[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名　　久保　千代美

本研究は、Lnk、APS、SH2-B からなる Lnk ファミリーアダプター蛋白質群による免疫担当細胞の機能調節機構を明らかにするために、次の二つの検討を試みたものである。まず、Lnk、APS、SH2-B それぞれの単独欠損及び野生型マスト細胞株を樹立し、それらの細胞性反応を比較することにより、Lnk ファミリーアダプター蛋白質群が c-kit 又は FcεRI シグナルを介してマスト細胞の機能に関与する可能性について検討した。次に、脾臓 B 細胞と骨髄造血前駆細胞の遊走及び接着反応に対する *lnk* 欠損の影響を調べることにより、細胞運動における Lnk の役割について検討した。以上二つの検討事項において下記の結果を得ている。

（1）Lnk、APS、SH2-B それぞれの単独欠損マウス及び野生型マウスの骨髄前駆細胞から骨髄由来マスト細胞株を樹立し、それらの分化及び機能を比較した。Lnk 及び SH2-B の単独欠損マスト細胞株ではいずれも IL-3 依存性の分化、c-kit 依存性の増殖及びフィブロネクチンに対する接着反応、FcεRI 依存性脱顆粒に異常が認められなかった。一方、APS の欠損はマスト細胞の IL-3 及び c-kit 依存性の反応に影響を与えないものの、FcεRI を介した脱顆粒反応の亢進を引き起こした。更に APS

の欠損において、FcεRI 架橋刺激後に誘導される様々な細胞内応答は正常であったが、定常状態でのアクチン重合量が減少していたため、APS はマスト細胞のアクチン細胞骨格再編成と FcεRI を介した脱顆粒の程度を調節していると考えられた。

（2）脾臓 B 細胞と骨髄造血前駆細胞の遊走及び接着反応に対する *lnk* 欠損の影響を調べた。Lnk の欠損は脾臓 B 細胞のケモカインに対する遊走及びフィブロネクチン及び VCAM-1 への接着を亢進させ、*in vivo* でも脾臓 B 細胞を血中から脾臓及び骨髄中へ早く移動させることが分かった。更に Lnk の欠損は、骨髄造血幹細胞を多く含む $Lin^{-}c\text{-}kit^{+}Sca\text{-}1^{+}$（KSL）細胞分画のケモカインに対する遊走に大きな影響を与えないものの、VCAM-1 への接着を増大させた。Lnk は脾臓 B 細胞及び骨髄造血前駆細胞の接着分子や細胞外基質上での運動を調節していることが示唆された。

以上、本論文は Lnk ファミリーメンバーである APS がマスト細胞のアクチン細胞骨格再編成に関与し、FcεRI 依存性脱顆粒反応を負に調節すること、Lnk が接着分子を介した脾臓 B 細胞及び骨髄造血前駆細胞の運動性を負に制御していることを明らかにした。本研究は、Lnk ファミリーアダプター蛋白質群がサイトカイン反応性増殖に加えて細胞骨格及び細胞運動の制御に関与することを示唆するものであり、免疫担当細胞の働きを制御するシグナル及び免疫応答の誘導におけるアダプター分子の重要性を示した例として、更にアダプター分子の作用機構を理解する上で意義深いと思われ、学位の授与に値するものと考えられる。