

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	藤 森 惣 大
主 論 文 題 名				
IL-15-producing splenic B cells play pathogenic roles in the development of autoimmune hepatitis (IL-15産生B細胞は自己免疫性肝炎の発症に関与する)				
(内 容 の 要 旨)				
自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis : AIH) の治療はステロイドとアザチオプリンの投薬治療を基本とし、治療困難例に対してはその他の免疫抑制剤での治療が施される。近年、一部の上記治療への抵抗例に対するB細胞標的療法の有効性が報告されている。しかし、B細胞がどのようなメカニズムでAIH病態に関与するかを示した研究は非常に少ない。そこで、本研究では病態モデルおよび患者サンプルの解析により、そのメカニズムを明らかにすることを目的とした。 本研究では肝臓特異的にIL-12を発現するアデノ随伴ウイルスの投与により実験的AIHを発症するマウスモデルを用いた。このモデルではB細胞除去によりmemory T細胞の減少を伴い肝炎が改善した。さらに、同モデル由来のB細胞の移入により細胞傷害性CD8⁺T細胞の増加を伴い肝炎が増悪した。また、脾臓中B細胞のRNA-seq解析から肝炎発症時にIL15遺伝子が特徴的に発現上昇することが確認された。IL-15はCD8⁺T細胞の増殖や活性化に寄与するため、B細胞がCD8⁺T細胞を介して病態を増悪させるという仮説を立てた。 免疫染色により病態モデルの脾臓におけるB細胞とCD8⁺T細胞の共局在が観察され、B細胞がCD8⁺T細胞に作用できることが示唆された。さらに、IL-15中和抗体投与によりCD8⁺T細胞の減少を伴って肝炎が改善した。 病態モデルの脾臓由来B細胞とCD8⁺T細胞を共培養すると、CD8⁺T細胞の増殖が亢進しIL-15中和抗体の添加により増殖の亢進が減弱した。また、上記共培養系にCD40受容体の中和抗体を添加すると、B細胞の活性化マーカーやIL-15の発現が低下した。さらに、病態モデル脾臓中のCD8⁺T細胞におけるCD40のリガンド (CD40L) の発現も確認された。以上より、B細胞はIL-15によりCD8⁺T細胞の増殖や活性化を促進する一方、CD8⁺T細胞はCD40LによりB細胞のIL-15発現などの機能を亢進させ、両者が相互的に作用することが示唆された。この作用は脾臓を主とするリンパ組織で生じると考えられ、脾臓で増殖したCD8⁺T細胞はCXCR3依存的に肝臓に遊走し、肝炎を悪化させることも確認された。 最後にAIH患者の血液サンプルの解析を実施した。AIH患者では健常人や非アルコール性脂肪肝炎患者に比べてIL-15の血中濃度が高く、末梢血中B細胞のIL-15発現量、およびCD8⁺T細胞のIL-15受容体の発現が高いことが示された。さらに、末梢血中B細胞のIL-15発現と肝炎のマーカーである血清ALT値は正の相関を示した。 以上の検討から、AIHにおいてIL-15を発現するB細胞がCD8⁺T細胞との相互作用を介して、病態増悪に寄与することが示唆され、今後のB細胞を標的とした臨床応用が期待される。				