

Title	Signals mediated by FcγR II A suppress the growth of B-lineage acute lymphoblastic leukemia cells.
Sub Title	FcγR II Aからのシグナルは、B細胞系の急性リンパ性白血病細胞の増殖を抑制する。
Author	鈴木, 敏雄
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.4 (2005. 12) ,p.20-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20051202-0020

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Signals mediated by FcγR II A suppress the growth of B-lineage acute lymphoblastic leukemia cells.

(FcγR II Aからのシグナルは、B細胞系の急性リンパ性白血病細胞の増殖を抑制する。)

鈴木 敏雄

内容の要旨

Fcγ受容体は免疫グロブリンGのFc部分に対する受容体で、B細胞はこの受容体のII型 (FcγR II, CD32) を特異的に発現している。成熟B細胞において主に表出されるFcγR II Bは、膜免疫グロブリン (sIg) からの刺激伝達に対し共受容体として抑制的に作用する。sIgを発現していない未分化B細胞においてもFcγR IIの発現を認めるが、その機能は不明である。そこでヒト未分化B細胞及び未分化B細胞の免疫表現型を示す急性リンパ性白血病細胞 (ALL細胞) におけるFcγR IIの発現と機能を検討した。正常骨髄B細胞の解析では、FcγR IIの発現はCD19⁺CD34⁺CD10⁺群で8.1 ± 1.2%、CD19⁺CD34⁺CD10⁺群で19.2 ± 5.7%、CD19⁺CD34⁺CD10⁺群で82.4 ± 5.0%と、B細胞の分化が進むにつれて増大した。FcγR IIは、正常未分化B細胞で発現が乏しいのに対して、患者ALL細胞57例中45例、同様の免疫表現型を示す白血病細胞株7種類中6種類で陽性とALL細胞に多く発現していた。RT-PCR及び免疫染色による解析では、これらのALL細胞で表出されているFcγR IIは主にFcγR II Aであった。未分化B細胞性白血病細胞株であるRS4 ; 11及び380においてFcγR IIを抗CD32抗体2E1により架橋させると、細胞内蛋白のチロシンリン酸化が誘導された。また、骨髄間質細胞上での培養でFcγR II陽性のALL細胞に2E1を加えると、患者ALL細胞7例中5例、細胞株6種類中5種類で増殖が抑制された。この増殖抑制効果は骨髄間質細胞なしには認められなかった。増殖抑制がCD32陰性細胞では全く認められないことから、この効果には抗CD32抗体とALL細胞との直接作用が必要と考えられる。増殖抑制を生じないFcγR II陽性の細胞株NALM6においては、2E1による細胞内蛋白のチロシンリン酸化は認められなかった。また2E1で増殖抑制を生じる細胞株380において、異なる抗CD32抗体KB61によりFcγR IIを架橋させると、増殖抑制も細胞内蛋白チロシンリン酸化も誘導されなかったが、KB61を2次抗体でさらに架橋させると、2E1と同様に増殖抑制および細胞内蛋白チロシンリン酸化の両者が誘導された。以上から、2E1がALL細胞にもたらすチロシンリン酸化シグナルと増殖抑制効果との関連が示唆された。増殖抑制効果が明らかでリン酸化シグナルの解析を行った細胞株RS4 ; 11が、RT-PCR上FcγR II Aのみを表出していることから、増殖抑制に関連するリン酸化シグナルはFcγR II Aを介して入ると考えられる。2E1によるFcγR II Aの架橋によりチロシンリン酸化が誘導される細胞膜、細胞内蛋白として、CD32, CD19, CBL, SYK, PI3-K p85が同定された。また、成熟B細胞におけるFcγR II Bからの抑制性シグナルにおいて重要とされるSHIPおよびp62^{shc}のチロシンリン酸化とp62^{shc}とRas GAPとの会合も認められた。以上の実験結果からFcγR II Aは、未分化B細胞性白血病細胞において増殖抑制に関わるシグナルを伝達すると考えられる。

論文審査の要旨

成熟B細胞に特異的に発現するFcγ受容体II型 (FcγR II, CD32) は、膜型免疫グロブリン (sIg) からの刺激伝達に対し共受容体として抑制的に作用する。一方、sIgを発現しない未分化B細胞におけるFcγR IIの機能は不明である。本研究ではヒト正常未分化B細胞および未分化B細胞性白血病細胞 (ALL細胞) を用いてFcγR IIの発現と機能を検討した。正常未分化B細胞ではFcγR IIの発現が乏しいのに対して、ALL細胞では主にFcγR II Aが高率に発現していた。骨髄間質細胞上で培養した場合、ALL細胞7例中5例、ALL細胞株6種類中5種で抗CD32抗体2E1による増殖抑制を認めた。この増殖抑制効果には、抗CD32抗体によるリン酸化シグナルの誘導、成熟B細胞におけるFcγR II B関連抑制性シグナルに重要とされるSHIPおよびp62^{shc}, Ras GAPの関与が示唆された。

審査では、抗CD32抗体による増殖抑制効果における骨髄間質細胞の関与について質問され、抑制効果の発現にはALL細胞と骨髄間質細胞との接触が重要であると説明された。骨髄間質細胞の存在下では抗体を介してFcγR II A同士の架橋が増強されることが増殖抑制に関与している可能性が指摘され、今後の検討課題とされた。次に、免疫受容体チロシン依存性活性化モチーフ (ITAM) をもつFcγR II Aを介するシグナルが増殖抑制効果を有する機序について質問され、ITAMを介したシグナルがもたらす生物学的効果は細胞種に依存し、この場合は未分化B細胞性ALL細胞に固有の現象と考えるがその詳細な機序については今後の検討課題である、と回答された。抗CD32抗体による増殖抑制効果を臨床応用する際の問題点について質問され、骨髄間質細胞がALL細胞のアポトーシスを抑制するため、増殖は抑制されてもALL細胞が骨髄間質細胞上に残存する可能性がある、ALL細胞株に比べて患者ALL細胞ではCD32の発現がやや少ない場合があることから臨床応用に際しては症例を選択する必要がある、と回答された。個々の患者の白血病細胞を用いたシグナル解析の有用性について助言がなされた。抗CD32抗体がアポトーシスを直接誘導する可能性について質問され、アポトーシス誘導については否定的な実験結果を得ているが、同じシグナル伝達系を介する抗CD38抗体がALL細胞にアポトーシスを誘導することから、検討の余地があると説明された。モノクローナル抗体による白血病治療について質問され、FcγR II Aを発現するALLおよびAMLにおいて、ヒト化Fc部分が、本研究で示された機序を介して白血病細胞の増殖を抑制する可能性がある、と述べられた。

本研究は今後検討されるべき課題を残しているものの、FcγR IIを介するシグナルが造血微小環境中で白血病細胞の増殖を抑制する可能性を示したことにより、白血病治療の新しい展開を示唆した有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 小児科学 高橋 孝雄
内科学 池田 康夫 先端医科学 河上 裕
発生・分化生物学 須田 年生
学術院認定担当者: 北島 政樹、池田 康夫
審査委員長: 池田 康夫

試問日: 平成17年 6月28日