



Induction of plasmablasts by follicular helper T cell-CXCL13 axis upon occurrence of herpes zoster

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-05-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 福地, 健祐 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003550

博士（医学）福地 健祐

論文題目

Induction of plasmablasts by follicular helper T cell-CXCL13 axis upon occurrence of herpes zoster

（帯状疱疹発症時における濾胞性ヘルパーT細胞－CXCL13軸による plasmablast の誘導）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

帯状疱疹は、水痘帯状疱疹ウイルス（varicella zoster virus: VZV）の再活性化により発症する。VZV 再活性化における抗体の産生メカニズムや役割は未だ不明の点が多い。Plasmablast は抗体産生性の B 細胞であり、ウイルス感染の初期やワクチン接種に際して誘導される。感染を繰り返すことでウイルス特異的免疫グロブリン G (immunoglobulin G: IgG) を産生する plasmablast が生成することが観察されている。その分化には、濾胞性ヘルパーT (follicular helper T: Tfh) 細胞が必要とされ、Tfh 細胞はケモカイン CXCL13 によってリンパ節内へと遊走し、胚中心を形成する。これまでに、VZV ワクチン接種後に、Tfh 細胞の応答が誘導され、plasmablast が増加し、抗原特異的抗体価が上昇することが報告されている。また他のウイルスではあるが、HIV 特異的抗体価が CXCL13 値と相関することも観察されている。しかし、帯状疱疹患者ではこれらの変動の詳細は明らかになっていない。

そこで本研究では帯状疱疹患者における plasmablast や Tfh 細胞の変動を調べ、VZV 特異的抗体価や血中 CXCL13 値との相関を示すことで、Tfh 細胞－CXCL13 軸と plasmablast 誘導との関わりを研究した。

〔材料ならびに方法〕

帯状疱疹患者 45 名（平均 69.5 歳）と健常者 10 名（平均 44.6 歳）を対象とした。発症からの日数で臨床経過を 3 つの病期に分け、1 日目～7 日目を onset phase、8 日目～15 日目を acute phase、22 日目以降を recovery phase とした。各病期に帯状疱疹患者から末梢血を採取し、そこから末梢血単核球と血漿を分離し回収した。末梢血単核球はフローサイトメトリー解析に、血漿は VZV 特異的抗体価やサイトカイン、ケモカイン濃度の測定にそれぞれ供した。Plasmablast は CD19⁺ CD20⁻ CD27^{hi} または CD19⁺ CD20⁻ CD38^{hi} として同定した。その割合は CD19⁺ B 細胞中の%で表現した。Tfh 細胞は末梢血中の circulating Tfh (cTfh) 細胞を測定した。得られた結果は Prism7 を用いて統計解析した。研究に際しては、浜松医科大学医の倫理委員会と聖隷富士病院倫理委員会から承認を受け、研究対象者からインフォームドコンセントを得た。

〔結果〕

各病期における末梢血 plasmablast の数を測定し、健常対照群と比較した。その割合は onset phase で有意に高く、その後漸減した。VZV 特異的 IgG 値は acute phase 以降有意に上昇した。Plasmablast 割合は onset phase において VZV 特異的 IgG 値と正の相関を示した。すなわち、VZV の再活性化が B 細胞を plasmablast へ迅速に分化誘導し、分化した plasmablast が VZV 特異的 IgG を産生することを裏付けた。Plasmablast の割合や VZV 特異的 IgG 抗体価を、汎発疹の有無や帯状疱疹後神経痛の有無で比較したが、有意差はなかった。このことは液性免疫のみならず細胞性免疫が帯状疱疹の臨床転機を制御していることを窺わせた。

本研究で注目した Tfh 細胞についての結果では、活性化 cTfh 細胞と plasmablast の割合は onset phase で有意に相関し、さらに onset phase の活性化 cTfh 細胞割合は recovery phase の VZV 特異的 IgG 値とも相関を示した。以上から、cTfh 細胞は plasmablast の分化に寄与し、VZV 特異的 IgG の長期産生を促すことを示唆した。

Tfh 細胞をリンパ節へ誘導するケモカインである CXCL13 の血中濃度は、onset phase で最も高く、その後減少する傾向があった。加えて onset phase で CXCL13 値と plasmablast 割合の間に正の相関があり、CXCL13 と plasmablast の連携が VZV 特異的 IgG の産生に関与している可能性を示した。

さらに、帯状疱疹患者 1 名から連日採血を行い、plasmablast 割合、cTfh 細胞割合、VZV 特異的 IgG 値、CXCL13 値、そして IL-21 値の変動を観察したところ、cTfh、CXCL13、plasmablast、VZV 特異的 IgG の順でピークに達した。この結果は cTfh 細胞—CXCL13 軸が、VZV 特異的 IgG 産生性 plasmablast の分化誘導に関わっていることを支持した。

〔考察〕

VZV の再活性化に伴い、Tfh 細胞は胚中心において B 細胞を plasmablast に分化させる。申請者は胚中心の Tfh 細胞の代わりに、同様に B 細胞を形質細胞に分化する能力を有する cTfh 細胞を測定した。その結果、cTfh 細胞割合と plasmablast 割合は相関し、cTfh 細胞が帯状疱疹において VZV 特異的 plasmablast の誘導に関与することを示唆した。再発性ウイルス感染症では 6～8 日後に末梢血中の plasmablast が検出され、その大部分は IgG を産生するとされる。申請者の結果でも plasmablast 割合が発症 7 日以内に最も高くなり、次に VZV 特異的 IgG が産生され、その 2 者が相関することを示した。

ウイルス感染症やワクチン接種後に血中の CXCL13 濃度が上昇し、中和抗体価や Tfh 細胞と相関することが報告されている。本研究でも血中の CXCL13 濃度が帯状疱疹発症時に上昇する傾向を示し、plasmablast 割合と相関した。

〔結論〕

本研究は帯状疱疹患者の VZV 特異的 IgG 産生において、plasmablast が重要であ

ることを初めて示した。cTfh 細胞—CXCL13 軸の変動により、再発性ウイルス感染症における体液性免疫を評価しうることも示唆した。今後、ウイルス特異的 Tfh 細胞と plasmablast を関連付けて検討することで、VZV 再活性化のメカニズムをより明らかにし、VZV に対する効率的なワクチン接種のメカニズムを研究する重要な観点を提供した。