

平成 22 年 5 月 20 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20791180

研究課題名（和文）スギ花粉特異的長期生存型 B 細胞の形成機構および維持機構の解明

研究課題名（英文）The maintenance of the Japanese cedar specific IgE antibody secreting cells

研究代表者

稲嶺 絢子（INAMINE AYAKO）

千葉大学大学院医学研究院・特任研究員 (G-COE)

研究者番号：70466720

研究成果の概要（和文）：

IgE 抗体を介して病態が惹起される気管支喘息やアレルギー性鼻炎などの新しい治療戦略として抗 IgE 抗体療法が期待され、各臨床試験におけるその有効性についても高く評価されている。その一方で、アレルゲン感作後の抗原特異的 IgE 陽性細胞の分化経路や感作発症後の長期に及ぶ抗原特異的 IgE 抗体価の維持機構についての詳細は明らかになっていない。本研究において、これまでの長期生存型抗体産生細胞の維持に関する研究と IgE 産生細胞に関する研究成果を踏まえ、抗原免疫後に誘導される抗原特異的 IgE 産生細胞の分化経路および IgE 産生細胞の局在を明らかにし、長期生存型 IgE 産生細胞を直接抑制する新しい免疫療法の確立を目指した。

研究成果の概要（英文）：

Seasonal allergy (such as Japanese cedar pollinosis), the half-life of serum IgE is only about 12 hours, however, production of pollen specific IgE Ab has been persistent in the absent season of allergen. Thus, IgE+ PCs as memory play an important role in the progression of allergic inflammation. However, the establishment of IgE immunological memory is still poorly understood. In this study, we investigate the mechanism of IgE Ab production for a long period. Thus, we have demonstrated that Long-lived IgE+ PC is clinical interest as new target for immunotherapy in Allergic diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
20 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
21 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：鼻科学

1. 研究開始当初の背景

スギ花粉症は代表的な季節性の一型アレルギー疾患である。スギ花粉が抗原として認識されると体液性免疫応答により IgE が産生される。アレルギー反応は、この体液性免疫応答により産生された抗原特異的 IgE 抗体が血中や粘膜上のマスト細胞上に発現している Fcε レセプターを介して結合してマスト細胞に蓄積され感作を成立させる。また花粉症発症後は毎年花粉飛散時期において症状が現れるため、免疫記憶機構が関与しているのではないかと考えられる。そのため花粉症の発症のメカニズムを理解するためには記憶 B 細胞および長期生存型抗体産生細胞の形成・維持機構を理解する必要がある。

2. 研究の目的

スギ花粉症は IgE 抗体を介して誘導される季節性の I 型アレルギー疾患である。スギ花粉がアレルゲンとして体内で認識されると体液性免疫応答によりスギ花粉特異的 IgE 抗体が誘導される。このスギ花粉特異的 IgE 抗体は血中や粘膜上のマスト細胞や好塩基球に結合し、さらにその抗体上にスギ花粉が結合することで、アレルギー性鼻炎などの症状が誘発される。このような発症機序に深く関与する抗原特異的 IgE 抗体は血清中での半減期が 2-3 日と他のサブクラス抗体に比べても非常に短いにも関わらず、スギ花粉症患者では花粉飛散期以外の時期においても血清中にスギ花粉特異的 IgE 抗体価が維持されている。この長期に渡る特異抗体維持機構は、長期生存型抗体

産生 (Long-lived Plasma) 細胞が中心的な役割を担っていると考えられている。しかしながら、これらの細胞の分化経路についての詳細はまだ完全には明らかになっておらず、特に IgE クラスの Long-lived (LL-) Plasma 細胞については、その存在さえも不明である。アレルギー性鼻炎におけるアレルゲン特異的 IgE 抗体維持機構のメカニズムを明らかにするためには、まずは IgG クラスの LL-Plasma 細胞の形成・維持機構を明らかにする必要がある。つぎに、その機構を介した IgE クラスに特異的な LL-Plasma 細胞の形成・維持機構を解明する事ができれば、IgE をターゲットにしたアレルギー性鼻炎に対する新たな根治免疫療法が確立できると考えられる。

3. 研究の方法

平成 20 年度はスギ花粉症者を対象に花粉飛散期前、中および後におけるスギ花粉特異的 IgE 陽性 B 細胞の経時的変化を調べた。

平成 21 年度は遺伝子操作マウスで血清中に高い IgE 抗体価を有する IL-21 のレセプター欠損マウス (IL-21R-KO) を免疫して経時的に、骨髄中の IgE の Plasma 細胞や LL-Plasma 細胞について ELISPOT 法で解析した。

