

【目的】肺炎球菌やサルモネラ菌に対する液性免疫応答は主にT細胞非依存性2型(TI-2)応答であり、その感染防御に重要である。TI-2応答は莢膜多糖体のような多価抗原によるB細胞受容体(BCR)の高度な架橋により引き起こされるとされていたが、私たちが確立した*in vitro*のTI-2応答系により、TI-2抗原に加えてIL-1の共刺激が抗体産生に必要であることを見出した。また、TI-2応答において抗原刺激によりリン酸化されるPKC δ がBATFを介してAIDの発現、クラススイッチ組換え(CSR)、IgG産生を誘導することを明らかにした。しかし、AIDの十分な発現にはBATF以外の因子が関与することも分かった。AIDの発現およびCSRの誘導にはIL-1の共刺激が必要であったため、この共刺激シグナルの作用機序の解明を目的として研究を行った。

【方法】TI-2応答においてB細胞上のIL-1受容体やSTAT3が必要かどうかを検証するために、IL-1RAcP欠損マウスおよびB細胞特異的STAT3欠損マウス(CD19^{Cre/+}STAT3^{f/f})の解析を行った。また、それらの腹腔B細胞あるいは脾臓辺縁帯B細胞を、卵白アルブミン特異的BCRのみ有するHy10マウスあるいはB細胞を欠損する μ MTマウスに移入した後、NP-Ficollを腹腔あるいは静脈より免疫し、その後、経時的に採血してNP特異的IgMおよびIgGをELISA法により測定した。*In vitro*の実験系では、主にNP特異的BCRのみを発現する*B1-8-ki Igk*^{-/-}マウスの脾臓または腹腔のB細胞を用い、NP-Ficoll単独あるいはNP-Ficollに腹腔マクロファージやIL-1 α を追加して培養した後、シグナル伝達分子についてはウェスタンブロット法により解析し、抗体産生については上清中のIgM・IgGをELISAで測定し、B細胞の増殖・分化については予めCell Trace Violetで染色しておいたB細胞を培養後に各種抗体で染色しフローサイトメトリーで解析した。腹腔内あるいは培養後のマクロファージにおけるIL-1の産生についてはフローサイトメトリーにより調べた。

【結果】IL-1Rを構成するIL-1RAcPを欠損するマウスの腹腔B細胞を移入したマウスにNP-Ficollを腹腔免疫した結果、NP特異的IgMおよびIgGが産生されなかった。また、IL-1RAcP欠損辺縁帯B細胞を移入したマウスにNP-Ficollを経静脈的に免疫した場合はIgG産生のみ有意に低下した。以上より、B-1細胞あるいは辺縁帯B細胞がIL-1の刺激を受けることがそれぞれの*in vivo*でのTI-2応答に重要であることが分かった。また、TI-2応答において腹腔マクロファージがIL-1 α /IL-1 β の供給源であり、腹腔マクロファージを除去するとNP-Ficoll腹腔免疫による抗体産生が強く抑制された。さらに、TI-2抗原にIL-1を加えてB細胞を刺激するとSTAT3のチロシンリン酸化が選択的に誘導され、その阻害剤により形質細胞分化と抗体産生が抑制された。STAT3を欠損する腹腔B細胞あるいは辺縁帯B細胞はそれぞれ移入先のマウスにおいてNP-Ficoll免疫による抗体産生が障害されていた。以上の結果より、TI-2応答において腹腔B-1細胞のIgM・IgG産生と脾臓辺縁帯B細胞のIgG産生にはIL-1による共刺激とそれにより活性化されるSTAT3が必要であることが明らかになった。

T細胞非依存性抗原とIL-1によるクラススイッチと抗体産生の誘導

