

論文の内容の要旨

論文題目：SLE モデルマウスにおける B-1 細胞遊走異常と、
その胸腺内 T 細胞選択への影響

指導教官：松島 綱治 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 12 年 4 月入学

医学博士課程

社会医学専攻

氏名：佐藤 卓

全身性紅斑性狼蒼(Systemic Lupus Erythematosus; SLE)は、抗核抗体、抗 DNA 抗体を始めとする多彩な自己抗体産生が特徴とされる代表的な全身性自己免疫疾患である。臨床的には、蝶形紅斑、光線過敏症、アフタ性口内炎等の皮膚症状、関節痛、腎（ループス腎）、中枢神経他の各臓器の重大な障害が出現する。厚生省特定疾患の疫学に関する研究班により行われた医療受給者全国調査では、受給者数を見る限りでは、他の特定疾患と比べても、この 30 年間の SLE の増加は特に顕著であり、現在、日本全国では、5 万人を超える人が、SLE と認定されている。

このヒト SLE の病態に極めて類似した表現形質を示す動物モデルとして、現在繁殖されるのが、New Zealand Black(NZB)と New Zealand White(NZW)マウスの F1 雑種である、BWF1 マウスである。BWF1 雌性マウスでは、加齢に伴

い、ヒトの場合同様、血清中自己抗体価の上昇を認め、その 95%以上が、腎糸球体における著明な免疫複合体沈着を特徴としたループス腎炎による腎不全で、1 年以内に死亡する。

これまでに我々は、ループス腎炎を発症した加齢 BWF1 マウスの腎臓や胸腺では、B 細胞特異的ケモカインである B lymphocyte chemoattractant (BLC, CXCL13)の異所性発現が亢進し、これが標的臓器に浸潤した成熟ミエロイド系樹状細胞によるものであることを明らかにした。また、BLC に対する細胞走化性試験の結果、B1 細胞は B2 細胞よりはるかに強い BLC 走化性を有していた。

本研究において、私は、加齢 BWF1 マウスにおける B1 及び B2 細胞の生体内分布について解析し、肺や腎臓、及び胸腺において B1 細胞の選択的局在が認められることを明らかにした。このうち、特に、本研究では、胸腺内への B1 細胞の遊走に着目し、その免疫病理学的意義について解析した。

胸腺は、未熟な胸腺細胞が密に存在する皮質領域と、成熟 T 細胞を含む髄質領域とに大別されるが、この皮質と髄質の境界部には血管周囲腔、perivascular space (PVS)を有する血管があり、この血管が細胞の移入移出の窓口だと考えられている。血管周囲腔は、基底膜で覆われており、血液が胸腺内に入る際の物質拡散のバリアー、いわば血液-胸腺関門を形成している。免疫組織学的な解析から、ループス腎炎を発症した加齢 BWF1 マウス胸腺では、PVS の肥大が確認され、このように肥大した PVS には、B 細胞の著明な集積が認められた。さらに、一部の B 細胞では、PVS から髄質内へと浸潤する細胞も観察された。また、加齢 BWF1 マウス胸腺の PVS 周囲の基底膜は、若齢マウスに比べ明らかに不明瞭であり、バリアーとしての機能が破綻している可能性が考えられた。このような B 細胞の集積は、胸腺内での BLC 発現が誘導される時期に相関して

おり、すでに5ヶ月齢マウス胸腺のBLC発現は、若齢10週齢マウスと比較し、有意に高値を示し、これと同時に、5ヶ月齢BWF1マウス胸腺には髄質領域でのB細胞増加が観察された。また、興味深いことに、加齢BWF1マウスの肥大したPVSでは、リンパ球の二次リンパ組織への移行を誘発する接着分子、peripheral node addressin (PNA_d)を発現する血管が、肥大したPVS内に出現し、また、これらの血管は、ICAM-1やVCAM-1といった接着分子も同時に発現していた。さらに、このPNA_d陽性血管の一部では、BLC蛋白発現も確認された。よって、これらの接着分子及び異所性BLC発現が、加齢BWF1マウス胸腺内へのB細胞集積に関与しているものと考えられた。

B細胞が樹状細胞同様、抗原提示能を有することは、広く知られているが、このことは、胸腺内へのB細胞の異所性集積が、胸腺内T細胞クローン選択に何らかの影響を及ぼす可能性を示唆する。そこで、B1細胞の抗原提示能について解析する目的で、異系白血球混合培養を行った。その結果、B1細胞は、B2細胞に比べ、非常に強力に異系マウス由来T細胞の増殖を誘導した。また、B2細胞に比べ、B1細胞がCD80、CD86、CD40、ICAM-1といった共刺激分子を高発現することも判明した。これらの結果は、B1細胞が、非常に効果的な抗原提示細胞として機能することを示している。さらに、試験管内において新生仔BWF1マウス由来胸腺細胞と同系腹腔B1細胞とを共培養したところ、胸腺CD4シングルポジティブ細胞(4SP細胞)の増殖、活性化が認められた。また、これらの分裂4SP細胞は、本来、内因性スーパー抗原を介したクローン除去をうける、いわゆる禁止T細胞クローンを含んでいたことから、この現象は、B1細胞が提示する内因性スーパー抗原を介した反応であると考えられた。一方、B1細胞は、IL-2存在下において、同系成体マウス胸腺由来の、4SP細胞に対しても、増殖、活性化を誘導したが、この培養系において、B1細胞によって分裂が

誘導された 4SP 細胞は、新生仔胸腺細胞との共培養実験で見られたような、禁止 T 細胞クローンを含まないことから、B1 細胞によって誘導される成体マウス胸腺 4SP 細胞の活性化は、B1 細胞の提示する内因性レトロウイルス由来のスーパー抗原を介したのではなく、それ以外の自己抗原を介した反応であると考えられた。よって、これらの結果から、胸腺内に異所性に遊走した B1 細胞が、自己反応性 T 細胞の増殖・活性化を誘導し、結果的に、中枢性トレランスの破綻をもたらす可能性が考えられた。