

学位授与番号	甲第1564号
学位授与年月日	平成15年3月25日
氏名	齊藤 恵里子
学位論文題目	CD19-dependent B lymphocyte signaling thresholds influence skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse (CD19依存性B細胞のシグナル閾値はtight skin mouseにおける皮膚の線維化及び自己免疫に関与する)
論文審査委員	主査 教授 向田直史 副査 教授 中尾眞二 教授 須田貴司

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

CD19 ノックアウトマウスならびに CD19 を過剰に発現させたトランスジェニックマウス(TG)の解析から、CD19 を介するシグナル伝達機構が B リンパ球の反応性に深く関与していることが示唆されている。Tight skin (TSK) マウスは皮膚硬化と疾患特異的な自己抗体の出現を特徴とする全身性強皮症(SSc)の動物モデルである。SSc 患者および TSK マウスにおける線維化、自己免疫の発症機序は未だ不明である。B 細胞上における CD19 の発現が SSc 患者由来 B 細胞上で増加していることを認めたことから、今回 TSK マウスの B リンパ球内の CD19 依存性の細胞内シグナル伝達経路を検討した。

TSK マウス由来 B 細胞では CD19 のチロシンリン酸化および CD19 の下流の主要なシグナル伝達分子である Vav のリン酸化が、野生型マウス由来 B 細胞に比べ亢進していた。さらに TSK マウス B 細胞では CD19 刺激によって細胞内カルシウム濃度が過剰に上昇した。さらに、TSK マウスでは CD19TG マウスを始め様々な自己免疫マウスで観察される B 細胞表面の IgM 発現の減少を認めるとともに、血清免疫グロブリン濃度の上昇と SSc に特異的な自己抗体である抗トポイソメラーゼ I 抗体を含めた様々な自己抗体の産生を認めた。したがって、TSK マウス由来の B 細胞では CD19 を介するシグナルが亢進し、自己抗体が産生されている可能性が示唆された。

CD19 ノックアウトマウスと TSK マウスと交配して得られた CD19 欠損 TSK マウスでは、B 細胞表面の IgM の発現が増加し、高 $\gamma$ グロブリン血症と自己抗体の産生が完全に抑制された。TSK マウスで認められた皮膚の線維化は CD19 欠損 TSK マウスでは著明に減弱していた。線維芽細胞からのコラーゲン産生を誘導し SSc の線維化への関与が示唆されている IL-6 の産生能は、TSK B 細胞では亢進していたが、CD19TSK マウスでは野生型マウスと同程度であった。

以上の結果から、TSK マウスでは CD19 依存性シグナルの亢進による慢性的な B 細胞の活性化がみられ、これが自己免疫や IL-6 の産生亢進を介した皮膚硬化を誘導している可能性が示された。

本研究は SSc のモデルマウスでの B リンパ球のシグナル伝達機構の異常を解析した論文であり、皮膚科学のみならず臨床免疫学の進歩に寄与する労作であり、学位に値すると評価された。