

Generation of a novel CD30+ B cell subset producing GM-CSF and its possible link to the pathogenesis of systemic sclerosis

東岡, 和彦

<https://hdl.handle.net/2324/4495963>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名：東岡 和彦

論 文 名：Generation of a novel CD30⁺ B cell subset producing GM-CSF and its possible link to the pathogenesis of systemic sclerosis

(新規 B 細胞サブセットである CD30 陽性 GM-CSF 産生性 B 細胞の発生メカニズムと全身性強皮症の病態に關与する可能性)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

全身性強皮症 (SSc) は、血管障害と線維化を特徴とする 2 型ヘルパー T 細胞 (Th2) 關連の自己免疫疾患である。B 細胞除去療法の有効性により SSc における B 細胞の抗体非依存性機能が強調されている。最近の研究により Th2 サイトカインである IL-4 がヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) 産生性エフェクター B 細胞 (GM-Beffs) を誘導することが示された。本研究では、我々は GM-Beffs の発生メカニズムを解明し、SSc におけるこのサブセットの役割を明らかにすることを試みた。Th サブセットに關連するサイトカインの中で、IL-4 が健常人メモリー B 細胞から最も有意に GM-Beffs の発生を促進した。さらに、線維化促進性のサイトカインであるトランスフォーミング増殖因子 (TGF)- β は、IL-4 および IL-13 によって誘導される GM-Beffs の発生をさらに増強した。注目すべきことに、ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤であるトファシチニブは、メモリー B 細胞において IL-4 による GM-CSF mRNA および蛋白発現の増強作用を阻害したが、TGF- β による作用は阻害しなかった。GM-Beffs は形質芽細胞とは異なる CD20⁺CD30⁺CD38^{-/low} の B 細胞分画に豊富に存在することから、このサブセットは抗体非依存性に機能することが示唆された。分離された未刺激 B 細胞においても、GM-Beffs は CD30⁺ B 細胞分画に豊富に存在した。また、Th2 条件下で発生した GM-Beffs は、CD14⁺単球から DC-SIGN⁺ CD1a⁺ CD14⁺CD86⁺細胞への分化を促進し、この誘導された細胞はナイーブ CD4⁺ T 細胞の増殖を有意に促進した。CD30⁺ GM-Beffs は、健常人よりも SSc 患者においてより多く認め、特に間質性肺疾患合併びまん型 SSc 患者では多く認めた。本研究をまとめると、ヒト GM-Beffs は CD30⁺ B 細胞分画に豊富に存在し SSc の病態に關与することが示唆された。