

論文の内容の要旨

論文題目 CD19 による Src-family チロシンキナーゼの活性化制御機構

氏名 藤本 学

リンパ球は抗原との反応により、活性化、不活化、細胞死などの種々の反応を起こし、これらの多様な変化は適切な免疫システムの維持に不可欠である。この多様で複雑な反応性の制御は、抗原受容体とともに発現する共受容体によっても担われており、B リンパ球では CD19 がこの抗原受容体からのシグナルを修飾する分子として重要な役割をもっている。B 細胞抗原受容体を介する細胞内シグナル伝達は、チロシンキナーゼによって引き起こされ、なかでも、Src-family チロシンキナーゼがはじめに活性化される。Src-family チロシンキナーゼの機能は、他のシグナル分子との相互作用により精密に制御されている。最近にわれわれは CD19 の発現が Src-family チロシンキナーゼの活性化に重要であることを見出した。Src-family チロシンキナーゼの活性は CD19 ノックアウトマウス由来の B 細胞で障害されており、反対に形質細胞の細胞系列で CD19 を発現させると Lyn のチロシンリン酸化が増強する。実際、CD19 の細胞内ドメインは *in vitro* で Lyn の活性を増幅できる。しかしながら CD19 にはキナーゼやフォスファターゼの活性はなく、その分子メカニズムはいまだに明らかではない。本研究では、CD19 が Src-family チロシンキナーゼを特異な相互作用によりその活性を増幅し、抗原受容体を介するシグナル伝達を調節する新しい分子メカニズムを提唱した。

CD19 はその細胞内ドメインに 9 つのチロシン基をもち、これらがリン酸化されることによりシグナル分子を膜近傍にリクルートする。CD19 は抗原受容体刺激後、速やかにリン酸化されるが、Src-family チロシンキナーゼのうち B 細胞の主要なメンバーである Lyn の欠損下では CD19 は全くリン酸化されず、Lyn は CD19 のリン酸化を直接コントロールしていると考えられた。CD19 の 9 つのチロシン基のうち、

CD19-Y⁵¹³と CD19-Y³⁹¹は Lyn のよい基質であり、このうち CD19 の高次構造等から、CD19-Y⁵¹³が最初にリン酸化をうける部位と考えられた。

CD19 は Lyn の基質になるとともに、その SH2 ドメインとの結合性も有していた。Lyn は CD19 の 6 つのチロシン基と結合することができ、なかでも CD19-Y⁵¹³は結合能が高かった。したがって Lyn はまず最も C 末端側に位置する CD19-Y⁵¹³をリン酸化し、さらに結合することにより、さらに他の部位のリン酸化を促進することが可能になる"processive phosphorylation"の形をとると考えられた。

CD19 が Lyn の活性を増幅するためには、CD19-Y⁵¹³と CD19-Y⁴⁸²の 2 つのチロシン基が必須であった。CD19-Y⁴⁸²モチーフは Lyn のリン酸化の理想的な基質ではないが、CD19-Y⁵¹³のリン酸化により CD19-Y⁴⁸²もリン酸化をうけることができ、別の Lyn 分子をさらにリクルートする。こうして、2 つの Lyn 分子が CD19 分子上に結合し、自己リン酸化により活性を増幅することが可能になると考えられた。このような CD19 による Src-family チロシンキナーゼの活性増幅ループの調節機構は B 細胞の構成的なシグナル伝達および抗原受容体刺激に誘導される B 細胞の活性化を制御する一端を担っていると考えられる。