

Title	Modulation of B-cell abnormalities in lupus-prone (NZB x NZW) F1 mice by normal bone marrow-derived B-lineage cells
Author(s)	邵, 東子
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39026
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	しょう とう こ 邵 東 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 1 7 6 5 号
学位授与年月日	平成 7 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科生理系専攻
学位論文名	Modulation of B-cell abnormalities in lupus-prone (NZB x NZW) F1 mice by normal bone marrow-derived B-lineage cells (正常マウス骨髄由来 B 系細胞による自己免疫 (NZB x NZW) F1 マウスの B 細胞機能異常の制御)
論文審査委員	(主査) 教授 濱岡 利之 (副査) 教授 平野 俊夫 教授 宮坂 昌之

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

Systemic lupus erythematosus (SLE) 様自己免疫疾患を自然発症する (NZB x NZW) F1 (NZB/W F1) マウスに於いては、B 細胞機能の異常亢進が疾患発症の主たる要因となっている。NZB/W F1 の自己免疫疾患は骨髄細胞の投与により X 線照射正常マウスへ移入できる事、また先天的に胸腺を欠損している NZB/W F1 ノードマウスも B 細胞機能の異常亢進を呈する事が示されている。最近、同様な SLE 様疾患を発症する gld マウスに於て、gld 骨髄細胞による X 線照射レシピエントへの疾患の移入は、正常マウスからの骨髄細胞を同時に投与することにより抑制される事が報告されている。従って、NZB/W F1 に特徴的な B 細胞機能異常は、T 細胞非依存性の調節機構に欠損が存在するためにもたらされる可能性が考えられる。本研究では、NZB/W F1 と正常或いは免疫不全マウスとの骨髄細胞を X 線照射レシピエントへ移入して作製した骨髄キメラを用いて、正常骨髄由来 B 系細胞が異常応答性 NZB/W F1 B 細胞の分化・成熟に如何なる影響を及ぼすかを解析した。

【方法ならびに成績】

1) NZB/W F1 (H-2^{d/e}) と正常 CBA/J (H-2^k) マウスの T 細胞除去骨髄細胞を、致死量の X 線照射をした正常或いは NZB/W F1 レシピエントマウスに移入することにより骨髄キメラマウスを作製し、血中抗-ssDNA (一本鎖 DNA) 自己抗体価及び総 IgG 濃度を経時的に測定した。正常或いは NZB/W F1 マウスの何れをレシピエントとして用いた場合にも、同様な結果が得られた。NZB/W F1 骨髄細胞だけを移入して作製した NZB/W F1 →F1 キメラは高いレベルの血中抗体価を示したが、両マウスからの骨髄細胞を混合移入した (NZB/W F1 + CBA/J) →F1 キメラは、正常 CBA/J →F1 キメラとはほぼ同程度の低いレベルの抗体価を示した。即ち、NZB/W F1 骨髄細胞により誘導される高い抗体産生応答は、CBA/J 骨髄細胞を同時に移入することにより抑制された。

2) 正常骨髄由来の如何なる細胞が抑制活性を示すのかを、X 染色体に連鎖した B 細胞機能の選択的不全を呈する CBA/N マウス (H-2^k) の骨髄細胞を用いて検討した。結果として、(NZB/W F1 + CBA/N) →F1 混合骨髄キメラは高いレベルの血中抗体価を示し、CBA/N 骨髄細胞投与による抑制効果は認められなかった。一方、正常 CBA/J 骨髄細胞の代わりに CBA/J 脾臓 B 細胞画分を NZB/W F1 骨髄細胞と共に X 線照射 F1 に移入したキメラに於ては、血中抗体価の明らかな抑制が観察された。以上の結果から、正常骨髄由来 B 系細胞が、NZB/W F1 に特徴的な自己抗体産生を伴った高ガンマグロブリン血症を抑制する活性を有している事が明らかとなった。ここで、

正常 CBA/J 骨髄細胞や脾臓 B 細胞により誘導される抑制効果は、NZB/W F1 骨髄由来細胞生成の阻害、或いは NZB/W F1 細胞機能の制御を介してもたらされる可能性が考えられた。

