

学位論文抄録

自己免疫疾患モデルマウスにおける腹腔 B1a 細胞から
IgG 自己抗体産生形質細胞への分化
(Differentiation of IgG autoantibody-producing plasma cells
from peritoneal B1a cells in autoimmune model mice)

相馬実穂

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻免疫学

指導教員

阪口 薫雄 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻免疫学

学位論文抄録

[目的] 自己免疫疾患では高親和性 IgG 自己抗体が産生され、多様な病態を引き起こす。腹腔 B1a 細胞は IgM クラスの自己抗原に反応する抗体を産生すること、自己免疫疾患モデルマウスで異常増殖することなどから、高親和性 IgG 自己抗体産生細胞の前駆細胞として考えられている。この腹腔 B1a 細胞からどの様にして IgG クラスの自己抗体産生細胞へと分化するかは機構については明らかにされていない。本研究では、in vitro 胚中心(iGB)培養法を用いて B1a 細胞がクラススイッチを起こし、IgG 自己抗体産生細胞へと分化する分子機構を明らかにすることを目的とした。

[方法] iGB 培養は脾臓 B 細胞を CD40L、BAFF を発現するフィーダー(40LB)細胞上で IL-4/IL-21 存在下で長期培養することができ、胚中心様 B 細胞への分化、IgG1 クラススイッチ、形質細胞分化を促すことができる。野生型マウス、自己免疫疾患モデル BWF1 マウス、G5PR 過剰発現マウスから採取した腹腔および脾臓の B 細胞を B1a 細胞(B220⁺ CD5^{high} CD11b^{low})、B1b 細胞(B220⁺ CD5⁻ CD11b^{high})、B2 細胞(B220⁺ CD5⁻ CD11b⁻)にフローサイトメトリーによって分離し、胚中心様 B 細胞へ in vitro で分化させることができるかどうかを解析した。B 細胞の遺伝子発現は定量的 RT-PCR により、自己抗体産生は ELISA により解析した。B 細胞分化のシグナル伝達分子である JNK の阻害剤(SP600125)を iGB 培養中に加えて分化に与える影響を解析した。また、BWF1 マウスの B1a 細胞由来の胚中心様 B 細胞の in vivo における局在を解析するため carboxyfluorescein succinimidyl ester (CFSE)で標識後移入し、脾臓における局在を蛍光組織染色で、細胞表面分子の発現をフローサイトメトリーによって解析した。

[結果] 腹腔 B1a 細胞は、脾臓 B2 細胞と同様に iGB 培養により BCL-6 の発現、Fas⁺GL7⁺の胚中心様 B 細胞への分化、IgG1 へのクラススイッチを誘導した。また、脾臓 B2 細胞に比べ著しく CD138 陽性の形質細胞へ分化した。iGB 培養により分化した B 細胞は、胚中心 B 細胞に関連する *aicda*、*g5pr* の発現、形質細胞への分化に関連する *prdm1*、*irf4*、*xbp1* の発現上昇が認められた。BWF1 マウスの B1a 細胞による IgM および IgG クラスの抗 dsDNA 抗体の産生量は、B2 細胞と比較して有意に上昇していた。移入した B1a 由来の胚中心様 B 細胞は、一部胚中心に IgG1 陽性細胞として、また濾胞外領域にも CD138 陽性細胞として局在していた。JNK 活性を抑制する G5PR の過剰発現マウスの B1a 細胞は形質細胞への分化が促進する傾向にあり、自己抗体産生量も増加した。B1a 細胞の形質細胞への分化促進は JNK 阻害剤によって誘導されることから、JNK 活性に依存して変化することが明らかとなった。

[考察] 腹腔 B1a 細胞は IL-4、CD40L、BAFF の共刺激により胚中心様 B 細胞に分化し、IgG へのクラススイッチを起こすことが明らかとなった。また腹腔 B1a 細胞は形質細胞への分化能が高く、自己免疫疾患モデルの B1a 細胞は IgM クラスおよび IgG クラスの自己抗体産生が上昇していた。B1a 細胞における JNK シグナルの抑制は形質細胞への分化を促し、自己抗体産生を引き起こすことが示された。

[結論] 自己免疫疾患モデルマウスを用いて、B1a 細胞は胚中心環境下で IgG クラスの自己抗体を産生することが明らかとなった。