

Bruton's tyrosine kinase inhibition limits endotoxic shock by suppressing IL-6 production by marginal zone B cells in mice

河田, 和彦

<https://hdl.handle.net/2324/7329440>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : Creative Commons Attribution 4.0 International



氏 名： 河田 和彦

論文名： Bruton' s tyrosine kinase inhibition limits endotoxic shock by suppressing IL-6 production by marginal zone B cells in mice

(マウスにおけるブルトン型チロシンキナーゼ阻害は辺縁帯B細胞由来IL-6産生を阻害することでエンドトキシンショックを抑制する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

敗血症は、臓器機能障害を伴う生命を脅かす重篤な感染症に対する全身性の炎症反応である。この致死的な疾患に対する有効な治療法はないが、敗血症の病態生理学的基礎とその根底にあるメカニズムをより深く理解することが、新たな治療法の開発につながる可能性がある。ここでは、ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) の選択的阻害剤であるアカラブルチニブが、リポ多糖 (LPS) 誘発敗血症モデルにおいてマウスの生存率を上昇させることを示す。私たちの知見はアカラブルチニブがマクロファージではなく辺縁帯B (MZB) 細胞において特異的にIL-6産生を低下させることをin vitroとin vivoで示した。さらに、Btk欠損MZB細胞は、in vitroでLPS誘発IL-6産生を抑制した。Toll様受容体4 (TLR4) の下流のシグナル伝達経路であるNuclear factor-kappa B (NFkB) シグナル伝達も、Btk欠損MZB細胞では著しく減弱していた。これらの所見は、Btkシグナルの遮断がMZB細胞におけるIL-6産生を阻害することで敗血症を予防する可能性を示唆している。さらに、Btk阻害はB細胞の成熟と体液性免疫に悪影響を及ぼす可能性があるが、アカラブルチニブをT細胞非依存性 (TI) およびT細胞依存性 (TD) 抗原で免疫した後に短期間投与した場合、抗体応答は損なわれなかった。一方、アカラブルチニブの長期投与は体液性免疫をわずかに障害した。したがって、これらの知見は、Btk阻害剤が体液性免疫を減弱することなくエンドトキシンショックを緩和するための選択肢となる可能性を示唆しており、免疫調節と炎症抑制の繊細なバランスを維持することの重要性を浮き彫りにした。