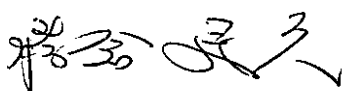

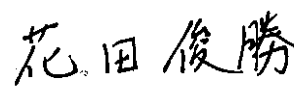

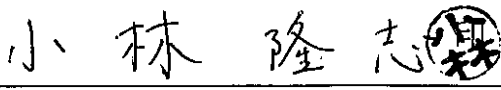



学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第587号	氏名	鳥越雅隆
審査委員会委員		主査氏名	藤倉 久美子 (藤倉印)
		副査氏名	花田 俊勝 (花田印)
		副査氏名	小林 隆志 (小林印)
<p>論文題目 Metabolic reprogramming commits differentiation of human CD27⁺IgD⁺ B Cells to plasmablasts or CD27⁻IgD⁻ cells (細胞内代謝のリプログラミングは、ヒト CD27⁺IgD⁺ B 細胞のプラズマブラストや CD27⁻IgD⁻ 細胞への分化に寄与する)</p> <p>論文掲載雑誌名 The Journal of Immunology</p> <p>論文要旨 【目的】近年、免疫細胞の機能や分化と細胞内代謝の密接な関連が報告されているが、この点に関して B 細胞の研究はほとんど行われていない。今回申請者らは B 細胞の細胞内代謝が、その免疫応答をどのように制御しているかを <i>in vitro</i> の実験で検証した。また B 細胞の細胞内代謝と SLE の病態との関連性についても患者検体を用いて解析した。 【方法】健常人末梢血から CD19⁺ B 細胞を分離し、更に同細胞を naïve、unswitched メモリー (UnS)、class-switched メモリー (CS) の 3 つの B 細胞サブセットへ分離した。各サブセットを、CpG (TLR9 リガンド) や IFN-α で刺激し、抗体産生細胞であるプラズマブラスト (PB) への分化や抗体産生能などを評価した。そして、これらの B 細胞応答と細胞内代謝機構 (mTORC1、解糖系、AMPK) との関連を検証した。更に、健常人と SLE 患者の末梢血 CD19⁺ B 細胞における mTORC1 活性化を評価し、各臨床パラメーターとの相関も解析した。 【結果】CpG または CpG+IFN-α の刺激により UnS と CS B 細胞は効率的に PB へ分化し、大量の抗体を産生した。UnS B 細胞は PB に加え、CD27-IgD⁻ B 細胞という特徴的な集団への高い分化能も示したことより、細胞内代謝と B 細胞分化の関連を検証するのに、UnS B 細胞は最適なサブセットと考えられた。CpG+IFN-α 刺激は、UnS B 細胞の mTORC1 活性と解糖系を亢進させ、またこれらの代謝機構を rapamycin (mTORC1 阻害薬) や 2-deoxy-glucose (解糖系阻害薬) で阻害した結果、PB 分化や抗体産生は著しく抑制された。AMPK 促進薬 (metformin、AICAR) は mTORC1 活性および PB 分化を抑制し、一方で CD27-IgD⁻ B 細胞の割合を増加させた。更に、SLE 患者の末梢血 B 細胞の mTORC1 活性を解析した結果、健常人と比べて活性の亢進が認められ、また mTORC1 の活性度は末梢血 PB の割合や疾患活動性と正の相関を示した。 【考察・結語】mTORC1 や解糖系は、B 細胞の PB 分化や抗体産生に重要であり、一方で AMPK は CD27-IgD⁻ B 細胞への分化に関与することが明らかとなった。In vitro の実験や SLE 患者の B 細胞解析の結果から、mTORC1 の異常な活性化が自己抗体産生を促進し、SLE の病態増悪を助長している可能性が示唆された。従って、B 細胞の mTORC1 や解糖系といった細胞内代謝機構は SLE での新規治療標的になりうると考えられた。 以上の発表内容を審査員で合議し、本論文は学位論文に値すると判断した。</p>			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 課・論	第587号	氏名	鳥越雅隆
審査委員会委員	主査氏名	 	
	副査氏名	 	
	副査氏名	 	
<p>学位申請者は本論文の公開審査を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) B細胞とはどのように定義されているのか 2) Rapamycin, 2-DG, AMPK 促進薬の濃度はどうやって決めたのか 3) CD19⁺ B細胞は、ヒューマンでは3つの分画に分けることができるが、マウスでも同様に分けることが可能か 4) AMPK 促進薬は Metformin, AICAR 以外にないのか 5) SLE 患者の血液中の plasmablast の割合が増えているが、血中の dsDNA 濃度は上昇しているのか 6) CD27⁻IgD⁻ (double negative; DN) B細胞は、IgG 型や IgA 型にクラススイッチをしているのか 7) DN B細胞は、SLE の活動性と相関するのか 8) CpG 以外の TLR リガンドや CD40 リガンドでも同様の B細胞分化が誘導されるのか 9) TLR9 シグナルに抗原受容体シグナルが加わると B細胞分化はどう変化するのか 10) IFN-α は、培養系で DN B細胞を抑制するのに対し個体レベルで SLE の病態を増悪させるのは相反するのではないか 11) CpG での TLR9 刺激による plasmablast (PB) の誘導は IFN-α によりさらに増強するが、どのような分子メカニズムなのか。IFN-α が TLR9 の細胞内シグナルを増強するのか 12) 解糖系の活性化が PB の分化を促進するが、解糖系に関与する代謝産物か何かは促進因子となるのか 13) CD27⁺IgD⁺ (Unswitched memory) B細胞から誘導された PB と DN B細胞は、各々サイトカイン産生についてどのような特徴があるのか。 14) DN B細胞は抗原提示機能を持つことが予想されるが、T細胞との共培養実験等で確認したか 15) 解糖系によるグルコースの利用が SLE の病態にも関与していることが示唆されたが、実際の臨床で糖代謝異常と SLE の発症あるいは病勢と関連があるか 16) 治療への応用の可能性はあるか <p>これらに対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位(医学博士)取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。