Title	Dendritic cells suppress IgE production in B cells
Sub Title	樹状細胞はB細胞のIgE産生を抑制する
Author	大林, 邦衣
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.13-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0013

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.

Dendritic cells suppress IgE production in B cells

(樹状細胞はB細胞のIgE産生を抑制する)

大 林 邦 衣

内容の要旨

IgE抗体は寄生虫感染に対する防御に重要であるが、過剰なIgE抗体反応は花粉症や喘息などのアレルギー性疾患を引き起こす。そのため、生体内でIgE抗体は他の抗体より低く抑えられている。抗体遺伝子はクラススイッチ組み換えを介して、抗原に対する特異性を変えることなく機能を変えることが出来る。クラススイッチ組み換えはB細胞上のCD40分子とT細胞上のCD40Lとが相互作用することによって引き起こされ、誘導される抗体の種類はT細胞を含めた他の細胞によって、サイトカインなどを介して厳密に制御されている。生体内でIgE産生細胞はCD40LとIL-4刺激によってIgM産生細胞から、クラススイッチによって誘導されるが、同様にCD40LとIL-4で誘導されるIgG1産生細胞より遥かに誘導効率が低い。しかし、試験管内で精製B細胞にIgE産生を誘導した時にはIgG1と比較してそれ程低いことから、IgE産生は他の細胞によって積極的に抑制されていることが示唆される。樹状細胞はT細胞に対する抗原提示細胞であるが、様々なサイトカインを産生しT細胞やB細胞の反応性を調節している。最近の研究では樹状細胞がB lymphocyte stimulator protein (BLySまたはBAFF) やa proliferation-inducing ligand (APRIL) など を介して直接B細胞にクラススイッチ組み換えを誘導出来ることが報告されている。

私は本研究において樹状細胞によるクラススイッチ組み換えの制御機構を検討し、樹状細胞がCD40LとIL-4刺激によって引き起こされるB細胞のIgE産生を2つの異なる機構で抑制するという発見をした。IgE産生の抑制は樹状細胞に特異的であり、T細胞や線維芽細胞には見られなかった。抑制機構は分化段階や樹状細胞の由来の違いによって異なっており、抑制機構は細胞表面の接触を介した抑制機構とTGF- β やIFN- γ などの液性因子による抑制機構があることが判明した。未熟な段階の骨髄由来樹状細胞や肺から分離した初代培養の肺樹状細胞は液性因子を介して強くIgEクラススイッチ組み換えを抑制した。一方、LPSを用いて成熟活性化させた骨髄由来樹状細胞ではIgEクラススイッチ組み換えを抑制する能力を失っていたが、クラススイッチ組み換えを抑制せずにIgEタンパク質レベルで抑制する機構があることが分った。さらに未熟な段階では液性因子の関与が強いことが判明し、成熟状態では細胞接触の関与が強いことが分った。以上のことは、生体内におけるIgEの特異的な抑制に樹状細胞が関与していることを示唆し、アレルギー発症や抑制機構の解明や、治療法の探索につながると考えられる。

論文審査の要旨

本論文では生体内でIgE抗体の産生が他の抗体より低く抑えられている理由を探り、樹状細胞がB細胞のIgE産生を抑制することを報告した。本研究においてはIgEクラススイッチ組み換えの制御機構を検討し、樹状細胞がCD40リガンド (CD40L) とIL-4刺激によって引き起こされるB細胞のIgE産生を2つの異なる機構で抑制することを見いだした。共培養によるIgE産生の抑制は樹状細胞に特異的であり、T細胞や線維芽細胞には見られなかった。トランスウエルを用いた実験などから、抑制機構は分化段階や樹状細胞の由来の違いによって異なっており、抑制機構は細胞表面の接触を介した抑制機構とTGF- β やIFN- γ などの液性因子による抑制機構があることが判明した。未熟な段階の骨髄由来樹状細胞や肺から分離した初代培養の肺樹状細胞は液性因子を介して強くIgEクラススイッチ組み換えを抑制した。一方、LPSを用いて成熟活性化させた骨髄由来樹状細胞ではIgEクラススイッチ組み換えを抑制する能力を失っていたが、クラススイッチ組み換えを抑制せずにIgEの発現をタンパク質レベルで抑制する機構があることが分った。さらに未熟な段階では液性因子の関与が強いことが判明し、成熟後は細胞接触の関与が強いことが分った。以上のことは、生体内におけるIgEの特異的な抑制に樹状細胞が関与していることを示唆する。

審査で最も議論の中心となったのは、樹状細胞によるIgEの発現制御が*in vivo*においても同様に機能しているか否かという点であった。この点に関しては樹状細胞特異的にジフテリア毒素受容体を発現するマウスを用いて樹状細胞を消去する方法などを含めていくつかの実験を行ったが、証明するには至っていないと回答された。文獻的には寄生虫感染時にはIgE発現が亢進するが、この場合に樹状細胞の機能が抑制されるという報告があることが紹介された。さらに、樹状細胞やT細胞との相互作用によるIgEの発現調節を示唆する報告もあり、今後の課題と考えられる。IgE産生抑制の際に細胞間相互作用において機能している分子や液性因子の本体についても質問されたが、現在のところ不明であり、さらに探索中であると回答された。樹状細胞のサブセットによる違いや樹状細胞への刺激方法を変えたときにどのような違いが現れるかに関しても質問された。今このところ系統的な検討は行っていないが将来的には興味深い点であり検討したいと回答された。また、本研究ではCD40LとIL-4刺激という人工的な刺激によるIgEクラススイッチの実験系を用いているが、抗原特異的なIgE産生系を用いてさらに検討することが必要ではないかという意見も出された。さらに、臨床的な視点から見た場合に喘息やアトピーなどで樹状細胞がどの程度の役割を果たすかという点に対しても議論がされたが、実験系の難しさなどからきちんとしたアプローチがなされていないと回答された。

本研究は、さらに詳細な分子機構を解明する必要があることは明らかであるが、アレルギー発症や抑制機構の解明、さらに治療法の探索につながる価値のある論文であると評価された。

論文審査担当者 主査 微生物学・免疫学 小安 重夫
先端医科学 河上 裕 皮膚科学 天谷 雅行
内科学 池田 康夫

学力確認担当者：

審査委員長：河上 裕

試問日：平成19年2月7日