

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 太田康男

本研究は、血球細胞の抗原および免疫グロブリン受容体シグナル伝達系において重要な役割を演じていると考えられている Cb1 の細胞内機能を明らかにするため、マスト細胞における高親和性 IgE 受容体からの情報伝達の系にて、Cb1 が情報伝達を抑制する因子として働くことの証明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

- 1 マスト細胞(RBL-2H3)において高親和性 IgE 受容体刺激後、Cb1 は速やかにチロシンリン酸化された。
- 2 次にマスト細胞にチロシンキナーゼ Lyn あるいは Syk とチロシンリン酸化能力の無い Lyn あるいは Syk を発現させ、受容体刺激後の Cb1 チロシンリン酸化を比較検討し、Lyn、Syk はともに Cb1 リン酸化に関与していることを解明した。
- 3 Lyn は Syk の活性化に密接に関与していることからどのチロシンキナーゼが主として Cb1 リン酸化に関与しているかを解明するため、Lyn や Syk を発現していない非血球細胞 (NIH3T3) に高親和性 IgE 受容体を発現させた細胞系に、Cb1 と Lyn、Syk、Lyn+Syk を過剰発現させ、受容体刺激後の Cb1 チロシンリン酸化の程度を比較検討し、その結果 Cb1 チロシンリン酸化は主に Syk チロシンキナーゼにより司られていることを解明した。
- 4 Cb1 と Syk が細胞内で複合体を形成するか否かについて検討を加えた結果、Cb1 と Syk はマスト細胞内で複合体を形成するが、IgE 受容体刺激前後でその量はほとんど不変であった。

- 5 さらにマスト細胞内に Cb1 と Syk を過剰発現させ、IgE 受容体刺激前後におけるその複合体の解析を試みたが、Cb1/Syk 複合体は過剰発現しない系と同様に認められ、その量はやはり受容体刺激前後でほぼ不変であった。また Cb1 は高親和性 IgE 受容体刺激後顕著にチロシンリン酸化されるのにもかかわらず、Syk と複合体を形成する Cb1 にはほとんどチロシンリン酸化が認められなかった。
- 6 マスト細胞に Syk あるいは Syk+Cb1 を過剰発現させ、高親和性 IgE 受容体刺激後の Syk リン酸化の程度を比較検討した。その結果 Cb1 を過剰発現した細胞内において Syk チロシンリン酸化は有意に抑制され、さらに Cb1 を細胞内に発現すればするほど Syk チロシンリン酸化の程度は弱くなった。Syk が活性化されるためには Syk のチロシンリン酸化が必須であることから、過剰発現させるという非生理的条件下ではあるが、Cb1 は Syk の活性化を抑制しているものと推測された。

以上の本論文において、Cb1 はマスト細胞における高親和性 IgE 受容体の情報伝達系においてきわめて重要な物質であり、Syk チロシンキナーゼと複合体を形成し、Syk チロシンキナーゼの機能を抑制することにより、アレルギー反応の制御に関与していることを明らかにした。本研究は、哺乳動物の系において、Cb1 が抑制因子として働いていることを証明した世界で初めての報告であり、学位の授与に値するものと考えられる。