

審査の結果の要旨

氏名 深澤 毅倫

本研究は、マイクロ空間を用いた独自の技術と方法論を用い、全身性強皮症患者および全身性強皮症モデルマウスにおいて重要な役割を演じていると考えられる B 細胞の役割を明らかにするため、全身性強皮症患者および全身性強皮症モデルマウスにおける自己抗原反応性 B 細胞の系にて、サイトカインプロファイルや抗原親和性、病原性、他免疫細胞との相互作用の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 抗 topoisomerase(topo) I 抗体陽性 SSc 患者における末梢血中の topoI 特異的 B 細胞のサイトカイン産生能の解析を行った。その結果、interleukin (IL)-6 や IL-23 といった炎症性サイトカインを産生する B 細胞や IL-10 や IL-35 といった抑制性のサイトカインを産生する B 細胞が topo I 特異的 B 細胞集団中に存在することが明らかとなった。
2. topoI 抗原への親和性とサイトカイン産生能との関係を検討したところ、high affinity な B 細胞において IL-6 や IL-23 を産生する B 細胞の割合が多く、それぞれのサイトカイン産生量も多いことが明らかとなった。同様に low affinity な B 細胞においては IL-10 や IL-35 といった抑制性のサイトカインを産生する B 細胞の割合が多く、産生量も多いことが明らかとなった。さらに topoI 抗原に対して high affinity な B 細胞が多いほど、皮膚硬化が強くなり、肺機能が悪いことが明らかとなった。
3. topoI 誘発 SSc モデルマウスにおいて、B 細胞の affinity の上昇がサイトカイン産生能に与える影響についての検討を行った。このモデルでは 4 回 topo I 蛋白質を免疫することで皮膚硬化と肺の線維化が完成するが、topo I 蛋白質を免疫する毎に B 細胞の topo I に対する affinity は強められる。Low affinity な B 細胞が多い、topo I を 1 回だけ免疫したマウスにおいて、IL-10 や IL-35 といった抑制性のサイトカインを産生する B 細胞の割合が多かったのに対し、high affinity な B 細胞が多い、topo I を 4 回免疫したマウスにおいては、IL-6 や IL-23 といった炎症性のサイトカインを産生する B 細胞の割合が多かった。
4. これらの B 細胞の養子移入実験により、topo I を 1 回免疫後に得られた topoI 反応性 B 細胞は topoI 誘発 SSc モデルマウスの線維化病変を抑制したのに対し、topo I を 4 回免疫後に得た topoI 反応性 B 細胞は線維化病変を促進することが明らかとなった。以上より、topoI 特異的 B 細胞は topoI に対する親和性が低い場合には線維化病変を抑制し、親和性が高くなると線維化病変を増悪させ、これらの機能は B 細胞からのサ

イトカイン産生を介して発揮されることが示唆された。

以上、本論文は、全身性強皮症患者および全身性強皮症モデルマウスにおける自己抗原反応性 B 細胞の系にて、サイトカインプロファイルや抗原親和性、病原性、他免疫細胞との相互作用の解析を行い、その役割を明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった、自己抗原反応性 B 細胞のサイトカインプロファイルと抗原親和性、病原性の解明に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。