

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目 接触過敏反応における B 細胞反応制御分子
CD19 の役割

指導教員 玉置邦彦 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 15 年 4 月入学

医学博士課程

外科学専攻

渡邊 玲

接触過敏反応は、主として抗原特異的 effector T 細胞を介して生じる皮膚免疫反応と考えられ、感作相と惹起相に分けられる。マウスにおいては、接触過敏反応の感作相は、一定濃度の感作抗原を剃毛した腹部または背部に塗布することで成立し、Tc1、Th1、Th2、ランゲルハンス細胞などを由来とする多種のサイトカインが感作相の反応を制御する際に重要とされる。また惹起相は、希釈された抗原を感作成立したマウスの感作時以外の皮膚、通常耳介に再度塗布することによって引き起こされ、抗原提示を受け活性化された effector T 細胞が IFN- γ などのサイトカインを放出し、多形核白血球を誘導するケモカインの産生を局所組織の細胞に働きかける結果、抗原再塗布より 24 から 48 時間後に最も強い耳介腫脹反応が成立する。この惹起相では、IFN- γ を産生する CD8 陽性 T 細胞が重要な役割を果たすことが知られている。

以上のように、接触過敏反応は自己免疫疾患、アレルギー反応、腫瘍免疫などさま

さまざまな疾患における Th1 反応のモデルと考えられている。一方、近年の報告では、接触過敏反応における B 細胞の重要性も示唆されており、B 細胞欠損マウスや B-1 細胞機能不全を呈する xid マウスにおいて接触過敏反応が抑制されること、また、B 細胞欠損マウスでは、接触過敏反応の耳介抽出物中 IFN- γ 量が減少することが報告されているほか、惹起相の初期における抗原特異的 IgM/IgG 抗体の関与、接触抗原への暴露と抗原特異的 B-1 細胞の関係なども指摘されている。

B 細胞の機能、分化は B 細胞受容体を介したシグナル伝達の影響によるところが大きいが、そのシグナル伝達は B 細胞受容体刺激を増強または抑制するシグナル伝達分子により制御されている。これら制御分子の中で、CD19 は B 細胞と濾胞性樹状細胞に発現し、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する約 95kDa の糖蛋白である。CD19 欠損マウスは、腹腔内 B-1 細胞の著明な減少が認められること、脾臓における正常な濾胞形成がみられず、marginal zone B 細胞が欠如すること、B 細胞の各種膜刺激に対する増殖反応が著しく減弱していること、血清中 Ig、特に IgM と IgG1 が著明に減少していること、T 細胞依存性抗原に対する反応性が低下していることなどから、「免疫不全」の表現型を有するといえることができ、一方、CD19 を過剰表現するマウスでは、その発現量に応じて B 細胞における抗原受容体刺激をはじめとするさまざまな刺激への反応が亢進し、自己抗体を産生することも知られている。従って CD19 は B 細胞のシグナル伝達を正に調整し、免疫系のバランスを自己免疫の傾向に近づける分子としてとらえられてきた。

これらのことを背景にして、本研究において、CD19 欠損マウスを用いて接触過敏反応における B 細胞反応制御分子 CD19 の役割を検討したところ、CD19 欠損マウスでは、免疫不全傾向を有し腹腔内 B-1 細胞が著明に減少しているにもかかわらず、接触過敏反応が亢進、延長することが判明し、接触過敏反応における CD19 の抑制性機能が示唆された。組織学的には、接触過敏反応の惹起局所における多形核白血球、CD8 陽性 T 細胞の浸潤割合が、CD19 欠損マウスで著明に高く、また、CD19 欠損マウスの感作鼠径リンパ節、反応惹起した耳介組織ともに、IFN- γ の発現増強、IL-10 の発現減弱と、Th1/Tc1 へ偏ったサイトカイン発現を認めた。感作マウスの鼠径リンパ節、

脾臓細胞を未感作マウスに transfer して未感作マウスに惹起される接触過敏反応を検討すると、donor 細胞が野生型、CD19 欠損マウスいずれの由来であっても、recipient マウスに CD19 が発現していれば接触過敏反応が正常に収束することが分かり、CD19 が接触過敏反応の主に惹起相で重要な役割を果たすと考えられた。また、donor 細胞が B 細胞のみでは接触過敏反応を recipient マウスに transfer することはできないが、donor 細胞の由来にかかわらず B 細胞が含まれるときには、recipient が CD19 欠損マウスの場合に接触過敏反応の遷延が抑制される傾向があり、B 細胞の抑制性の機序が示唆された。この B 細胞の抑制性機序は、donor 細胞に野生型由来の脾臓 B 細胞が含まれる場合により強く認められ、さらに野生型マウスの脾臓 B-2 細胞、特に marginal zone B 細胞を単体で、通常通り感作された CD19 欠損マウスに transfer すると、この recipient マウスでは接触過敏反応が遷延せず、正常に収束することが分かり、B 細胞における CD19 の発現が、marginal zone B 細胞に含まれると考えられる「regulatory B 細胞」の機能を介して、接触過敏反応の反応収束に関与している可能性が推察された。