

28P-am02S

ケモカイン提示とリンパ球ホーミングにおける高内皮細静脈へパラン硫酸の機能解析

○坪井 康一郎¹, 平川 城太郎¹, 關 愛実子¹, 今井 康之¹, 山口 祐², 福田 穰², 川島 博人¹(¹静岡県大葉,²米国サンフォードバーナム医学研)

【目的】リンパ球は、高内皮細静脈(HEV)との一連の相互作用を介してリンパ節にホーミングし、免疫監視に関与する。このリンパ球ホーミング現象は、リンパ球上のL-セレクチンとHEV上の糖鎖の相互作用を介したローリング、HEVに発現するへパラン硫酸(HS)により提示されたケモカインによるリンパ球インテグリンの活性化、およびリンパ球のHEVへの強固な接着と血管外遊走により起こると考えられているが、その分子機構には不明な点も多い。本研究では、HEV特異的HS欠損マウスを作製し、リンパ球ホーミングにおけるHSの機能解析を行った。

【方法】HEV特異的Creリコンビナーゼ発現マウスを用いて、HEV特異的にHS生合成酵素遺伝子*Ext1*を欠損するマウス(cKOマウス)を作製した。このマウスのHEVにおけるHSの発現およびHEVが産生するケモカインCCL21タンパク質のHEV上における集積を免疫染色で検討した。また、磁気分離システムで精製したHEVからtotal RNAを抽出し、定量的RT-PCRにより*CCL21* mRNA発現量の変化を解析した。さらに、蛍光標識リンパ球をcKOマウスに静脈内投与し、2時間後の末梢リンパ節へのホーミングをフローサイトメトリーにより解析した。

【結果・考察】cKOマウスにおいて、HEV以外の血管ではHSが発現するのに対し、HEVで特異的にHSが消失した。また、CCL21タンパク質のHEV上における集積も有意に減少した。一方、HEVでの*CCL21* mRNA発現量に変化は認められなかった。これらの結果から、へパラン硫酸はHEV上においてCCL21タンパク質を集積させることがわかった。リンパ球ホーミングアッセイの結果、末梢リンパ節へのリンパ球ホーミングは、cKOマウスにおいて野生型マウスと比較して有意に減少した。以上の結果から、HEV上のHSは、HEV上でケモカインを集積させ、リンパ球ホーミングを促進する役割を持つことが明らかとなった。