

相馬 実穂 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

自己免疫疾患モデルマウスにおける腹腔 B1a 細胞から IgG 自己抗体産生形質細胞への分化

(Differentiation of IgG autoantibody-producing plasma cells
from peritoneal B1a cells in autoimmune model mice)

自己免疫疾患では高親和性 IgG 自己抗体が産生され、多様な病態を引き起こす。腹腔 B1a 細胞は IgM クラスの自己抗原に反応する抗体を産生すること、自己免疫疾患モデルマウスで異常増殖することなどから、高親和性 IgG 自己抗体産生細胞の前駆細胞として考えられている。この腹腔 B1a 細胞からどの様にして IgG クラスの自己抗体産生細胞へと分化するかの機構については明らかにされていない。本研究は、*in vitro* germinal center (iGB) 培養法を用いて B1a 細胞がクラススイッチを起こし、IgG 自己抗体産生細胞へと分化する分子機構を明らかにすることを目的に行われた。

B 細胞を IL-4/IL-21 存在下で CD40L, BAFF を発現するフィーダー(40LB)細胞上で長期培養する iGB 培養により、胚中心様 B 細胞への分化、IgG1 へのクラススイッチ、形質細胞への分化を誘導する事ができる。C57/BL6 マウス、BWF1 マウス(自己免疫疾患モデルマウス)、G5PR 過剰発現マウスより B1a 細胞、B1b 細胞、B2 細胞を分離し、iGB 培養系により胚中心 B 細胞及び形質細胞への分化を誘導した。胚中心 B 細胞及び形質細胞への分化は、表面マーカー及び RT-PCR による特異的遺伝子の発現により確認し、自己抗体(抗 dsDNA 抗体)産生は、ELISA 法により測定した。また、JNK 阻害剤(SP600125)を iGB 培養に加えることで、形質細胞分化における JNK の役割を検討した。更に、iGB 培養後の B 細胞を CFSE でラベルし、マウスに移植することで、*in vivo* における形質細胞への分化を確認した。その結果、腹腔 B1a 細胞は、iGB 培養により胚中心 B 細胞へ分化し、IgG1 へのクラススイッチと形質細胞への分化が認められた。BWF1 マウスの B1a 細胞は、B2 細胞に比して有意に多い抗 dsDNA 抗体を産生していた。G5PR 過剰発現マウス B1a 細胞及び JNK 阻害剤処理 B1a 細胞からの形質細胞分化と抗 dsDNA 抗体産生は促進されていたことから、B1a 細胞からの自己抗体産生細胞への分化は JNK 活性に依存することが示唆された。また、iGB 培養後の B1a 細胞が *in vivo* で IgG1 陽性細胞及び形質細胞に分化することが示された。本研究により、B1a 細胞は *in vitro* において IgG1 クラス自己抗体産生細胞に分化することが明らかとなった。

審査では、1) NF- κ B 下流の遺伝子の動態、2) JNK 阻害剤投与時に JNK にリン酸化はみているか、3) B 細胞分化における酸素濃度の影響、4) ヒトの膠原病における B1a, B1b, B2 細胞の動態、5) B1a 細胞はフィーダー無しで増殖・分化するのか、6) iGB 培養における B1a 細胞と B2 細胞の増殖能の違い、7) iGB 培養において JNK 活性の違いによる B1a 細胞の増殖能の違い、などについての質疑応答がなされ、申請者からは概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、B1a 細胞が IgG1 クラス自己抗体産生細胞に分化しうることを明らかにした点で意義の高い研究である。今後の自己免疫疾患の病態解析と新規治療薬開発の基盤となる研究であり、学位授与に値する優れた研究として評価された。

審査委員長 エイズ学Ⅲ担当教授

岡田 誠 監