



Title	Overexpressed Bcl-xL prevents bacterial superantigen-induced apoptosis of thymocytes in vitro
Author(s)	高橋, 武司
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40705
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

氏名	高橋 武司
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 13696 号
学位授与年月日	平成10年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科生理系専攻
学位論文名	Overexpressed Bcl-x _L prevents bacterial superantigen-induced apoptosis of thymocytes <i>in vitro</i> (Bcl-x _L の過剰発現は <i>in vitro</i> においてスーパー抗原により引き起こされる胸腺T細胞のアポトーシスを抑制する)
論文審査委員	(主査) 教授 辻本賀英
	(副査) 教授 長田重一 教授 平野俊夫

論文内容の要旨

【目的】

免疫系では細胞の発生分化の過程で生じる非機能的な細胞や自己反応性細胞、あるいは免疫反応終結時に残っている活性化した細胞は細胞死によって取り除かれている。特に胸腺中では、自己反応性のT細胞は上皮細胞や樹状細胞などの抗原提示細胞(APC)によって提示される主要組織適合性抗原(MHC)と自己抗原の複合体から自らのT細胞受容体(TCR)を通して細胞死の信号を受け、生体から取り除かれていると考えられている(ネガティブセレクション)。

*bcl-x*は*bcl-2*に高い相同意を示す遺伝子としてクローニングされた遺伝子でスプライシングの違いによって*Bcl-2*と同様の細胞死抑制活性を示す*Bcl-x_L*とこれらの細胞死抑制活性を打ち消す*Bcl-x_S*の2種類の遺伝子産物をコードする。*Bcl-2*, *Bcl-x_L*は共に胸腺で発現しており、*Bcl-2*は髓質に、*Bcl-x_L*は皮質に発現していることが知られている。このことからこれらのタンパク質が胸腺内のT細胞の発生分化の過程に深く関与していると考えられている。実際これらの遺伝子のターゲティングマウスの作成により*Bcl-2*は成熟リンパ球の、また、*Bcl-x_L*は発生過程の幼若なリンパ球の寿命を抑制していることが明らかになってきた。

我々は*Bcl-x_L*の過剰発現が免疫系の発生、分化にどのような影響を与えるかを検討するために、chicken *Bcl-x_L*(c*Bcl-x_L*)を免疫系細胞に特異的に発現するトランスジェニックマウスを2ライン作成し、これらのマウスで*Bcl-x_L*の過剰発現がネガティブセレクションにどのように影響するかを調べた。

【方法ならびに成績】

*cBcl-x_L*をE μ -SV40 promoterによってリンパ球特異的に発現するトランスジェニックマウスを2ライン樹立した。そのうちT細胞で*Bcl-x_L*を高レベルで発現しているライン17で行った解析について報告する。ライン17由来の胸腺細胞は *in vitro* cultureで有意に長命であり、また dexamethasoneによる細胞死に対しても抵抗性を示した。しかし、胸腺およびひ臓での細胞数の増加は認められず、各細胞種の存在割合についても著名な変化は認められなかった。マウス自己抗原に反応するT細胞は除去され、末梢には存在していなかった。一方、ネガティブセレクションのモデルと考えられるSEBを用いた *in vitro*の系で、SEB反応性のV β 8 $^+$ T細胞の細胞死はライン17由来の胸腺細胞ではその同腹対照マウス由来の胸腺細胞に比べて有意に抑制されていた。

【総括】

胸腺細胞で $Bcl-x_L$ を過剰発現しているトランスジェニックマウスで、自己反応性T細胞は末梢中に存在せず、*in vivo* でのネガティブセレクションは阻止できなかった。しかし、そのモデルと考えられる *in vitro* の細胞死誘導系では細胞死は抑制し得た。このことはネガティブセレクションにおける細胞死そのものは $Bcl-x_L$ で抑制されうることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

本研究は胸線中で自己反応性T細胞を除去するネガティブセレクションに対する $Bcl-x_L$ の影響をトランスジェニックマウスを用いて検討したものである。マウス内在性スーパー抗原 Mls によって引き起こされるネガティブセレクションは $Bcl-x_L$ の過剰発現によって影響を受けなかった。それに対してネガティブセレクションに関与する細胞死の部分を *in vitro* で再現すると考えられる SEB による $V\beta-8$ 陽性胸線細胞死は $Bcl-x_L$ の過剰発現により抑制された。

従来ネガティブセレクションに対して $Bcl-2$, $Bcl-x_L$ の過剰発現は影響を及ぼさないと報告してきた。しかし、ネガティブセレクションはさまざまな過程を含んだ複雑な機構であり、その機構に関与していると考えられる細胞死そのものに対する細胞死抑制効果は不明であった。本研究の結果はネガティブセレクションに関与する細胞死の部分が $Bcl-x_L$ の過剰発現により抑制され得る反応であることを初めて示したものであり、学位に値するものと考えられる。