

Title	Auto-reactive B cells against peripheral antigen, desmoglein 3, escape from tolerance mechanism.
Sub Title	末梢抗原(デスモグレイン3)に対する自己反応性B細胞はトレランスのメカニズムから逃れられる
Author	大田, 孝幸
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.1 (2005. 3) ,p.6-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0006

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Auto-reactive B cells against peripheral antigen, desmoglein 3, escape from tolerance mechanism.

(末梢抗原 (デスマグレイン3) に対する自己反応性B細胞は
トレランスのメカニズムから逃れられる)

大 田 幸 幸

内容の要旨

自己反応性B細胞のトレランスは、除去、不活化、receptor editingなどの機序があることが、これまで様々な系のトランスジェニックマウスを組み合わせるにより示されてきた。しかしながら末梢抗原に対するB細胞の挙動は、自己抗原の発現臓器により異なり、一定した見解は得られていない。今回我々は、尋常性天疱瘡抗原であるデスマグレイン3 (Dsg3) に特異的なIgM-B細胞トランスジェニックマウスを作成し、B細胞の挙動を解析した。尋常性天疱瘡はIgGによる水疱性自己免疫疾患であり、Dsg3は主に皮膚、粘膜に発現し骨髄には発現しておらず、ケラチノサイトの細胞間接着因子の1つである。天疱瘡モデルマウスより作成した、Dsg3に特異的なモノクローナル抗体、AK7 mAbの可変領域を用い、H鎖、L鎖、両鎖を有するIgMトランスジェニックマウスを作成した。AK7 mAbは新生仔マウスを用いた実験で、明らかな水疱形成を示さず、病原性を有しない。AK7 IgMトランスジェニックマウスは、皮膚、粘膜にDsg3を発現しているが、Dsg3反応性B細胞は骨髄で検出されただけでなく、末梢リンパ組織である脾臓、リンパ節でも検出され、除去されていなかった。また血中抗Dsg3-IgMを検出し、直接蛍光抗体法にて口蓋へのIgMの沈着を認めた。脾臓由来のDsg3に特異的なB細胞はLPS、抗IgM抗体、rDsg3のin vitroの刺激にて増殖したのみならず、抗IgM抗体、rDsg3の刺激にて細胞内の一時的なカルシウム濃度の上昇がみられた。以上の結果より、Dsg3反応性B細胞は、不活化の状態にもないと考えられた。従って、末梢抗原であるDsg3に反応するAK7 B細胞は、トレランスによる除去、不活化も受けられないことが示された。以上の結果より少なくとも明らかな病原性を有しない抗体を発現する場合、末梢抗原に対する自己反応性B細胞はトレランスのメカニズムから逃れることができ、正常のヒトにおいても、ある頻度で自己反応性B細胞が末梢に存在する可能性が示唆された。

論文審査の要旨

尋常性天疱瘡抗原であるデスマグレイン3 (Dsg3) に対するB細胞のトレランスに関し、Dsg3に特異的なB細胞トランスジェニックマウスを作製することにより解析を行った。得られたマウスにおいて、Dsg3に特異的なB細胞は、骨髄ならび末梢臓器である脾臓、リンパ節でも認められ、さらに不活化などの影響は受けていなかった。従って免疫学的監視機構に認識されていないと考えられ、正常なヒトにおいても、ある頻度で自己反応性のB細胞が存在する可能性が示唆された。

審査では、まず自己反応性のB細胞の存在することが一般的であるか否か、質問された。ブラジルのある地域では、Dsg1に対する自己免疫疾患である落葉状天疱瘡が風土病として発症し、その地域において発症前のヒトにおいてもDsg1に対する抗体が存在することが報告されており、自己反応性B細胞の存在の可能性があることが説明された。得られたマウスにおいてIgM^{high}とIgM^{low}の2分画が存在するが、その差に関する質問に対しDsg3に対する反応性とIgMに対する程度は一致し、IgM^{high}の分画は、いわゆるT2ステージの未熟なB細胞であり、IgM^{low}の分画は成熟したB細胞であること、またDsg3反応性のB細胞はすべてfollicular B細胞に成熟することが説明された。Dsg3に反応するB細胞がB1-B細胞へ分化しなかったことに関し、現在はB1-B細胞への分化はpositiveselectionと考えられており、Dsg3のmRNAは骨髄でRT-PCRでは検出できないため、B1-B細胞へ分化できなかったと説明された。また本マウスで用いた抗体 (AK7) は明らかな病原性を示さないため、病原性を有する抗体を産生するトランスジェニックマウス (AK23) を用いて現在解析中であり、AK23を用いた場合でも、Dsg3に特異的なIgMは末梢まで成熟するようであると説明された。これらのマウスはクラススイッチが生じず、天疱瘡患者では、Dsg3に対するほとんどの抗体がIgGであることからknock-inマウスでの検討が必要であるとの助言がなされた。

以上、本研究にはなお検討すべき点が残るものの、Dsg3に対するB細胞のトレランスの一部を明らかにし、臓器特異的な自己免疫疾患のトレランス機構の理解を深めた点で、意義のある研究と評価された。

論文審査担当者 主査 皮膚科学 西川 武二

微生物学・免疫学 石川 博通 先端医科学 河上 裕
内科学 池田 康夫

学力確認担当者：

審査委員長：石川 博通

試問日：平成16年12月29日