

論文内容の要旨

論文題目 B 細胞における CD19 を介した自然免疫調節機構

氏 名 矢澤 徳仁

CD19 は獲得免疫で重要な役割を担う B 細胞表面の膜タンパクで、外界の環境の変化を察知し、シグナル伝達の閾値を調節している。これまでグラム陰性桿菌の細胞壁である LPS は B 細胞を強力に刺激することが知られており、CD19 を欠く細胞においてはこの反応が減弱する事が以前より知られていた。さらに他の B 細胞特異的シグナル分子を欠損する B 細胞においても LPS の反応が減弱する。

最近になり、LPS のレセプターである、Toll-like receptor(TLR)が同定され、B 細胞表面には2つの LPS レセプター (RP105 と TLR4) があることが明らかにされた。そこで本研究では、CD19 をはじめとする B 細胞特異的シグナル分子を欠損する B 細胞はなぜ LPS に対する反応が減弱するのかという疑問を明らかにするために、B 細胞において CD19 が LPS 刺激により誘導されるシグナル伝達をどのように制御しているのかを解析した。

本研究により CD19 は これまでよく知られている LPS シグナル伝達経路である TLR4 を介したシグナル伝達経路ではなく、RP105 を介したシグナル伝達経路を介して LPS に対する反応を調節していることが明らかとなった。興味深いことに、この RP105 を介したシグナル伝達経路

は、哺乳類で知られている他のすべての TLR のシグナル伝達において重要なアダプター蛋白である MyD88 を必要としていなかった。その代わりに、RP105 刺激は Lyn を活性化し、さらに CD19 をリピッドラフトへリクルートし、そこで CD19 は Lyn によりリン酸化されると推測された。リン酸化した CD19 は Lyn のキナーゼ活性を増幅し、リン酸化した CD19 は JNK 経路の上流で機能しているとされている Vav のリクルートした。

以上から B 細胞では LPS のシグナルは TLR4 を介するものと RP105 を介するものの 2 つの独立したシグナル伝達経路が存在することがわかった。これはエンドトキシンである LPS に B 細胞がどのように反応しているのかを説明できる新しい概念である。またこの概念によりこれまで B 細胞において TLR のシグナル伝達経路での関与が報告されていない様々のシグナル伝達分子の欠損により LPS 刺激反応が抑制される事実を明らかにする事ができた。

さらに最近の研究では TLR の経路の破綻が自己抗体の産生および自己免疫疾患の発生に関与している可能性も推測されている。B 細胞における RP105 を含めた TLR のシグナル伝達機構をさらに解明することは、これらの疾患の治療法への手がかりになる可能性もある。