3) そこで先ず、上述のキメラの脾臓に於ける NZB/W F1 細胞の比率を抗-H-2 抗体を用いて FACS で解析した。その結果 (NZB/W F1 + CBA/J) → F1 キメラでは、85%以上が H-2^k 陽性の CBA/J 細胞で占められているのに対して、(NZB/W F1 + CBA/N) → F1 キメラに於いては、約70%が NZB/W F1 細胞で占められている事が明らかとなった。尚、H-2 が異なる正常の B10.D2 (H-2^d) 骨髄細胞を移入して作製した (B10.D2 + CBA/J) → F1 混合骨髄キメラの脾臓に於いては、それぞれの細胞はほぼ等しい割合で存在する事から、NZB/W F1 細胞の生成抑制は単なるアロジェニック効果によりもたらされたのではない事が確かめられた。一方注目すべきことに、(NZB/W F1 + CBA/J 脾臓 B 細胞) → F1 キメラでは血中抗体価は抑制されているにも拘わらず、NZB/W F1 細胞の生成は全く阻害されなかった。従って、正常脾臓 B 細胞画分存在下に成熟した NZB/W F1 B 細胞は、異常応答性を消失している可能性が考えられた。この点を調べる為に、(NZB/W F1 + CBA/J 脾臓 B 細胞) → F1 キメラから分画した NZB/W F1 由来 B 細胞の *in vitro* での LPS 刺激に対する抗体産生応答を ELISA 法により調べた。その結果、NZB/W F1 由来 B 細胞の抗-ssDNA 抗体及び総 IgG 抗体産生応答は、NZB/W F1 → F1 キメラの B 細胞に比べて、著明に抑制されている事が判明した。以上の結果から、正常骨髄由来 B 系細胞は NZB/W F1 B 細胞生成の阻害及び機能異常の是正を介して高ガンマグロブリン血症を抑制する事が示された。

4) 最後に、X 線照射を行わない NZB/W F1 マウスに CBA/J 脾臓 B 細胞画分を投与した場合、果して自己抗体産生が抑制されるか否かを検討した。自己抗体産生が既に認められる 20, 22, 24 週齢時に CBA/J 脾臓 B 細胞画分を合計 3 回静脈内投与した所、血中抗-ssDNA 抗体価及び総 IgG 濃度は著明に抑制された。

【総括】

正常マウスの骨髄由来 B 系細胞は、B 細胞自身の機能異常が自己免疫疾患発症の主たる要因となっている NZB/W F1 マウスに於ける異常応答性 B 細胞の生成及び機能を抑制するという新しい調節活性を有する事、そしてこのような調節活性は NZB/W F1 で欠損している事が示された。また、正常マウスの末梢 B 細胞を既に疾患を発症している NZB/W F1 マウスへ投与した場合にも、自己抗体産生が著明に抑制された。これらの結果は、全身性自己免疫疾患の人為的制御を考える上で極めて有用な情報を提供するものと思われる。

論文審査の結果の要旨

本論文では、B リンパ球機能の異常亢進が全身性自己免疫疾患発症の主たる要因となっている (NZB x NZW) F1 (NZB/W F1) モデルマウスに於いて、B リンパ球機能を調節する機構に欠損が存在する可能性を細胞移入実験により解析した。その結果 1) NZB/W F1 骨髄細胞の X 線照射レシピエントへの移入により誘導される自己抗体産生を伴った高ガンマグロブリン血症は、正常骨髄細胞或いは脾臓 B リンパ球を同時に投与することにより抑制されるが、X 染色体連鎖 B リンパ球機能不全マウスの骨髄細胞を投与した場合には抑制されない事、2) この正常マウス骨髄由来 B 系細胞による抑制効果は、NZB/W F1 B リンパ球生成の阻害及び機能異常の是正を介してもたらされる事、そしてこのような調節活性は NZB/W F1 で欠損している事、3) 更に自己抗体産生が既に認められる NZB/W F1 マウスに、X 線照射を行わずに単に正常マウス脾臓 B リンパ球を投与した場合にも、自己抗体産生が著明に抑制される事を明らかにした。

以上、本論文は自己免疫 B リンパ球の生成及び機能を抑制するという正常マウス骨髄由来 B 系細胞の新しい機能を見だし、正常 B リンパ球による全身性自己免疫疾患の人為的制御の可能性を示した点で評価され、博士論文に値するものと認める。