

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	野 村 尚 志
主 論 文 題 名				
IgM to IgG Class Switching Is a Necessary Step for Pemphigus Phenotype Induction in Desmoglein 3-Specific B Cell Receptor Knock-in Mouse (デスモグレイン3特異的B細胞受容体ノックインマウスにおける天疱瘡表現型の発症にはIgMからIgGへのクラススイッチが必要である)				
(内容の要旨)				
<p>尋常性天疱瘡は表皮細胞間接着因子であるデスモグレイン3 (desmoglein 3: Dsg3) に対する自己IgG抗体によって水疱・びらん形成が生じる自己免疫性水疱瘡である。健常人では自己抗体を産生するB細胞は免疫寛容により除去や不応状態となり自己免疫が回避される。しかし抗Dsg3 B細胞がどのように制御されるかは不明であった。抗Dsg3 B細胞を制御する免疫学的状態を解明するため、天疱瘡モデルマウスより単離した病的抗Dsg3 IgG (AK23) 抗体遺伝子を用いてAK23 B細胞受容体ノックイン (AK23 KI) マウスを作成した。</p> <p>作成したAK23 KIマウスを解析すると、AK23 KI B細胞は除去されずに分化し、抗IgM刺激にも反応し不応状態でなく、既知の免疫寛容機構を逃れていた。そして抗Dsg3 IgMを産生するも基本的にIgGは産生せず天疱瘡表現型を呈さなかった。一方in vitroでAK23 KI B細胞をIgGへクラススイッチさせ<i>Rag2</i>^{-/-}マウスへ細胞を移入したところ天疱瘡表現型が引き起こされた。またin vivoでAK23 KIマウスを組み換えDsg3タンパクで免疫するか、皮膚に炎症を起こすと抗Dsg3 IgGが産生され天疱瘡表現型が生じた。次にB細胞制御因子であり様々な自己免疫疾患の病態に関わる<i>Fcgr2b</i>遺伝子に着目し、AK23 KIマウスのこの遺伝子を片方、あるいは両方のアリルで欠損させるとIgG自己抗体産生と天疱瘡表現型が生じ生存率がAK23 KIマウスと比較し有意に低下した。<i>Fcgr2b</i>のクラススイッチへの影響を調べるためクラススイッチの効率の指標であるpost-switch transcript (PST) の発現を定量した。<i>Fcgr2b</i>^{-/-}マウスと<i>Fcgr2b</i>^{+/-}マウスにおいてWTマウスに比しPST発現が上昇しクラススイッチが亢進していた。これらマウスの知見を踏まえ、天疱瘡患者のB細胞のトランスクリプトーム解析を行ったところ正常人と比して<i>FCGR2B</i>とその関連遺伝子の発現が低下していた。</p> <p>以上よりAK23 KI B細胞はマウス体内において病的なIgGへのクラススイッチを起こさず天疱瘡表現型の誘導が抑えられていることが示された。さらにFcγRIIBシグナルの低下によりAK23 KIマウスにて天疱瘡表現型が引き起こされ、この結果は天疱瘡患者B細胞における<i>FCGR2B</i>発現の低下という臨床検体での観察事項と整合性のある結果であった。本研究では抗Dsg3 B細胞のクラススイッチ、IgG自己抗体の産生が発症において重要である天疱瘡において、自己反応性B細胞が病的なクラススイッチを起こさず自己免疫が制御される免疫学的状態を明らかにした。この状態に重要な<i>Fcgr2b</i>が関与するメカニズムの解明は、天疱瘡における新たな治療法の開発に役立つと考えられた。</p>				