

## 審査の結果の要旨

氏名 門野岳史

本研究は白血球に発現する細胞接着因子である L-selectin 及び integrin が如何に協奏的に作用し、生体内におけるリンパ球の移行を制御しているかについて検討している。L-selectin 及び  $\beta_2$  integrin の関係については in vitro flow chamber を用いた系と cell transfer を用いた in vivo の系を活用し、L-selectin 及び  $\beta_7$  integrin の関係についてはノックアウトマウスを用いて抗原特異的抗体産生を測定する系を活用し下記の結果を得ている。

1. 血球のローリングは selectin によって、固着は主に integrin に依存し、この両者各々独立したものと従来考えられていた。今回培養血管内皮細胞に L-selectin のリガンドと ICAM-1 を発現させ、in vitro flow chamber を用いて人リンパ球のローリング数を測定することにより、L-selectin と  $\beta_2$  integrin とが協奏的にリンパ球のローリングを高め、またローリングの速度を低下させることが明らかとなり、 $\beta_2$  integrin が血球のローリングに関わることが示された。
2. 同様に CD18 の発現が低下しているマウスのリンパ球を用いたところ、野生型マウスリンパ球と比べてローリング数が減少し、またローリングの速度も増加していた。以上よりマウスにおいても  $\beta_2$  integrin が血球のローリングに関わることが示された。
3. Cell transfer の系を用いて CD18 の発現が低下しているマウスのリンパ球を野生型マウスに静注したところ末梢リンパ節への移行が減少していた。更に野生型リンパ球を ICAM-1 欠損マウスに移入したところやはり末梢リンパ節への移行が減少していた。以上より  $\beta_2$  integrin が血球のローリング及び固着に働くことによりリンパ球の末梢リンパ節への移行を制御することが示された。
4. 血球の固着を導く他の分子としては  $\beta_7$  integrin が知られている。L-selectin のリガンドは主として末梢リンパ節や腸管膜リンパ節に見られる一方、 $\alpha_4\beta_7$  integrin のリガンドは腸管のパイエル板や腸管膜リンパ節及び腸管粘膜固有層に発現している。そのため、L-selectin が欠損するとリンパ球の末梢リンパ節への移行が低下し、 $\beta_7$  integrin が欠損するとパイエル板への移行が低下する。ま

た、この両者が欠損すると末梢リンパ節、パイエル板に加えて腸管膜リンパ節へのリンパ球の移行が低下する。今回 L-selectin 及び $\beta_7$  integrin を欠損したマウスを用いて経口免疫を行ったところ、L-selectin 及び $\beta_7$  integrin の両者が欠損すると全ての抗原特異的抗体産生が著しく低下したが、 $\beta_7$  integrin 単独欠損では抗原特異的 IgA 産生のみが低下した。

5. 経鼻免疫を行ったところ同じ粘膜組織でも経口免疫とは異なる反応を示した。すなわち抗原特異的抗体産生は L-selectin 単独欠損により著明に減少し、 $\beta_7$  integrin はその補助的役割を示すのみであり、この反応はむしろ経皮免疫に類似した。以上より、同じ粘膜組織であっても鼻咽頭関連リンパ組織へのリンパ球の移行は $\alpha_4\beta_7$  integrin よりも L-selectin に依存しており、NALT 及び頸部リンパ節における高内皮細静脈では主として L-selectin のリガンドが発現していることによると考えられた。
6. L-selectin 及び $\beta_7$  integrin の欠損では全身の免疫反応の低下は見られず、また腸管及び腸管関連リンパ組織でのエフェクター細胞数や抗原提示細胞数の減少は明らかでなかった。以上より、L-selectin 及び $\beta_7$  integrin は主としてナイーブリンパ球のリンパ組織への移行を司ることにより組織特異的に免疫応答を制御することが示された。

以上、本論文は L-selectin と $\beta_2$  integrin とが協奏的にリンパ球のローリングを誘導すること、また L-selectin と $\beta_7$  integrin とがリンパ球のリンパ組織への移行を司ることにより組織特異的に抗原特異的抗体産生を制御することを明らかにした。本研究は生体内におけるリンパ球の移行の機序とそれに伴う免疫応答の制御に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。