

Anti-dsDNA IgE induces IL-4 production from basophils, potentially involved in B-cell differentiation in systemic lupus erythematosus

藤本, 翔

<https://hdl.handle.net/2324/6796067>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名： 藤本 翔

論文名： Anti-dsDNA IgE induces IL-4 production from basophils, potentially involved in B-cell differentiation in systemic lupus erythematosus

(全身性エリテマトーデスでは、抗二本鎖DNA IgE抗体によって好塩基球がIL-4を産生し、B細胞分化に関与する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

近年、全身性エリテマトーデス (SLE) の病態における好塩基球とIgE型自己抗体の関与がマウスモデルを用いて明らかにされているが、ヒトでの研究はほとんど行われていない。本研究はSLEにおける好塩基球と抗二本鎖DNA (dsDNA) IgEの役割について、ヒトの検体を用いて研究した。

まずSLEの疾患活動性と抗dsDNA IgEの力価の相関をELISAを用いて評価したところ、SLE患者血清中の抗dsDNA IgE抗体価は、疾患活動性と相関していた。

次に、健常者の好塩基球をIgE刺激することで産生されるサイトカインについて既存報告の確認をELISAで、また未報告の因子についてはRNA sequenceを用いて網羅的に解析した。健常者の好塩基球は抗IgE刺激によりいくつかのサイトカイン関連遺伝子を変化させ、その中でB細胞分化に関わる因子としてIL-3、IL-4、TGF- β 1の産生を認めた。

続いて、好塩基球がB細胞分化を促進するか検討するため、抗IgE刺激を受けた好塩基球とB細胞を共培養した。共培養群で形質芽細胞が増加し、IL-4を中和するとその効果は減弱した。また好塩基球は活性化刺激によって、濾胞性ヘルパーT細胞よりも迅速にIL-4を放出した。

これらの好塩基球とB細胞が相互作用が起こる場について検討するため、SLE患者のリンパ節を用いて免疫組織化学染色を行ったところ、SLE患者のリンパ節に好塩基球の存在を確認した。

最後に、SLE患者の好塩基球が抗dsDNA IgEを介して活性化しIL-4を産生するか、抗dsDNA IgE陽性SLE患者から単離した好塩基球にdsDNAを反応させ、real-time PCRで定量した。その結果、抗dsDNA IgE陽性SLE患者の好塩基球はdsDNAを添加することにより、抗dsDNA IgE陰性患者と比較してIL-4の発現が増加した。

以上の結果より、マウスモデルで報告された病態モデルと同様に好塩基球が抗dsDNA IgEを介して活性化しB細胞分化を促進することでSLEの病態に関与している可能性がある。