The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Cutting Edge : The B Cell Chemokine CXC Chemokine Ligand 13/B Lymphocyte Chemoattractant Is Expressed in the High Endothelial Venules of Lymph Nodes and Peyer's Patches and Affects B Cell Trafficking Across High Endothelial Venules
Author(s)	戎野, 幸彦
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45502
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

【112】

氏　　名	戎（えびす）　野（の）　幸（ゆき）　彦（ひこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　１９３４５　号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学　位　論　文　名	Cutting Edge : The B Cell Chemokine CXC Chemokine Ligand 13/B Lymphocyte Chemoattractant Is Expressed in the High Endothelial Venules of Lymph Nodes and Peyer's Patches and Affects B Cell Trafficking Across High Endothelial Venules （B 細胞に作用するケモカイン CXCL13/BLC はリンパ節およびパイエル板 HEV に発現し、HEV を介する B 細胞ホーミングを制御する）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　宮坂　昌之 （副査） 教　授　平野　俊夫　　教　授　菊谷　　仁

論　文　内　容　の　要　旨

〔目　　的〕

リンパ節やパイエル板に存在する高内皮細静脈（high endothelial venule : HEV）は血流中のリンパ球を選択的に捕捉し、これらを効率よくリンパ節実質へと移行させる（リンパ球ホーミング）。この HEV とリンパ球の相互作用においては HEV に発現し、リンパ球特異的に働くケモカインが重要な役割を担うことが明らかにされているが、B 細胞のリンパ節やパイエル板へのホーミングを制御するケモカインについては不明な点が多い。私は精製 HEV を用いた遺伝子発現プロファイル解析および特異抗体を用いた免疫組織学的な解析を通じて B 細胞特異的に働くケモカイン CXCL13/BLC が HEV に発現していることを新たに見出した。そこで本研究では、CXCL13 の HEV における発現の詳細とその B 細胞ホーミングにおける機能的意義について検討した。

〔方法ならびに成績〕

まず、抗 CXCL13 抗体と PNAd（末梢リンパ節型 HEV マーカー）および MAdCAM-1（消化管リンパ組織型 HEV マーカー）に対する特異抗体を用いて、CXCL13 の HEV における発現特異性を検討した。その結果、解析した末梢リンパ節、腸間膜リンパ節およびパイエル板のいずれにおいても、ほぼすべての $PNAd^+$ HEV および $MAdCAM\text{-}1^+$ HEV に CXCL13 の特異的な発現が認められた。次に、抗 CXCL13 抗体を野生型マウスに心腔内投与し、腸間膜リンパ節およびパイエル板 HEV における CXCL13 の局在を検討した。その結果、投与した抗体が腸間膜リンパ節およびパイエル板 HEV の管腔面に特異的に結合することから、CXCL13 が HEV の管腔面に発現することが示された。

そこで、HEV 管腔面に発現する CXCL13 の機能的意義を明らかにするために、正常マウス脾臓より精製した B 細胞および T 細胞を蛍光標識し、野生型マウスおよび CXCL13 欠損マウスに経静脈的に投与し、パイエル板 HEV 上でのリンパ球動態を生体顕微鏡を用いて解析した。その結果、CXCL13 欠損マウス HEV では、野生型マウス HEV 上で認められる B 細胞および T 細胞のローリングと接着反応のうち、B 細胞の HEV への接着が特異的に障害されてい

ることが示された。さらに、CXCL13のパイエル板への局所投与後に同様な解析を行った結果、CXCL13投与によりCXCL13欠損HEVにおけるCXCL13蛋白質の発現と、HEVへのB細胞接着がともに回復することが示された。また、蛍光標識したリンパ球のリンパ組織への移入を投与6時間後に flow cytometry を用いて検討した。その結果、CXCL13欠損マウスにおいて腸間膜リンパ節に移入するB細胞数が野生型マウスの約50%に特異的に減少していた。これに対してB細胞の脾臓への移入や、T細胞のリンパ節および脾臓への移入には明らかな変化は認められなかった。

〔総　　括〕

本研究を通じて、CXCL13はリンパ節およびパイエル板HEVの管腔面に発現することが明らかとなった。また、生体顕微鏡を用いた解析から、CXCL13欠損パイエル板HEVへのB細胞の接着が特異的に障害されていること、および、CXCL13の局所投与により、CXCL13発現再構築とともにB細胞接着が回復することが示された。以上の結果から、HEV管腔面に発現するCXCL13はB細胞のHEVへの接着を制御し、HEVを介するB細胞ホーミングにおいて重要な役割を担うことが明らかにされた。

論文審査の結果の要旨

高内皮細静脈（high endothelial venule：HEV）に発現するケモカインはリンパ球ホーミングに重要な役割を担うことが明らかにされているが、B細胞のリンパ節やパイエル板へのホーミングを制御するケモカインについては不明な点が多い。申請者はB細胞特異的に働くケモカインCXCL13/BLCがHEV管腔面に発現していることを新たに見出し、そのB細胞ホーミングにおける機能的意義を解析した。その結果、CXCL13/BLC欠損パイエル板HEVではB細胞の接着が特異的に障害されていることが示された。さらに、CXCL13/BLC蛋白質をCXCL13/BLC欠損パイエル板に局所投与することによってCXCL13/BLC発現を再構成すると、B細胞のHEVへの接着は回復した。以上より、HEVに発現するCXCL13/BLCはHEVを介したB細胞ホーミングに重要な役割を果たしていることが示唆された。本論文はB細胞ホーミングにおけるケモカインの重要性に寄与したと考えられ、博士の学位授与に値する。