

[課程－ 2 ]

審査の結果の要旨

氏名 沼尻 宏子

本研究は、全身性強皮症において重要な役割を担っていると考えられる B 細胞の、病態における役割を明らかにするため、ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスを用いて B 細胞除去を行い解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスでは、コントロールとして PBS を投与したマウスと比較して、皮膚および肺の線維化が認められた。さらに、ブレオマイシン投与開始 1 週間前から抗 CD20 抗体を投与した pre-depletion 群と、ブレオマイシン投与開始後 2 週間経過してから抗 CD20 抗体を投与した post-depletion 群に関し検討した。B 細胞除去により、皮膚および肺の線維化は抑制され、特に線維化期間誘導中に B 細胞が存在しなかった pre-depletion 群で有意に抑制された。これにより、ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスの臓器の線維化において、B 細胞が重要な役割を果たしていることが推察された。

2. B 細胞と T 細胞の共培養により、B 細胞は T 細胞の分化に影響を与えることが示された。一方、線維化病変は pre-depletion 群で有意に抑制されていたにもかかわらず、皮膚と肺、T 細胞の炎症性サイトカインの発現量は post-depletion 群において有意に抑制されており、T 細胞分化や皮膚におけるサイトカイン産生が必ずしも線維化の程度と相関しないことが示された。T 細胞と組織中のサイトカインバランス以外にも、全身性強皮症の線維化病変には重要な因子が関わっていると考えられた。

3. ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスにおいて、B 細胞除去により M2/M1 上昇は抑制された。特に Pre-depletion で著明であり、線維化の程度と M2/M1 比は相関していた。線維化において B 細胞とマクロファージの相互作用が重要であることが推察された。

4. ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウス B 細胞とマクロファージの共培養において、B 細胞とマクロファージの接着を阻害すると M2 偏移は抑制された。B 細胞は、マクロファージに LFA-1 等を介し直接接着することにより分化に影響を与えていることが示された。

5. ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウス B 細胞とマクロファージの共培養において、IL-6 中和抗体添加または、B 細胞モネンシン処理により、マクロファージの M2 偏移は抑制された。B 細胞から産生される IL-6 がマクロファージの M2 偏移に重要であることが示された。

6. マクロファージと B 細胞の共培養において、各々の STAT3 のリン酸化が亢進し、その結果 IL-6 産生が誘導されたことが示唆された。

7. ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウス B 細胞の存在下で分化した M2 マクロファージからは、CCL18 の産生亢進が認められており、また実際に B 細胞除去療法を行われた全身性強皮症患者では血清中の CCL18 濃度が減少していたことから、B 細胞とマクロファージの相互作用は線維化の誘導に関与していると考えられた。

以上、本論文は、B 細胞とマクロファージの相互作用が全身性強皮症の病態形成に関与する機序を紐解いたものであり、さらに検討を進めることで新規治療法開発へと結び着くことが期待され、学位の授与に値するものと考えられる。