

**【目的】** これまでに膜型 IgE から BLNK と CD19 を介した自発的シグナルが胚中心 B 細胞の形質細胞への分化と死を誘導すること、そのシグナル経路の異常が IgE 型胚中心 B 細胞の増殖維持とその長期生存プラズマ細胞および記憶 B 細胞への分化に至り、長期高 IgE 血症に至ることをマウスの系で見出した。この一連の過程の分子機構の全容を解明し、それらがヒトアレルギー病の成因である可能性を探る目的で研究を進めた。

**【方法】** ナイーブ B 細胞を独自のフィーダー細胞上で IL-4 を加えて培養することによって、IgG1 および IgE にクラススイッチした胚中心 B 細胞 (iGB 細胞) を著しく増殖させる系 (iGB 細胞培養系) を用いた。この系で、内在性 IgH 遺伝子を除去した上で IgE を強制発現させたり、種々の遺伝子を導入して強制発現やノックダウンを行い、その結果をウェスタンブロット法やフローサイトメトリーにより解析した。また、アレルギー罹患者の末梢血 B 細胞を iGB 細胞培養系で IL-21 を加えて培養し、その中から膜型 IgE 陽性 iGB 細胞を独自の方法で選択的に増殖させ、その細胞と、コントロールとしての非 B 細胞白血球のエクソーム解析を行い、膜型 IgE 陽性 B 細胞に特異的な遺伝子変異を体細胞変異として抽出した。

**【結果】** 転写因子 STAT3 が BLNK および CD19 を介した自発的膜型 IgE シグナルにより活性化すること、その活性化 STAT3 が *in vitro* で胚中心 B 細胞から形質細胞への分化を誘導し、*in vivo* では IgE 陽性胚中心 B 細胞の増殖維持を抑制することを見出した。また、アレルギー罹患者の IgE 陽性記憶 B 細胞に存在する種々の体細胞変異遺伝子を見出した。

IgE 型胚中心 B 細胞の排除を促す膜型 IgE シグナル経路

