

4.4 考察

第1章における検討の結果、QMマウスB細胞を *in vitro* で LPS と IL4 により活性化することでポリクローナルな IgE へのクラススイッチを誘導した場合には、RAG の再発現も同時に誘導されるためクラススイッチを行う細胞においてレセプターエディティングが誘導される。その結果、約 50% の IgE 抗体の抗原特異性は遺伝子導入した抗 NP 抗体から別の抗原特異性へ変化していることが示された。しかし、これらの結果はあくまで *in vitro* での結果であり、*in vivo* での IgE クラススイッチングに伴う抗原特異性の変化については不明であった。そこで、この章の実験においては、*in vivo* におけるポリクローナルな IgE クラススイッチのモデル系である寄生虫感染の系を用いて、IgE へのクラススイッチと RAG の再発現による抗体の特異性の変化について検討を加えた。

その結果、このような *in vivo* での IgE クラススイッチにおいても、*in vitro* の場合と同様クラススイッチの進行に伴い産生される抗体の抗原特異性が変化していることが明らかとなった。従来から考えられているポリクローナルなクラススイッチの機構に基づけば、T細胞から与えられるクラススイッチシグナルはどのB細胞に対しても同等であり、特定のB細胞がクラススイッチを行ったり、ましてや抗原特異性を変化させるとは考えられない。すなわち、IgM から IgE へのクラススイッチ過程に新たなB細胞分化過程が存在していることを示している。

一般にアレルギー疾患を発症していない健常人においては特定の抗原特異性を持つB細胞が選択的にクラススイッチするような現象は見られないのに対し、

特定のアレルゲンに過敏症を示す疾患患者においては、アレルゲン特異的なIgE抗体産生細胞が多数生成されている。一方、今回、抗原特異性が変化したIgE抗体の重鎖可変部遺伝子の塩基配列を決定した結果、必ずしも特定の可変部遺伝子を使用するように変化するわけではないということも明らかとなった。このことは、すなわち、健常人がアレルゲンに感作された場合には、IgE抗体産生細胞が生成される過程でこのような抗原特異性の変化を生じるため、アレルゲンに特異性を持たない細胞に変化することが頻繁に起き得ることを示唆している。リンパ節内の胚中心で抗原に対する特異性を失った細胞は速やかにアポトーシスに陥ることが知られていることから、結果的にアレルゲン特異的IgE抗体の血中レベルは低く保たれるのかもしれない。一方、アレルギー患者においては、IL4を多く産生するヘルパーT細胞にバランスが偏っておりIgEへのクラススイッチが高頻度に誘導される状況になっている。さらに、クラススイッチにともなう抗原特異性の変化が起きる頻度が低く抑えられていれば、健常人に比べてアレルゲン特異的なIgEを産生する細胞が多数出現してくることを合理的に説明できると考えられる。今後は、アレルギー疾患を発症している状態で実際にこのような末梢でのB細胞分化機構に異常が発生しているのかどうかを検討する必要があると考えられる。

4.5 文献

- 1) Coffman R.L. et al., *J.Immunol.* 1986; 136: 949-451.
- 2) Zhang K.E. et al., *J.Immunol.* 1991; 146: 1836-1841.
- 3) Noelle R.J. et al., *J.Immunol.* 1989; 143: 1807-1814.
- 4) Hodkin P.D. et al., *J.Immunol.* 1991; 147: 3696-3706.
- 5) Snapper C.M. et al., *J.Immunol.* 1991; 147: 1163-1170.
- 6) Mossman T.R. et al., *J.Immunol.* 1986; 136: 2348-2355.

5. 総括

本研究においては、成熟B細胞の分化・成熟機構において主に以下のような新たな事実を見出した。(1) 末梢で再発現したRAGがV(D)J組み換え酵素として生理的に機能し新たな抗体可変部遺伝子を再構成し得る。(2) *In vivo*におけるRAGの再発現の調節においては、抗原レセプターからの刺激のみではなく、B細胞表面の補体レセプターからのシグナルが重要な役割を果たしている。(3) *In vivo*におけるポリクローナルIgEクラススイッチングの系である寄生虫感染の系においてもIgEへクラススイッチングする場合にB細胞の抗体可変部遺伝子がエディティングにより変化することにより新たな抗原特異性を獲得し得る。

従来、外来抗原に対する免疫応答の場である胚中心においては、クラススイッチや体細胞突然変異などの抗体産生調節機構が存在していることが知られていた。しかし、これらの現象は抗原と抗体の結合性においてはあくまで修飾的な役割を果たすのみであり、B細胞が胚中心に入る以前に保持していた抗原特異性は特殊な場合を除き劇的には変化しない。従って、すべての多様性は骨髄で作られ、末梢のリンパ組織では部分的な改変と選択のみが行われると考えられていた。

しかし、本研究の結果は、胚中心内でもB細胞は抗原特異性を大きく変化させることが出来ることを示しており、種々の免疫応答においてこのようなB細胞の分化過程が無視できないことが明らかとなった。さらに、アレルギー疾患の発症原因の一つであるアレルギー特異的なIgE抗体産生細胞の生成にも、この新規な分化機構が関係していることが強く示唆される結果が得られた。

今後は、アレルギー疾患の根治療法開発という観点ばかりでなく、抗原特異的な抗体産生応答の生成と選択という広い意味でもさらにこれらのことについて

て詳細な検討が行われる必要があると考えられる。