

審査の結果の要旨

氏名 渡邊 玲

本研究は、従来 T 細胞や樹状細胞が重要な役割を果たすと考えられてきた接触性皮膚炎における B 細胞の役割、特に B 細胞反応制御分子 CD19 の役割を、マウスモデルである接触過敏反応にて検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 野生型、CD19 欠損マウスに対し接触過敏反応を感作、惹起したところ、CD19 欠損マウスでは反応が増強し、有意に延長した。組織学的検討においては、CD19 欠損マウスでは、接触過敏反応の惹起局所において、野生型より有意に強い多形核白血球、CD8 陽性 T 細胞の浸潤を認めた。また、感作リンパ節、惹起局所の皮膚におけるサイトカイン発現量に関して、いずれにおいても CD19 欠損マウスで IFN- γ 発現の増強、IL-10 発現の減弱がみられ、CD19 欠損により T 細胞分化が Th1/Tc1 へ偏ると考えられた。
2. CD19 欠損マウスの感作リンパ節細胞を未感作野生型に transfer すると、通常野生型より強い接触過敏反応が惹起され、この傾向は CD19 欠損マウスの感作 T 細胞のみを抽出して transfer した場合により強いことが示された。従って、接触過敏反応の大きさは感作細胞が由来するマウスの表現型に依存すると考えられ、また CD19 が B 細胞特異的分子であるにもかかわらず、接触過敏反応が T 細胞のみで再現可能であり、B 細胞は不可欠ではないことが示された。さらに、野生型、CD19 欠損マウスとも、感作リンパ節の B 細胞が CD19 欠損マウスに transfer された場合に何らかの抑制性作用が顕在化することも示唆された。
3. 感作リンパ節細胞を transfer する実験では、さらに、野生型の感作リンパ節細胞を未感作 CD19 欠損マウスに transfer しても接触過敏反応は正常に収束せず、逆に CD19 欠損マウスの感作リンパ節細胞を未感作野生型に transfer しても、接触過敏

反応は延長しないことが示された。一方、感作脾臓細胞 transfer の実験では、野生型の感作脾臓細胞を未感作 CD19 欠損マウスに transfer した場合、CD19 欠損マウスの接触過敏反応が正常に収束することが判明した。従って、野生型の脾臓細胞に、より強い抑制性作用を有する細胞が存在することが示唆された。

4. 感作、未感作脾臓細胞を transfer する実験では、感作脾臓細胞を全細胞 CD19 欠損マウスに transfer した場合には接触過敏反応が正常に収束するのに対し、脾臓 T 細胞のみを transfer しても反応が収束しないこと、また、通常通り感作、惹起された CD19 欠損マウスに野生型の脾臓 B-2 細胞、特に marginal zone B 細胞を transfer した場合に、野生型の感作、未感作にかかわらず、接触過敏反応が正常に収束することが示された。従って、野生型の脾臓 marginal zone B 細胞に抑制性作用を有する B 細胞が含まれることが示唆された。

以上、本論文は、従来 T 細胞や樹状細胞が反応の主体をなすと考えられてきた接触過敏反応において、正常な反応の収束には B 細胞、特に B 細胞特異的分子である CD19 発現が必要であることを明らかにした。また、本研究から、CD19 が marginal zone B 細胞に含まれる regulatory B 細胞の作用を介して接触過敏反応を収束させることが示唆された。本研究は、接触過敏反応の機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、さらに、CD19 が、接触過敏反応をはじめとする Th1 疾患の治療における標的分子とみなしうる可能性を提示しており、学位の授与に値するものと考えられる。