

Age-associated-B cellsは加齢及び自己免疫においてアナジーB細胞から分化し、B細胞受容体からの持続的なシグナルがその形成及び維持に必須である

今林, 慶祐

<https://hdl.handle.net/2324/7363680>

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



(別紙様式 2)

氏 名	今林 慶祐					
論 文 名	Age-associated-B cellsは加齢及び自己免疫においてアナジ－B細胞から分化し、B細胞受容体からの持続的なシグナルがその形成及び維持に必須である					
論文調査委員	主 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	新 幸二	
	副 査	九州大学		教授	園田 康平	

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Age-associated B cells (ABCs) は加齢及び、自己免疫疾患において出現・蓄積するB細胞であり、自己反応性を有する病的なB細胞として注目されている。しかしながら、ABCsの由来や、形成・維持における詳細な機序は未だに明らかにされていない。今回、申請者らはABCsがアナジ－B細胞から由来すること、さらにB細胞受容体 (B cell receptor; BCR) からの持続的なシグナルがABCsの形成・維持に必須であることを明らかにした。ABCsは自己抗原からの持続的なBCR シグナルを有しており、多くのBCRが細胞内に内在化していた。加齢及び自己免疫モデルマウスにおいて自己反応性アナジ－B細胞がABCsに分化する事を明らかにした。In-vitroにおいてもアナジ－B細胞はABCsへと強力に分化する能力を有し、さらにこの分化は転写因子であるNr4a1を発現誘導することで阻害された。さらに、BCRシグナルの重要な要素の一つであるBtkが加齢及び自己免疫モデルマウス、及び全身性エリテマトーデスの患者で見られるABCsにおいて恒常的に的に活性化されていた。この活性化Btkシグナルを阻害する事でABCsは消失し、自己免疫モデルマウスの病態を改善させた。申請者らの知見はABCsの形成・維持における必須のメカニズムの一端を明らかにし、さらに自己免疫疾患における新しい治療開発の知見につながる事が期待される。

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。