



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	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40489
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【 4 】

氏 名	片 田 圭 宣
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 12612 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 ができる 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考えられる。