43分子に関する報告と一致し、3S-B2が抗-CD43mAbである可能性が示唆された。このことを検証するためにヒトCD43分子のcDNAを遺伝子導入した293T(embryonic kidney cell line)-CD43細胞を作製し3S-B2で染色を試みたところ、293T-CD43のみ3S-B2で染色されることがフローサイトメトリーにより示された。このことから3S-B2の認識する抗原はCD43分子であることが明らかになり、抗-CD44mAbによりHGF上のCD44分子が刺激されると、リンパ球上のCD43分子が関与した接着経路がリンパ球-HGF間に誘導されることが示された。さらにCD43分子を発現していないDaudiやwild typeの293TをHGFと共培養した際に

は、OS/37による接着の亢進は認められなかったが、293T-CD43を用いた場合にはHGFとの接着がOS/37添加により亢進し、しかもこの接着の亢進は3S-B2の添加により阻害されることが明らかとなった。このことからリンパ球上のCD43分子が直接HGFとの接着に関与していることが確認された。本研究によりHGF上のCD44分子に抗-CD44mAbが作用することによりリンパ球系細胞とHGFとの間にリンパ球系細胞上のCD43分子が関与した接着経路が誘導されることが明らかとなった。このことからHGF上のCD44分子がヒアルロン酸等のリガンドと相互作用することにより炎症歯周組織に浸潤したリンパ球との接着力を強め、この異種細胞間の接着性相互作用を増強することにより、リンパ球の炎症歯周組織への定着・集積を介助するのみならず相互の細胞機能を制御するものと推察される。

論文審査の結果の要旨

本論文は、炎症歯周組織におけるリンパ球と歯肉線維芽細胞の接着性細胞間相互作用の制御機構を*in vitro*のモデル系を用いて検討したものである。その結果、歯肉線維芽細胞に発現しているCD44分子を介して同細胞が刺激されるとリンパ球との結合力が亢進することを明らかにした。さらにこの新たに誘導される異種細胞間接着を特異的に阻害するリンパ球反応性単クローン抗体(3S-B2)の樹立に成功し、この3S-B2とトランスフェクタントを用いた実験結果から歯肉線維芽細胞に発現しているCD44分子を介して同細胞が刺激されることにより同細胞に発現しているCD43分子のリガンドに変化がおり、リンパ球に発現しているCD43分子が関与した新たな接着経路がリンパ球と歯肉線維芽細胞との間に誘導されることを示した。

これらの知見は歯周炎の病態を理解する上で有益な手がかりとなるものであり、本業績は博士(歯学)の学位申請に値するものと認められる。