

横浜市特定研究事業報告書

脳・神経系の老化に関する総合的研究

平成 10 年度

横浜市立大学医学部

岸田 令次

小阪 憲司

マウス Schwann 細胞の MHC およびその関連遺伝子発現の解析

露木良治^{*}, 藤巻春香^{*}, 樋川直司^{***}, 永田 年^{*}, 佐藤秀光^{*}, 藤田浄秀^{**}, 南 陸彦^{*}(横浜市立大学医学部寄生虫学講座*)
(横浜市立大学医学部口腔外科学講座**)
(横浜市立大学医学部生理学第 1 講座***)

緒言

MHC クラス I は神経系を除くほとんどの体細胞上に発現しており、免疫系による非自己排除機構において重要な役割を果たしている¹⁾。Schwann 細胞は、MHC 分子を介する抗原提示や種々のサイトカイン産生能により、末梢神経の免疫系において重要な役割を果たしている²⁾。さらに Schwann 細胞は末梢神経系における自己免疫疾患の発症に関与している可能性も示されている。しかし、マウス Schwann 細胞の抗原提示能についての報告は少ない。今回我々は、マウス Schwann 細胞の MHC およびその関連遺伝子である TAP および LMP 分子の発現を検討した。

材料と方法

4-12 週齢 BALB/c マウスから坐骨神経を採取し、コラーゲナーゼ、トリプシン処理を行い培養した。採取後 10 日間培養し、その間、線維芽細胞との接着性の違いから Schwann 細胞を単離した³⁾。得られた Schwann 細胞を *in vitro* において未刺激、あるいは 100 unit/ml の IFN- γ を加え、48 時間培養した。同様に、500 unit/ml の TNF- α を加えて 48 時間の培養も行った。これら Schwann 細胞表面の MHC クラス I、II 分子の発現について蛍光抗体法を用いて解析した。さらに MHC クラス I 関連遺伝子およびクラス II 遺伝子の発現について RT-PCR 法により解析した⁴⁾。

採取直後の Schwann 細胞と Fibroblast が混在する状態での MHC 分子の発現についても蛍光抗体法によって解析した。

結果

1) 細胞表面上の MHC 分子の発現

単離後 10 日間培養した Schwann 細胞を IFN- γ で刺激すると細胞表面上に MHC クラス I 分子の発現が認められた (Fig. 1a, 1b)。IFN- γ 未処理では MHC クラス I 抗原の発現はみられなかった (Fig. 1c, 1d)。TNF- α の刺激では MHC クラス I 抗原の発現が見られなかった。MHC クラス II 分子の発現は、IFN- γ あるいは TNF- α の刺激では認められなかった。

採取直後の状態で MHC 分子発現の検索を行ったが、MHC クラス I、II 分子ともに発現は認められなかった。

2) MHC クラス I 関連遺伝子の発現

IFN- γ 未刺激のマウス Schwann 細胞において、弱い MHC クラス I の mRNA が検出された。TAP-1、LMP-2、 β 2-microglobulin の mRNA は検出されなかった (Fig. 2)。IFN- γ の刺激によってマウス Schwann 細胞における MHC クラス I の発現が増強し、TAP-1、LMP-2、 β 2-microglobulin の発現も認められた。MHC クラス II の発現は、IFN- γ 未刺激および刺激後も認められなかった (Fig. 2)。

考察

MHC クラス I 分子は、神経系を除くほぼすべての体細胞上に発現し、内因性の抗原提示機構において重要な役割を果たしている¹⁾。MHC クラス I 分子の発現には、TAP、 β 2-microglobulin といった抗原提示機構が関与している。

ヒトあるいはラット Schwann 細胞は、通常、MHC クラス I を弱く発現し、MHC クラス II を発現していない⁵⁾が、自己免疫疾患といった病態下や *in vitro* において IFN- γ の刺激や活性化 T 細胞と共に培養することによって、MHC クラス I の発現が増加し、MHC クラス II を発現しうることが報告されている⁶⁾。また、ラット Schwann 細胞は、MHC クラス II を発現し CD4(+) T 細胞に対して抗原提示を行うことが報告されている⁷⁾。しかし今回の結果では、マウス Schwann 細胞を IFN- γ で刺激しても MHC クラス II の発現はみられなかった。

