

氏名	木 庭 守
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 授 与 番 号	博甲第 836 号
学位授与の日付	平成2年 3 月 28 日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学 位 論 文 題 目	低親和性 IgE 受容体 (FcεRII) 陽性リンパ球の解析に関する研究
論 文 審 査 委 員	教授 田坂賢二 教授 篠田純男 教授 山本 格 教授 猪 貴義 教授 四方田 穆

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

マウスおよびヒトリンパ球における IgE の低親和性 Fc 受容体 (FcεRII) 陽性細胞のフローサイトメトリーによる解析方法を確立した。正常マウス, *Nippostrongylus brasiliensis* (Nb) 感染マウスおよび抗原免疫マウスの主に脾細胞を用い, 酸処理した細胞をビオチン化マウス IgE と PE-streptavidin を用いて染色し, フローサイトメーター (FACS) により解析した。正常マウスでは, FcεRII は成熟した IgM⁺ IgD⁺B 細胞に, T細胞非依存的に構成的に発現される。一方, Nb 感染や抗原刺激による IgE 抗体産生の誘導と相関して, B細胞 FcεRII の発現増強が誘導されるが, FcεRII⁺T 細胞の誘導は認められない。ヒトの末梢血リンパ球 (PBL) の FcεRII の発現は, FcεRII⁺RPMI8866 細胞を免疫源として作製したマウス monoclonal 抗 FcεRII 抗体を用いて FACS 解析した。IgE レベルが高値を示すアトピー患者では, B細胞の FcεRII 発現, B細胞からの IgE 結合因子 (IgE-BF) の遊離および血清中の IgE-BF が, 健常者と比較して有意に増加する。しかし, 健常者およびアトピー患者のいずれの PBL においても, FcεRII⁺T 細胞は検出されない。このような, マウスおよびアトピー患者における IgE 抗体産生に伴う B細胞 FcεRII の発現増強には, interleukin-4 による FcεRII の発現誘導と IgE によるその増強が関与する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

気管支喘息や花粉症に代表されるアトピー性疾患に関与する dominant な抗体は, IgE である。この IgE の受容体には, 高親和性受容体 (FcεRI) と低親和性受容体 (FcεRII) の2種類が知られている。前者は肥満細胞や塩基球に存在するのに対し, 後者はリンパ球, 好酸球などに存在する。本研究では, マウス及びヒトのリンパ球における FcεRII 陽性細胞

の測定方法の開発を先ず行い、この方法を駆使して FcεRII に関する多くの新知見を得ている。即ち、リンパ球を酸処理 (pH4.0) し、ビオチン化した IgE と phycoerythrin (PE)-streptavidin (ST) で染色した細胞の single-color FACS 解析および FITC-標識抗体で先ず染色して、その後上記の PE-ST 染色を行う two-color FACS 解析を行った。その結果、正常 BALB/c マウスでは FcεRII は成熟した IgM⁺IgD⁺B 細胞に発現され、Thy1, 2⁺ T 細胞には発現しないことを見出した。

また、この受容体が T 細胞を欠如した nude マウスの B 細胞でも認められることより、受容体発現には T 細胞の関与は必須ではないことを示した。BALB/c マウスに Nippostrongylus brasiliensis (Nb) を感染させると、血清の total IgE level の上昇と共に脾細胞の FcεRII⁺ 細胞数の著明な増大が認められた。この場合にも、受容体を発現したのは B220⁺ B 細胞のみであり、T 細胞には認められなかった。同様な現象は、BALB/c マウスを ovalbumin と alum を用いて免疫した場合にも認められた。抗原感作の場合、nude マウスや lower responder の SJL/J マウスでは、FcεRII⁺ 細胞は誘導されなかった。受容体の発現は IgE 抗体産生と密接に相関するが、IgG 抗体産生とは無関係であった。免疫抑制作用をもつ cyclophosphamide, predonisolone, suppressing factor of allergy などは、この受容体発現を抑制した。

ヒトのリンパ球における FcεRII receptor は、マウスよりも更に親和性が低く、その測定は非常に困難であり、定性的な範疇を出なかった。本研究では、ヒト FcεRII⁺ 細胞 (RPMI 8866細胞) を BALB/c マウスに免疫して、その動物の脾細胞をマウス myeloma cell と細胞融合させ、4 種の (2×IgG₁, IgG₂, IgM) monoclonal 抗 FcεRII 抗体の作成に成功している。

この monoclonal 抗体 (11/4; IgG₁) を用いてヒト末梢血リンパ球の FACS 解析を行い、健常者およびアトピー患者のいずれでも B 細胞のみに FcεRII が発現されており、T 細胞には発現しないことを証明した。また、その場合にも、アトピー患者の FcεRII⁺ 細胞の発現率は健常者よりも有意に高く、しかも血清 IgE の上昇と相関することが見出された。

以上の如く、薬学の新しい分野である免疫学の領域において、非常に高度で up-to-date な研究業績を挙げ、また、修士課程修了後12年の研究歴をもっており、これも併せて考慮し、薬学博士の学位に値するものと判断した。