

抗原受容体を介する免疫細胞不活化と免疫寛容

分担研究者 渡邊 武
九州大学 生体防御医学研究所

研究要旨

- 1 生体適合性高分子材料と胸腺由来 TEL-2 ストローマ細胞及び、ある種のサイトカインを組み合わせマウスの腎皮膜下に移植することにより、リンパ節の基本構造を備えた組織構造物を人工的に構築することに成功した。
- 2 抗原受容体シグナルによって誘導される未熟 B 細胞の細胞死には、同シグナルによる新規タンパク質の合成が必要であるが、その修飾として iWH37 を単離した。iWH37 の標的はミトコンドリア膜であり、膜電位の低下とチトクロム C の放出が細胞死の引き金になる。

A 研究目的

- (1) 様々な免疫不全状態や癌の治療を最終目的としてリンパ節の役割を果たす組織を人工的に作ることを目的とする。
- (2) 抗原受容体シグナルによって誘導される未熟 B 細胞の細胞死の分子機構を明らかにする。

B 研究方法と研究成果

- (1) 免疫組織、リンパ節の人工リンパ節構築による再生

我々は、様々な免疫不全状態や癌の治療を最終目的として、リンパ節の役割を果たす組織を人工的に作ることを目指している（人工リンパ節の構築）。

我々は、人工リンパ節の構築のためには、1) ストローマ細胞、2) TNF family のサイトカインやケモカイン、および、3) 三次元構造骨格、の3要素が必須であろうと考えて、研究を進めてきた。そして、これらの要素の組み合わせに鋭意工夫を重ねた結果、ある生体適合性高分子材料と、我々の教室で樹立された胸腺由来 TEL-2 ストローマ細胞、及び、ある種のサイトカインを組み合わせマウスの腎皮膜下に移植することにより、移植3週間後には、少なくとも50%以上の移植組織において、リンパ節の基本構造を備えた組織構造物を人工的に構築することに成功した。その人工リンパ節組織に観察されるリンパ節の基本構造と

は、1) 明確に区別される T 細胞領域と B 細胞領域を有すること、2) T 細胞、B 細胞とともに免疫反応において重要な役割を果たす樹状細胞が存在すること、3) 中心部に濾胞樹状細胞のネットワークを含む B 細胞領域が存在すること、4) 胚中心 B 細胞様の PNA 強陽性 B 細胞が存在すること、5) 抗体産生細胞である形質細胞が存在すること、さらに、6) リンパ節へのリンパ球の侵入門戸となる高内皮細静脈 (HEV) 様の血管構造が存在すること、である。今後は、さらに上記の人工リンパ節構築のための3要素に工夫を重ねると共に、この人工リンパ節を *in vivo* 及び *in vitro* で既知の抗原で刺激し、抗原特異的な抗体産生反応やキラー T 細胞の誘導等の免疫反応が起こるかどうかを検討する予定である。

- (2) 抗原受容体シグナルと免疫細胞活性化の制御

- 1 抗原受容体シグナルによって誘導される未熟 B 細胞の細胞死には、抗原受容体シグナルによる新規タンパクの合成が必要であることを示した。その新規タンパクの標的はミトコンドリア膜であり、膜電位の低下とチトクロム C の放出が細胞死の引き金になることを示した。その新規タンパクの候補として iWH37 を単離した。iWH37 はミトコンドリア膜に局在する。未熟 B 細胞 WEHI231 では、BCR 刺激によってその発現が誘導される。

iWH37 タンパクにはミトコンドリア膜の VDAC と結合する。Bac とも結合する。iWH37 タンパクの高発現は WEHI231 細胞でのミトコンドリア膜電位の低下を引き起こす。

2 ヒスタミン受容体シグナルは、アレルギー反応の惹起のみならず、TCR, BCR シグナル伝達系で重要な正の制御および TH1, Th2 細胞分化の制御に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

C 健康危険情報

なし

D 研究発表

I 論文発表

<英文>

- 1 D Himeji, T Horouchi, H Tsukamoto, K Hayashi, T Watanabe, M Harada Characterization of caspase-8L a novel isoform of caspase-8 that behaves as an inhibitor of the caspase cascade
Blood 99 4070-4078, 2002
- 2 R Z Ma, J Gao, P D Fillmore, N D Meeker, K S K Tung, T Watanabe, J F Zachary, H Offner, E P Blankenhorn, and C Teuscher Identification of Bphs, an autoimmune disease locus, as histamine receptor H1
Science 297 620-623, 2002
- 3 M Jutel, T Watanabe, M Akdis, K Blaser and C Akdis Immune regulation by histamine
Current Opinion in Immunology, 14 735-740, 2002
- 4 M Seimiya, R Bahar, Y Wang, K Kawamura, Y Tada, S Okada, M Hatano, T Tokuhisa, H Saisho, T Watanabe, M Tagawa, and J O-Wang Clast5/Stral3 is a negative regulator of B lymphocyte activation
Biochem Biophys Res Comm 292 121-127, 2002
- 5 S Ozumi, K Yamasaki, M Nakashima, T Watanabe, T Hommura, S Ogura, M Nishimura,

H Dosaka-Akita RCAS1 expression, A potential prognostic marker for adenocarcinomas of the lung

Oncology, 62 333-339, 2002

- 6 K Izushi, H Nakahara, N Tai, M Mio, T Watanabe and C Kamei The role of histamine H1 receptors in late phase reaction of allergic conjunctivitis
Eur J Pharmacology 440 79-82, 2002
- 7 R Bahar, J O-Wang, K Kawamura, M Seimiya, Y Wang, M Hatano, S Okada, T Tokuhisa, T Watanabe and M Tagawa Growth retardation, polyploidy and multinucleation induced by Clast3, a novel cell cycle-regulated protein
J Biol Chem 2002 (in press)

E 知的所有権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌, 巻, ページ, 年
Yuasa K, Sakamoto M, Miyagoe-Suzuki Y, Tanouchi A, Yamamoto H, Li J and Chamberlain JS, Xiao X, and <u>Takeda S</u>	Adeno-associated virus vector-mediated gene transfer into dystrophin-deficient skeletal muscles evokes enhanced immune response against the transgene product	<i>Gene Ther</i> 9 1576-88, 2002
Hosaka Y, Yokota T, Miyagoe-Suzuki Y, Yuasa K, Matsuda R, Ikemoto T, Kameya S, and <u>Takeda S</u>	α 1-Syntrophin-deficient skeletal muscle exhibits hypertrophy and aberrant formation of neuromuscular junctions during regeneration	<i>J Cell Biol</i> 158 1097-1107, 2002
Sakamoto M, Yuasa K, Yoshimura M, Yokota T, Ikemoto T, Suzuki M, Dickson G, Miyagoe-Suzuki Y and <u>Takeda S</u>	Micro-dystrophin cDNA ameliorates dystrophic phenotypes when introduced into <i>mdx</i> mice as a transgene	<i>Biochem Biophys Res Commu</i> 293(4) 1265-72, 2002

20020447

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P 21の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。