The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Heterogeneity of in vitro lymphocyte behaviours in response to different chemokines
Author(s)	白, 忠彬
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49030
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

【70】

氏　　名	白（バイ）　忠（チュウ）　彬（ビン）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１８６０　号
学位授与年月日	平成 20 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	Heterogeneity of in vitro lymphocyte behaviours in response to different chemokines （ケモカインで誘導されるリンパ球運動のタイムラプス解析）
論文審査委員	（主査） 教　授　宮坂　昌之 （副査） 教　授　平野　俊夫　　教　授　竹田　　潔

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

ケモカインは免疫細胞の遊走や接着を誘導し、組織への恒常的な免疫細胞動員の制御のみならず、炎症性疾患における病態形成プロセスにも重要な役割を果たしている。特に CXCL12、CXCL13、CCL19、CCL21 は、免疫担当細胞の組織内移動と細胞間相互作用を制御する重要なケモカインである。CXCL12 が T 細胞、B 細胞の両方の細胞サブセットに作用するのに対し、CCL19、CCL21 は主に T 細胞、CXCL13 は B 細胞に対して効果的にケモタキシスを誘導することが知られているが、特定のケモカインにより誘導される細胞運動様式の詳細は不明である。私は、各ケモカインが誘導する免疫細胞の運動様式をタイムラプス解析により解析した。

〔　方法ならびに成績　〕

C57BL/6 マウスの腸間膜リンパ節、脾臓から T 細胞、B 細胞を磁気ビーズ法を用いて精製し、そのケモタキシスをリアルタイムケモタキシスチャンバー（EZ-TAXIScan）により観察した。この際、画面上で移動する細胞の状態を CCD カメラで記録し、細胞移動の状態を連続写真で解析するとともに、ソフトウェア画像上で一定解析領域に遊走してくる細胞数を計測することにより、ケモタキシスの定量的解析を行うとともに、細胞の移動速度を計測した。また、一部の定量的なケモタキシスアッセイは ChemoTX system microfilter を用いて行った。その結果、T 細胞においては、CCL19、CCL21 はケモカインの濃度勾配に沿って一方向性のケモタキシスを誘導し、B 細胞においては、CXCL13 はやはりその濃度勾配に沿った一方向性のケモタキシスを誘導した。これに対して、CXCL12 は、T 細胞においても B 細胞においても、一方向性ではなく、多方向性のケモタキシスを誘導した。反応の強度はケモカインの用量に依存したが、細胞の運動様式は一定以上のケモカイン濃度を用いさえすれば用量非依存性だった。また、可溶性ケモカインを用いても、固相化ケモカインを用いても同様の結果が得られた。すなわち、ケモタキシスはこれまで言われているような濃度勾配に沿った一方向性のものだけとは限らず、また、可溶性のものでなくても組織に固相化されたケモカインでも有効なケモタキシスが誘導されることが明らかになった。

〔 総　　括 〕

特定のケモカインが特定の免疫細胞に対して作用し、ケモカイン特異的な運動様式を誘導することが明らかとなった。このようなリンパ球ケモタキシスのリアルタイム解析は、生体内におけるケモカインの生理学的、病理学的なリンパ球動態の理解に貢献すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

CXCL12、CXCL13、CCL19、CCL21 は、免疫担当細胞の組織内移動と細胞間相互作用を制御する重要なケモカインである。CXCL12 が T 細胞、B 細胞に作用するのに対し、CCL19、CCL21 は主に T 細胞、CXCL13 は B 細胞に対して効果的にケモタキシスを誘導する。申請者の白忠彬氏は、特定のケモカインにより誘導される免疫細胞の運動様式をリアルタイムケモタキシス解析装置により詳細に観察した。その結果、CCL19、CCL21 は T、B 細胞に対して、CXCL13 は B 細胞に対して、濃度勾配に沿った一方向性のケモタキシスを誘導するのに対して、CXCL12 は T、B 細胞に対して多方向性のケモタキシスを誘導することを見出した。このような運動性の違いは、可溶性、固相化ケモカインのどちらでも観察されるとともに、ケモカインの用量に非依存性であった。このことから、これまでの常識とは異なり、ケモカインは必ずしも一方向性のケモタキシスを誘導するとは限らずケモカイン特異的な運動様式を誘導すること、また、ケモカインは可溶性である必要はなく組織に一定量以上固相化されれば十分に細胞運動誘導が可能であることが強く示唆された。このような知見は、生体内におけるケモカインの生理学的、病理学的なリンパ球動態の理解に貢献すると考えられ、学位論文に値する。