

33.実験的自己免疫性ぶどう膜炎発症における Delta-like ligand 4 の関与

石田わか¹⁾、福田憲¹⁾、楮佐古美奈¹⁾、坂本修士²⁾、八木田秀雄³⁾、福島敦樹¹⁾

¹⁾高知大学医学部眼科学教室、²⁾高知大学総合研究センター、³⁾順天堂大学医学部免疫学教室

研究の背景と目的

Notch シグナルは細胞の運命決定やリンパ球分化に影響を与える。Notch 受容体へのシグナルは隣接する細胞からのリガンド刺激により伝達される。実験的自己免疫性ぶどう膜炎(EAU)は T リンパ球が発症の鍵を握るため、Notch シグナルがその発症に関与する可能性がある。そこで、本研究では、Notch リガンドの一つである Delta-like ligand 4(Dll-4)が EAU 発症にどのように関与するかを解析した。

方法

B10.RIII マウスに interphotoreceptor retinoid binding protein (IRBP)ペプチドを抗原とし、能動免疫法で EAU を誘導した。Dll-1 あるいは Dll-4 に対する抗体 (200 μ g/注射) を免疫日より隔日、合計 7 回腹腔内投与した。対照として正常ハムスターIgG (200 μ g/注射) を投与した。免疫後 14 日目に眼球、脾臓を採取した。眼球は EAU 組織スコア、ならびに定量的 RT-PCR 法によりサイトカイン発現レベルを評価、脾臓は脾細胞の IRBP ペプチド特異的細胞増殖反応に用いた。

結果

EAU の平均組織スコアは対照群では 2.61、抗 Dll-1 抗体投与群では 1.56、抗 Dll-4 抗体投与群では 0.44 であり、対照群と抗 Dll-4 抗体投与群で有意差を認めた。対照群と比較し、抗 Dll-4 抗体投与により眼内で IFN- γ 、IL-12p35 ならびに IL-17A の mRNA 発現レベルが有意に抑制された。同様に、対照群と比較し、抗 Dll-4 抗体投与により脾細胞の IRBP ペプチド特異的細胞増殖反応が有意に抑制された。

結論

Dll-4 を介するシグナルは抗原特異的 T 細胞の活性化に重要であり、EAU 発症に重要な役割を果たす。