4. 研究成果

花粉症者の末梢血においてスギ花粉特異的 IgE 陽性 B 細胞は花粉飛散期前、中および後のいずれの点においても存在が認められ、さ

らに花粉飛散期後においてスギ花粉特異的 IgE 陽性B細胞数が著しく増加していることがわかった。

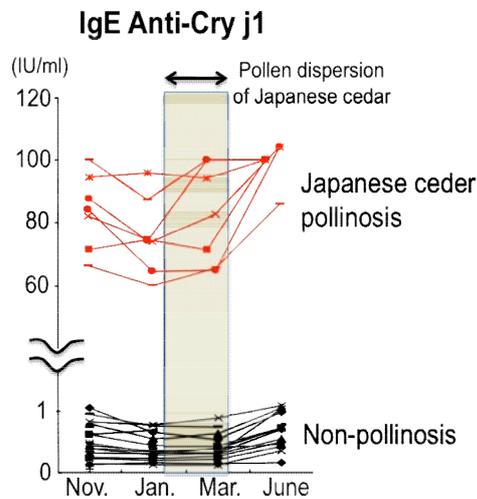


図 1. スギ花粉症患者におけるスギ花粉特異的 IgE 抗体価の変動

スギ花粉症患者では花粉飛散期以外の時期においても血清中に花粉特異的 IgE 抗体価が同程度に維持されている。

次に血清中に高い IgE 抗体価を有する IL-21R-K0 の野生型および IL-21R-K0 の血清中の抗原特異的 IgE 抗体価および骨髄中の IgE の Plasma 細胞数を解析した結果、IL-21R-K0 において抗原特異的 IgE 抗体価が免疫後早期の段階で野生型に比べ高い値を示したが、その後 IgE 抗体価の維持はみられなかった。また骨髄中の IgE の Plasma 細胞に関して、どちらのマウスにおいても検出できなかった。

しかし、予想に反して IL-21R-K0 マウスでは IgG1 の LL-Plasma 細胞も全く検出できなかった。この結果から、IL-21 が LL-Plasma 細胞の分化に重要であることが強く示唆されたため、IL-21 における LL-Plasma 細胞の産生機構および IgE の LL-Plasma 細胞の分化経路について詳細に解明している。

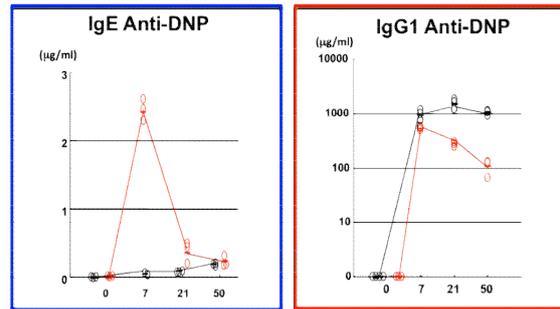


図 2. 野生型もしくは IL-21RKO マウスにアレルゲンである DNP-OVA と Alum アジュバントを用いて免疫し、免疫 80 日目までの血清中のアレルゲン特異的 IgE 抗体価を測定した。

この機構を介した IgE クラスに特異的な LL-Plasma 細胞の形成・維持機構を解明する事ができれば、IgE をターゲットにしたアレルギー性鼻炎に対する新たな根治免疫療法が確立できると考えられる。これまでの長期生存型抗体産生細胞の維持に関する研究と IgE 産生細胞に関する研究成果を踏まえ、抗原免疫後に誘導される抗原特異的 IgE 産生細胞の分化経路および IgE 産生細胞の局在を明らかにし、長期生存型 IgE 産生細胞を直接抑制する新しい免疫療法の確立を目指している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

Ayako Inamine 、The maintenance of the IgE antibody secreting cells, DRFZ seminar 招待講演、2010 年、1 月 13 日、ベルリン、ドイツ

Ayako Inamine, Akemi Sakamoto, Nobuya
Yoshida, Masashi Arima, Yoshitaka Okamoto
and Takeshi Tokuhisa, The maintenance of
the IgE antibody secreting cells、第 39
回日本免疫学会総会、口頭発表、2009 年、12
月 3 日、大阪

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲嶺 絢子 (INAMINE AYAKO)
千葉大学・大学院医学研究院・特任研究員
(G-COE)
研究者番号 : 70466720

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし