

氏名	三宅孝佳
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 2445号
学位授与の日付	平成15年3月25日
学位授与の要件	医学研究科病理系病理学(二)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Expression and localization of calcium-mobilizing molecules, calcineurin and NFAT in germinal center B cells (胚中心 B細胞におけるカルシウム作動性分子, カルシニューリンおよびNFATの発現及び局在についての検討)
論文審査委員	教授 中山 睿一 教授 谷本 光音 教授 白鳥 康史

学位論文内容の要旨

T細胞におけるT細胞表面抗原受容体(T cell receptor: TCR)を介する情報伝達に類似して、生体内リガンドの結合によるB細胞表面抗原受容体(B cell antigen receptor: BCR)よりの細胞内情報伝達は、増殖、分化、アポトーシスなどのB細胞の細胞動態を制御する。現在までの cell line を使った解析では、BCRのリガンドによる架橋は、細胞内へのCa²⁺の流入を増大させ、Ca²⁺依存性分子が活性化されることが報告されている。Ca²⁺に反応して活性化するカルシニューリンとT細胞特異的転写因子(nuclear factor of activated T cell: NFAT)はT細胞の動態制御に重要な分子であるが、これら分子のB細胞における関わり、とりわけB細胞の末梢におけるクローン選択の場である胚中心B細胞での役割に関しては殆ど知られていない。我々は、カルシニューリンとNFATを含むCa²⁺作動性分子の胚中心B細胞における発現とその局在、それらの胚中心において果たす役割の手がかりをつかむため、免疫蛍光二重染色法にて解析した。その結果、まず胚中心B細胞においては特異的に細胞内へのCa²⁺の流入の著明な増大が見られること、カルシニューリン両サブユニットの著明な発現、NFATファミリーのサブタイプであるNFATc2の特徴的な発現と細胞内局在を認めた。興味深いことに、いくつかの胚中心B細胞ではNFATc2の核内の移行が認められ、これらB細胞ではNFATc2は活性化状態にあることが推察された。更に、アポトーシス形態を示す胚中心内B細胞にはNFATc2と活性化型カスパーゼ3の共発現を認めた。以上より、カルシニューリンとその基質であるNFATc2は胚中心におけるクローン選択に関わるアポトーシス実行機構という、B細胞動態に重要に関与している可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、胚中心B細胞におけるシグナル分子について解析したものであるが、胚中心B細胞においてもT細胞と同様にカルシニューリン及びNFATが発現していることを明らかにした。これは、胚中心におけるB細胞の免疫動態の解明に重要な知見であり、価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。