

Inhibitory role of CD19 in the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis by regulating cytokine response

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14708

学位授与番号	甲第 1739 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 22 日
氏 名	松下 貴史
学位論文題目	Inhibitory Role of CD19 in the Progression of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by regulating Cytokine Response (自己免疫性脳脊髄炎の発症において C D 19 は抑制的な役割を果たす)
論文審査委員	主 査 教 授 向田 直史 副 査 教 授 山田 正仁 中尾 眞二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

CD19 は B 細胞の活性化閾値を下げ、活性化シグナルを増強することが知られている。CD19 欠損マウス由来 B 細胞はさまざまな刺激に対する反応性が著しく低下しており、その結果増殖能および免疫グロブリンの産生の低下が見られる。実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE) は多発性硬化症のマウスモデルであるとともに代表的な Th1 自己免疫疾患モデルであり、インターフェロン (IFN) γ ・インターロイキン (IL) -12 などの I 型ヘルパー T 細胞 (Th1) サイトカインが EAE に対し促進的に働く一方で、IL-10 が抑制的に働くことが報告されている。一方、B 細胞欠損マウスでは EAE が重症化することなどから、B 細胞は IL-10 産生を介して EAE に対し抑制的役割を果たす可能性が報告されている。本研究では、EAE における B 細胞、特に CD19 の役割に着目して解析した。

CD19 欠損マウスでは野生型マウスと比較して EAE の重症化がみられた。CD19 欠損マウスでは野生型マウスと比較し Th1 サイトカインである IFN γ ・IL-12p40 の mRNA の上昇および IL-10 の mRNA の低下が認められ、Th1 偏倚が観察された。EAE 発症マウス脾臓より B 細胞を分離・精製しミエリン・オリゴデンドロサイト・糖タンパク (MOG) および抗 CD40 抗体にて刺激培養すると、野生型マウス由来 B 細胞は IFN γ をほとんど産生しないのに対して、CD19 欠損マウス由来 B 細胞は IFN γ を産生した。MOG で免疫した CD19 欠損マウス由来 B 細胞を野生型マウスに静注した後に EAE を誘導すると、通常の野生型マウスより重症化し、CD19 欠損マウスと同程度の重症度となった。

以上の結果から、CD19 欠損マウス由来 B 細胞が、IFN γ を産生することを介して、Th1 へより強く偏位させるために、CD19 欠損マウスでは EAE が重症化したものと考えられた。すなわち、B 細胞は Th1/Th2 バランスを制御することにより EAE の発症に重要な役割を果たして、CD19 の発現は EAE に対し抑制的に機能することが示された。

以上より、本研究は基礎免疫学および臨床免疫学の進歩に寄与し、学位に値すると評価された。