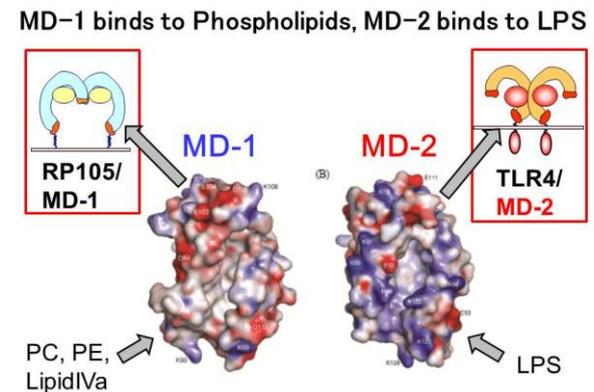


## 脂質応答制御による B 細胞リンパ腫制御

愛知医科大学感染・免疫学講座  
教授 高村（赤司） 祥子

（研究の目的）悪性リンパ腫はリンパ系組織から発生する腫瘍であり、中でも大型 B 細胞が異常増殖するびまん性大細胞性リンパ腫（Diffuse Large B-cell Lymphoma、DLBCL）は最も頻度の高いリンパ腫である。DLBCL の発症原因は一部の EB ウイルス感染を除いて不明である。放射線療法、化学療法や抗体治療などの組み合わせで治療されるが再発も多く、根治・救命不能な難治例も多くみられる。われわれは、Toll-like Receptor (TLR) 会合分子でありかつ脂質会合分子でもある MD-1 が、DLBCL の発症を抑制していることを見出した。本研究期間では、MD-1 が脂質会合分子であることに着目しまず脂質による B 細胞活性化への影響を検討することを主目的とした。

（結果）RP105 は TLR (Toll-like receptor) 4 類似分子である。TLR4 は分泌タンパク MD-2 と会合して細胞表面に発現しリポポリサッカライド (LPS) を認識する受容体として機能する (1) (2)。いっぽう RP105 は分泌タンパク MD-1 と会合して初めて B 細胞表面に発現し、抗 RP105 抗体刺激により強力な B 細胞活性化を誘導することができる (3)。本研究期間には以下のことを見出した。



(Harada H. Ohto U., et al. J.Mol.Biol. 2010, p843, Fig5) より改変

1. MD-1 は脂質が入るポケットをもった構造をしており、LipidIVa (LPS 活性中心前駆体), Phosphatidylcholine (PC), Phosphatidylethanolamine (PE) などと結合することが報告されている (4)。さらに精製 MD-1 と各種脂質を用いた非 SDS 電気泳動 (Native PAGE) により、MD-1 が種々のリゾリン脂質とも結合することや、リンパ球遊走に重要な S1P (スフィンゴシン 1 リン酸) とも結合することがわかった。
2. S1P と MD-1 とのかかわりを調べるため S1P 受容体のノックアウトマウス (5) を

用いて検討したところ、S1P1 が欠失したマウスの B 細胞では、RP105 抗体刺激、CD40 刺激、IgM 抗体刺激などによる B 細胞の活性化や増殖反応が減弱していることがわかった。またこの B 細胞では IgM<sup>hi</sup>IgD<sup>hi</sup> の mature B 細胞が減少し、IgM<sup>hi</sup>IgD<sup>lo</sup> の immature B 細胞が増加していたことから、S1P/S1P1 は B 細胞の成熟分化にも関与することがわかった。なおワイルドタイプの B 細胞においても S1P1 アンタゴニストやスフィンゴシンキナーゼインヒビターで S1P 機能を阻害すると B 細胞活性化が抑制されるという結果を得た。このことから、B 細胞分化への影響が関与しなくても、S1P/S1P1 は B 細胞活性化において重要であることがわかった。

3. なぜ S1P/S1P1 は B 細胞活性化において重要であるのかを検討するため、B 細胞受容体 (BCR) や S1P1 受容体に対する抗体を用いて免疫沈降を行った。その結果、BCR (B 細胞受容体) と S1P1 とは会合していることが判明し、S1P/S1P1 シグナルが BCR シグナルを強めるように機能している可能性が考えられた。

以上の結果は日本免疫学会 (2014 年 12 月 10 日—12 日、京都)、日本細菌学会 (2015 年 3 月 26—28 日、岐阜 (招待講演)) にて報告した。

またいっぽうで、われわれは MD-1 欠失マウスを SLE モデルマウスにかけあわせたマウスでは B 細胞リンパ腫になりやすい傾向を見出している。このことから、MD-1 によるリンパ腫発症制御のメカニズムに関して、S1P/S1P1 および BCR への MD-1 の作用を中心にさらに検討を進めてゆく予定である。

#### <文献>

- (1) Tanimura N, Saitoh SI, Ohto U, Akashi-Takamura S, Fujimoto Y, Fukase K, Shimizu T, Miyake K. The attenuated inflammation of MPL is due to the lack of CD14-dependent tight dimerization of the TLR4/MD2 complex at the plasma membrane. *Int Immunol.* Jun26(6), p307-14 (2014)
- (2) Sachiko Akashi- Takamura 敗血症性ショックに関与する Toll-like receptor の機能 *Antibiotics & Chemotherapy (化学療法の領域)* vol30,No4, p40-47 (2014)
- (3) 森田奈央子、高村祥子 TLR4 応答における RP105/MD-1 の役割 *臨床免疫・アレルギー科* vol 62,No2, p217-222 (2014)
- (4) Harada H., Ohto U., and Satow Y. Crustal Structure of Mouse MD-1 with Endogeneous Phospholipid Bound in its Cavity. *J.Mol.Biol.* 400, p838-846 (2010)
- (5) 中島昭奈、高村祥子 スフィンゴシン 1 リン酸の生体における機能について *エンドトキシン・自然免疫研究* 17, p49-52 (2014)