

Title	B cell-B cell interaction through intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte functional antigen-1 regulates immunoglobulin E synthesis by B cells stimulated with interleukin-4 and anti-CD40 antibody
Author(s)	片田, 圭宣
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/40489
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏 名	かた だ よし のり 片 田 圭 宣
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 6 1 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 5 月 9 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	B cell-B cell interaction through intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte functional antigen-1 regulates immunoglobulin E synthesis by B cells stimulated with interleukin-4 and anti-CD40 antibody (IgE 産生量の B 細胞間の接着による調節)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岸 本 忠 三 (副査) 教 授 宮 坂 昌 之 教 授 平 野 俊 夫

論 文 内 容 の 要 旨

「目的」:

IgE は即時型アレルギーにおいて重要な役割を担う分子であり、その産生の調節にはIFN γ , IL-4, IL-6など多くのサイトカインが関与している。近年、B細胞がIgE産生細胞に分化するためには2つのsignalが必要であることが明らかにされた。第1のsignalはclass特異的なswitching factorであるIL-4またはIL-13で蛋白に翻訳されないgermline C ϵ transcriptの発現を誘導する。第2のsignalはCD40からの刺激でこれによりS μ /S ϵ deletional switch recombinationが起こり mature C ϵ mRNAができてIgEが産生される。B細胞をIL-4と抗CD40抗体の存在下に培養するとIgE産生に先だって強いhomotypic aggregationを起こすことが観察される。このB細胞間の接着がIgE産生に機能しているのか否かを調べた。

「方法ならびに成績」:

- (1) 扁桃、末梢血から常法によりB細胞を分離し、IL-4 (100 u/ml) と抗CD40抗体 (3 μ g/ml) の存在下に培養すると確かに強いhomotypic aggregationがみられ、この培養系に抗ICAM-1 (CD54) 抗体 (10 μ g/ml) を加えることにより凝集は抑制されたので、この凝集にはICAM-1とそのcounter-receptorが関与すると考えられた。
- (2) B細胞をIL-4と抗CD40抗体の存在下に3日間培養し、B細胞表面の接着分子、CD54とそのcounter-receptorであるCD43, CD18(LFA-1 β), CD11a(LFA-1 α), CD11bの発現をFACSで解析した。CD54, CD43の発現は著明に増強されたがCD18, CD11a, CD11bの発現には著変を認めなかった。
- (3) プレートにコートしたrICAM-1へのB細胞の結合能をbinding assayにより調べた。抗CD40抗体の存在下にB細胞を培養しておくことと結合能は増強し、IL-4を併存させるとさらに強い結合がみられた。この結合はB細胞を抗CD11a抗体で前処置することによりback groundレベルまで阻害されたことから、B細胞上のLFA-1を介するものでCD43の関与は殆どないと考えられた。
- (4) B細胞にIL-4と抗CD40抗体を加えて培養し14日目の上清中のIgE, IgGをサンドイッチELISAにより測定した。抗CD54抗体を培養系に加えてB細胞の凝集を抑制しておくこととIgE産生量は増加した。IgGの産生量には著変を

認めなかった。また、同様に ICAM-1 の counter-receptor に対する抗体 (抗 CD11a, 抗 CD18, 抗 CD43) を培養系に加えその効果をみたところ抗 CD11a 抗体により著明な IgE 産生量の抑制がみられた。

(5) I_ε 領域と C_ε 領域の primer を用いた, 半定量的な RT-PCR 法により germline C_ε transcript の発現を調べたところ抗 CD54 抗体, 抗 CD11a 抗体による IgE 産生の増強または抑制効果は germline C_ε transcript の増減を伴っていた。

「総括」: B 細胞表面の接着分子も IgE 産生を修飾することを示した。IgE 産生に先立つ B 細胞の homotypic aggregation は, 主に ICAM-1 と LFA-1 を介するものでありこれらの相互作用により germline C_ε transcript の発現, IgE の産生が調節されていると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は, IgE 産生細胞を誘導するために必要な IL-4 と CD40 からの刺激の存在下に B 細胞を培養した時に IgE 産生に先行して観察される B 細胞間の凝集に関して, これに寄与する分子とその IgE 産生への関与を検討したものである。この IgE 産生系において, B 細胞上の ICAM-1 の発現の著増と LFA-1 の ICAM-1 への親和性の亢進がみられ, これらの分子の相互作用により B 細胞が凝集することが示された。さらに, この LFA-1 と ICAM-1 を介する作用は単に物理的な接着だけではなく germline C_ε transcript の発現や IgE の産生の調節にも関与していると考えられた。

このように, 気管支喘息, アトピー性皮膚炎などの I 型アレルギー疾患において中心的役割を担う分子である IgE の産生の新たな調節機序を提唱した本研究は学位の授与に値すると思われる。