

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 加 来 寛 明

本研究は、Bリンパ球に強く発現するCD38に着目し、CD38刺激におけるBリンパ球での増殖反応、胚性型 γ 1転写の誘導がどのような分子機構で達成されているかを解析し、下記の結果を得ている。

- (1) これまでBリンパ球の活性化に必須であることが知られている転写因子NF- κ Bの活性化が、CD38刺激で起こることが、NF- κ B結合モチーフを持ったプローブを用いたゲルシフト法により、明らかになった。さらに抗NF- κ B抗体を用いたゲルシフト法により、CD38刺激で活性化するNF- κ B構成因子はp50、p65、c-Relの3種類の分子であることが分かった。p50及びc-Relの欠損Bリンパ球は、CD38刺激におけるBリンパ球での増殖反応、胚性型 γ 1転写の誘導が顕著に減弱することから、CD38刺激におけるBリンパ球の活性化にp50及びc-Relが必須であることが証明できた。
- (2) CD38刺激によるNF- κ B活性化は、Btk、PI3-K、PLC- γ 2欠損Bリンパ球では顕著に減弱することから、CD38刺激におけるNF- κ B活性化にBtk、PI3-K、PLC- γ 2が関与することが明らかになった。またPKC阻害剤、Ca²⁺流入キレート剤で予めBリンパ球を処理すると、CD38刺激におけるNF- κ B活性化が減弱することから、CD38刺激におけるNF- κ B活性化にPKC、Ca²⁺流入が関与することが明らかになった。またその機構にはCD38が細胞外領域に持つ酵素活性によって産出されるcADPRやADPRは関与しないことを明らかにした。

このように CD38 刺激における NF- κ B 活性化には、BCR 刺激の場合と同様の分子群を介して起こることが証明できた。

- (3) BCR 刺激で強力にチロシンリン酸化が起こる PLC- γ 2、BASH、Vav は、CD38 刺激においてはチロシンリン酸化が調べた限りどの時間帯でも起こらなかった。このことから、CD38 刺激では、BCR 刺激の場合と同様の分子群を介してシグナルを伝えるのだが、一連のチロシンリン酸化を介する BCR 刺激の場合とは異なった機構でシグナルを伝えていることが推測された。
- (4) さらに CD38 シグナルの上流でどのような分子が関与しているかを検討した。G α のシグナルを阻害するコレラ毒素で予め B リンパ球を処理すると、CD38 刺激における B リンパ球の活性化が顕著に減弱した。このことから CD38 シグナルは G α 型の G タンパク質が関与してシグナルを伝えることが分かった。また、B リンパ球に発現する G α 共役型レセプターとして、カテコールアミンをリガンドとする β -AR の存在を見い出し、 β -AR アゴニスト及びアンタゴニストで予め B リンパ球を処理すると、CD38 刺激における B リンパ球の活性化が顕著に減弱した。このことから CD38 シグナルに β -AR が関与している可能性を示唆した。

以上、本論文は CD38 刺激における B リンパ球での増殖反応、胚性型 γ 1 転写の誘導に転写因子 NF- κ B の活性化が必須であること、またその経路に Btk、PI3-K、PKC、PLC- γ 2、Ca²⁺流入、G α が必須であることを示すことが出来た。それらの現象から、CD38 シグナル伝達経路として以下のモデルを提唱した。第一に CD38 が β -AR と相互作用してシグナルを伝達するという可能性、第二に raft に局在しやすい BCR や β -AR が CD38 刺激すると集積することでシグナルを伝達するという可能性である。本研究は、未だ明らかにされていない CD38 を介したシグナル伝達系や生体内での CD38 の機能の解明に重要な貢献をもたらすと思われ、学位の授与に値するものと考えられる。