

論文の内容の要旨

論文題目

Single B cell analysis revealed the relationship among the cytokine profile, antibody affinity, and pathogenic roles of autoantigen-reactive B cells in systemic sclerosis

(全身性強皮症における単一細胞解析を用いた自己抗原反応性 B 細胞のサイトカインプロファイル、抗原親和性、病原性の解析)

氏名 深澤 毅倫

B 細胞は様々な機能を有しており、自己免疫疾患においても重要な役割を果たす。特に B 細胞受容体を介した自己抗原刺激は、自己反応性 B 細胞の活性化とサイトカイン産生を誘導し、その結果、病態の形成と進展に大きく関与すると考えられる。しかし、自己抗原に対する反応性やサイトカイン産生能、他細胞との相互作用などを含めた自己反応性 B 細胞の機能に関する直接的な検討は、技術的な難しさから全く行われていない。

本研究では、マイクロ空間を用いた独自の技術と方法論を用い、全身性強皮症(systemic sclerosis; SSc)における自己反応性 B 細胞の機能と役割を明らかにした。まず抗 topoisomerase(topo) I 抗体陽性 SSc 患者における末梢血中の topoI 特異的 B 細胞のサイトカイン産生能の解析を行った。その結果、interleukin (IL)-6 や IL-23 といった炎症性サイトカインを産生する B 細胞や IL-10 や IL-35 といった抑制性のサイトカインを産生する B 細胞が topo I 特異的 B 細胞集団中に存在することが明らかとなった。さらに、topoI 抗原への親和性とサイトカイン産生能との関係を検討したところ、high affinity な B 細胞において IL-6 や IL-23 を産生する B 細胞の割合が多く、それぞれのサイトカイン産生量も多いことが明らかとなった。同様に low affinity な B 細胞においては IL-10 や IL-35 といった抑制性のサイトカインを産生する B 細胞の割合が多く、産生量も多いことが明らかとなった。さらに topoI 抗原に対して high affinity な B 細胞が多いほど、皮膚硬化が強く、肺機能が悪いことが明らかとなった。

次に topoI 誘発 SSc モデルマウスにおいて、B 細胞の affinity の上昇がサイトカイン産生能に与える影響についての検討を行った。このモデルでは 4 回 topo I 蛋白質を免疫することで皮膚硬化と肺の線維化が完成するが、topo I 蛋白質を免疫する毎に B 細胞の topo I に対する affinity は強められる。Low affinity な B 細胞が多い、topo I を 1 回だけ免疫したマウスにおいて、IL-10 や IL-35 といった抑制性のサイトカインを産生する B 細胞の割合が多かったのに対し、high affinity な B 細胞が多い、topo I を 4 回免疫したマウスにおいては、IL-6 や IL-23 といった炎症性のサイトカインを産生する B 細胞の割合が多かった。これらの B 細胞の養子移入実験により、topo I を 1 回免疫後に得られた topoI 反応性 B 細胞は topoI 誘発 SSc モデルマウスの線維化病変を抑制したのに対し、topo I を 4 回免

疫後に得た topoI 反応性 B 細胞は線維化病変を促進することが明らかとなった。今回の研究により、topoI 特異的 B 細胞は topoI に対する親和性が低い場合には線維化病変を抑制し、親和性が高くなると線維化病変を増悪させ、これらの機能は B 細胞からのサイトカイン産生を介して発揮されることが示唆された。