

□文献紹介□

免疫グロブリン大量療法による新たな TH2 経路を介した抗炎症作用について

免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin: IVIG) は多くの自己免疫疾患の治療に使用されているが、その作用機序は明らかではなかった。シアル修飾型の Fc 領域 (sFc) を有する IgG が、SIGN-R1 を発現する骨髄由来細胞に作用することで抗炎症作用がもたらされることは報告されてきたが、この論文で著者らは SIGN-R1 のヒトオルソログである DC-SIGN を発現させたトランスジェニックマウスを作成し、SIGN-R1 欠損マウスと交配させ、SIGN-R1 を DC-SIGN で置換したマウスを作成した。このマウスに K/BxN 血清を移入させて、関節炎を発症させたところ、IVIG で病態は改善し、ヒト DC-SIGN がマウス SIGN-R1 を機能的に補完できること、ヒトにおいて DC-SIGN が IVIG の効果の発現に必要であることが示された。FcγRIIB 欠損マウスでは IVIG が無効だったことから、FcγRIIB の重要性が明らかとなり、Th2 サイトカインである IL-4 およびその受容体や STAT6 を欠損したマウスにおいて、IVIG で病勢の改善が認められなかったことから、IL-4 シグナルも必須であることが示された。さらに IL-4ic を介した抗

炎症作用が、FcγRIIB 欠損マウスで認められなかったことから、FcγRIIB が不可欠であることが確認された。

また、IL-33 刺激を加えた好塩基球をマウスに移植することで、抗炎症作用がもたらされることから、IVIG が直接 IL-4 の上昇をもたらすのではなく、IL-33 を介して IL-4 の発現を誘導すること、好塩基球が重要な役割を果たしていることが考えられた。

これらの結果から IVIG の作用機序として sFc が DC-SIGN (ヒト)/SIGN-R1 (マウス) 陽性細胞に結合して、IL-33 の産生を促進し、好塩基球からの IL-4 産生が誘導されることで、単球・マクロファージの FcγRIIB の発現が増加して、活性化が抑えられ、抗炎症作用を発揮するという機構が考えられた。

Anthony RM, et al: Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel T(H)2 pathway. *Nature* **475**: 110-113, 2011

(慶應義塾大学 土井亜希子)