マウス Schwann 細胞は、通常、MHC クラス I 分子の発現は弱い⁸⁾が、48 時間の IFN- γ の刺激により強く発現する。これは MHC クラス I α 鎖遺伝子の転写は行われているにもかかわらず、TAP、LMP、 β 2-microglobulin の各遺伝子の転写が行われないことによる。しかし、ウイルス感染等^{8,9)}の刺激によってこれらの遺伝子が発現し、内因性の抗原提示機構を介して MHC クラス I 抗原が発現し、CD8(+) T 細胞へ抗原提示がなされる可能性が示唆された。

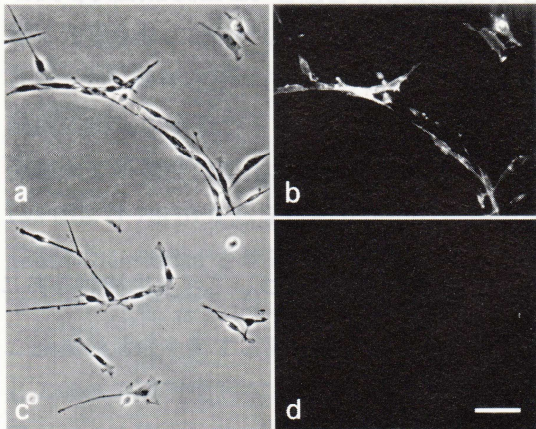


Fig.1. Induction of MHC class I molecules on adult mouse Schwann cell following IFN- γ treatment. Phase contrast (a,c) and corresponding immunofluorescence (b,d) photomicrographs are shown. Bar = 100 μ m.

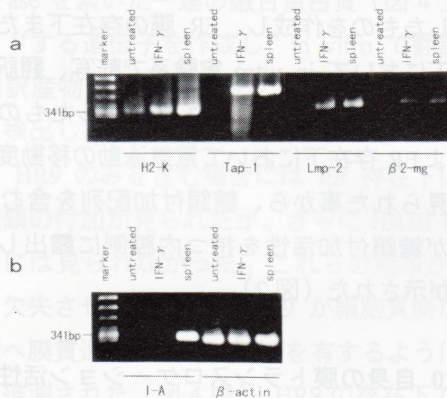


Fig.2. Effect of IFN- γ on genes of MHC class I-mediated antigen presentation machinery and also, of MHC class II molecules in adult mouse Schwann cells.

文献

- 1)York IA and Rock KL:Antigen processing and presentation by the class I major histocompatibility complex. *Annu Rev Immunol*, 14:369-396, 1996.
- 2)Armati PJ and Pollard JD:Immunology of the Schwann cell. *Baillieres Clin Neurol*, 5(1):47-64, 1996.
- 3)Zhang BT, Hikawa N, et al:Mitogen induced proliferation of isolated adult mouse Schwann cells. *J Neurosci Res*, 41:648-654, 1995.
- 4)Fujimaki H, Hikawa N, et al:IFN- γ induces expression of MHC class I molecules in adult mouse

dorsal root ganglion neurones. *NeuroReport*, 7:2951-2955, 1996.

- 5)Armati PJ, Pollard JD, et al:Rat and human Schwann cells in vitro can synthesize and express MHC molecules. *Muscle-Nerve*, 13(2):106-116, 1990.
- 6)Kingston AE, Bergsteinsdottir K, et al:Schwann cells co-cultured with stimulated T cells and antigen express major histocompatibility complex (MHC) class II determinants without interferon- γ pretreatment. *Eur J Immunol*, 19:177-183, 1989.
- 7)Argall KG, Armati PJ, et al: Interactions between CD4+ T cells and rat Schwann cells in vitro. i. Antigen presentation by Lewis rat Schwann cells to P2-specific CD4+ T-cell lines. *J Neuroimmunol*, 40(1):1-18, 1992.
- 8)Argall KG, Armati PJ, et al:The effects of West Nile virus on MHC class I and II molecule expression by Lewis rat Schwann cells in vitro. *J Neuroimmunol*, 35:273-284, 1991.
- 9)Swift TR:Peripheral nerve involvement in Leprosy: quantitative histologic aspects. *Acta neuropath*, 29:1-8, 1974.