

Anti-pan MHC class I mAb prevents food-induced allergic enteritis, depending on its capacity to induce cell death on activated lymphocytes

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2021-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 颯川, 博芸 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002632

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2363 号

Anti-pan MHC class I mAb prevents food-induced allergic enteritis, depending on its capacity to induce cell death on activated lymphocytes

抗汎 MHC Class I モノクローナル抗体は活性化リンパ球に細胞死をもたらすことで食物アレルギー性腸炎を予防する

穎川 博芸 (えがわ ひろき)

博士 (医学)

論文内容の要旨

食物アレルギーで活性化された T リンパ球は食物アレルギー性腸炎の発症に欠かせないとされている。しかし、活性化 T リンパ球とアレルギー性腸炎との因果関係はまだ完全には解明されていない。本研究で、我々は活性化 T リンパ球を死滅させる抗体による活性化 T リンパ球の欠失が食物アレルギーの発症を抑制するかを、食物アレルギーモデルマウスを用いて検討した。そのために R23-3 マウス (VDJ 組換えができずに分化が阻害され、成熟した T 細胞や B 細胞が存在しない組換え活性化遺伝子 (RAG)-2 欠損マウスに卵白アルブミン特異的 T 細胞抗原レセプター遺伝子 (OVA23-3) を遺伝子導入したマウス) 8 週齢♂に標準食または Egg White 食 (オボアルブミンを主成分とする卵白タンパク質で作られた食餌、以下 EW 食) を 10 日間与え、さらにラット抗マウス汎 MHC class I モノクローナル抗体 (RE2 mAb) 投与群、非投与群に分けて解析し、病理学的な所見等を比較した。また、R23-3 マウスの脾臓を使い、T 細胞に対する抗体の *in vitro* での効果を調べ以下の結果を得た。

1) 普通食投与群では RE2 抗体投与の有無に関わらず体重の増加を認めたが、EW 食投与群では RE2 抗体投与の有無に関わらず 10 日間に渡り顕著な体重減少を認めた。

2) 実験 10 日に解剖し小腸組織を HE 染色にて観察し、EW 食 RE2 抗体非投与群では炎症性細胞の浸潤を認め、慢性炎症の結果として杯細胞の増加を認めた。これに対し EW 食 RE2 抗体投与群では粘膜層および粘膜下層において炎症性細胞浸潤の優位な減少と杯細胞増加の低減を認めた。

3) 実験 10 日の血清を比較したところ EW 食群で普通食群に比して IL-4 値の増加を認め RE2 抗体投与で増加の低減を認めた。

4) 実験 10 日に脾臓、腸間膜リンパ節のリンパ球を採取し、EW 食単独投与群の脾臓と腸間膜リンパ節を解析したところ普通食に比べ著明に CD4T 細胞が減少していた。これは *in vivo* での Activation Induced Cell Death によるものと考えられた。また EW 食投与群で RE2 抗体投与群は RE2 抗体非投与群に比べ活性化マーカー CD69+CD4T 細胞が約半分に減少していた。

5) 実験 10 日の EW 投与、RE2 抗体非投与群の脾臓細胞を *in vitro* でさらに 1 日 EW で刺激した後、RE2 抗体を投与し走査型電顕で観察したところ、脾臓の細胞表面に一般の抗体・補体の開ける穴の直径より 100 倍の大きさの穴が開いて傷害されていた。

以上により、EW 投与による食物アレルギー動物モデルにおいて、抗汎 MHC class I 抗体である RE2 抗体投与により体重減少は抑えられなかった一方、病理学的、血清学的に発症は顕著に抑えられた。食物アレルギーの発症が病理学的に抑制されたことから、RE2 抗体はアレルギー性腸炎の治療薬になる可能性を認めた。また食物アレルギーの発症には T 細胞の活性化が不可欠であることが示唆された。