

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)

(別紙様式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 | | | |
| 論文調査委員 | 主査 | 九州大学 | 教授 | 須藤 信行 |
| | 副査 | 九州大学 | 教授 | 馬場 義裕 |
| | 副査 | 九州大学 | 教授 | 大賀 正一 |

論文審査の結果の要旨

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) 関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、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サブセットに関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の病態に関与することが示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。

本論文についての試験は、まず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、本人が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。