

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	鵜 尾 道 秀
主 論 文 題 名 Mucosal CXCR4 ⁺ IgG plasma cells contribute to the pathogenesis of human ulcerative colitis through FcγR-mediated CD14 macrophage activation (粘膜内CXCR4陽性IgG形質細胞はFcγRを介したCD14マクロファージの活性化によりヒト潰瘍性大腸炎の病因に関与する)				
(内 容 の 要 旨) 炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) は消化管に慢性炎症をきたす難治性疾患であり、潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) とクローン病 (Crohn's disease : CD) に大別される。IBDの発症には、遺伝的素因および腸内細菌・食餌などの環境因子、腸管免疫制御機構の破綻が関与していると考えられるが、病因は未だ不明であり病態解明とそれに基づく新規治療法の開発が求められている。 健康人の腸管形質細胞は主にIgA産生型であり、分泌型IgA産生を介して腸管恒常性の維持に寄与しているが、UC患者では腸管炎症部におけるIgG産生型形質細胞の著明な浸潤が臨床病理学的所見として古くから報告されている。しかしながら、これらIgG形質細胞の浸潤機構およびUC病態への関与については未解明である。そこでUCに特異的なこの臨床病理学的所見の謎を解くことがUC病態の解明につながるのではないかと考え、ヒト腸管検体を用いた解析を行った。 まず、UCおよびCD患者の腸管検体から粘膜固有層単核球 (lamina propria mononuclear cells : LPMCs) を単離し、LPMCs中の形質細胞についてフローサイトメトリー解析を行った。IBD患者、特にUC患者では腸管形質細胞におけるIgA産生型の割合は局所炎症度が強まるにしたがって減少し、それに伴いIgG産生型の割合が増加した。これら炎症部IgG形質細胞は細胞表面分化マーカー解析においてCD38 ^{high} CD19 ⁺ CD20 ⁻ CD27 ^{low} の未熟形質細胞様の特徴を有しており、さらにIgA形質細胞と比較しケモカインレセプターCXCR4を特徴的に発現していた。次に、粘膜内IgG形質細胞は局所炎症部に多量のIgG抗体を産生していると考えられたことから、IgG免疫複合体および腸内細菌 (<i>E. coli</i> および <i>E. faecalis</i> の死菌) 刺激によるUC患者LPMCsからのサイトカイン産生について比較検討したところ、IgG免疫複合体刺激は受容体であるFcγRを介してLPMCs中のCD14マクロファージを活性化し、腸内細菌刺激と同等に炎症性サイトカイン (TNFおよびIL-1β) の産生を強力に誘導することが示された。さらにTL1AとIL-23について検討したところ、IgG免疫複合体刺激はTL1Aの発現を、腸内細菌刺激はIL-23の発現を特異的に誘導した。 上記の結果から、UCにおいてIgG形質細胞はCXCR4を介して腸管粘膜炎症部に浸潤し、粘膜局所でのIgG免疫複合体形成により腸内細菌とは異なるシグナル伝達経路を介してCD14マクロファージを活性化・炎症反応を惹起し、UC病態の増悪に関与することが示唆された。IgG形質細胞およびIgG免疫複合体を介するシグナル伝達経路は、UCに対する新規治療標的になり得ると考えられた。				