

Type I interferon promotes the fate of Toll-like receptor 9-stimulated follicular B cells to plasma cell differentiation

樋口, 良太

<https://hdl.handle.net/2324/7329434>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : Creative Commons Attribution 4.0 International



(別紙様式 2)

氏 名	樋口 良太			
論 文 名	Type I interferon promotes the fate of Toll-like receptor 9-stimulated follicular B cells to plasma cell differentiation (I型インターフェロンは、Toll-like receptor 9で刺激された濾胞性B細胞の形質細胞分化を促進する。)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	新納 宏昭
	副 査	九州大学生体防御医学研究所	教授	澤 新一郎
	副 査	九州大学	教授	園田 康平

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

B細胞の活性化と形質細胞 (Plasma cell: PC) への分化は、感染症や自己免疫疾患に対する免疫応答において重要な役割を果たしている。Toll-like receptor 9 (TLR9) は、メチル化されていないCpGモチーフを含む細菌やウイルスのDNAに応答し、B細胞における免疫応答を誘発する。しかし、TLR9による自己DNAの異常認識は、自己免疫疾患を引き起こす可能性がある。TLR9アゴニストで刺激すると、二次リンパ系器官の濾胞領域に存在するB細胞のサブセットである濾胞

(follicular: FO) B細胞は活性化傾向を示すが、PCを生じない。TLR9で活性化されたFO B細胞が、活性化からPCへの分化へと移行する因子は不明である。ここで申請者らは、I型interferon α (IFN α) シグナルが、CpG刺激によって活性化されたFO B細胞をPCに分化させることを示した。CpG刺激だけでは、FO B細胞におけるinterferon regulatory factor 4 (IRF4) の発現は一時的にしか増加しなかったが、CpGとIFN α の両方による共刺激は、IRF4の高い発現レベルを増強・維持し、最終的にPCへの分化を可能にした。FO B細胞でIRF4を過剰発現させると、IFNシグナルを介さずにCpGによるPCへの移行が誘導される。さらに、TLR9とIFN α 受容体の共刺激は、IRF4発現とPC生成を制御するmTORシグナル伝達を有意に増強した。これらの知見は、IFN α が、TLR9刺激により活性化されたFO B細胞のPC分化の運命を促進する上で重要な役割を果たす可能性を示唆している。

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。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。