

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 土田 優美

本研究は、トランスフォーミング増殖因子- $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$) のヒト B 細胞への作用を検討したものである。哺乳類において TGF にはアミノ酸配列の異なる 3 つのアイソフォームが報告されており、そのうち TGF- $\beta 1$ がヒト B 細胞の抗体産生や生存を抑制することは、以前から報告されているものの、その作用機序、特に抗体産生に関連するパスウェイへの影響に関しては不明な点が多く、今回この点に関しても検討がなされており、下記の結果を得ている。

1. TGF- $\beta 3$ は、インターロイキン-21 および可溶性 CD40 リガンド刺激下でのヒト B 細胞の抗体産生および生存、増殖を抑制することを示した。さらに、TGF- $\beta 3$ は、抗体産生細胞 (antibody secreting cell, ASC) の一種である CD38^{high} 形質芽細胞への分化も抑制することを示した。
2. TGF- $\beta 3$ は、CpG-ODN2006 刺激下でのヒト B 細胞の抗体産生、増殖、HLA-DR の発現を抑制することを示した。
3. RNA-Seq 解析により、TGF- $\beta 3$ は、ASC への分化に関わるインターフェロン調節因子 4 (IRF4) などの転写因子の発現を抑制すること、B 細胞機能を抑制する dual specificity phosphatase 4 (DUSP4) や Fc receptor-like 4 (FCRL4) などの発現を誘導することを示した。
4. 定量的 PCR や細胞内染色にて、TGF- $\beta 1$ 、 $\beta 3$ は、B 細胞の ASC への分化に重要である IRF4 や B lymphocyte-induced maturation protein (Blimp1)、X-box 結合タンパク質 (X-box binding protein 1, XBP1) の発現を抑制することを明らかにした。
5. B 細胞受容体シグナリングにおいて重要な役割を担っている Syk のリン酸化は、TGF- $\beta 1$ 、 $\beta 3$ によって抑制されることをウェスタンブロット法にて示した。
6. マウスおよびヒト悪性リンパ腫細胞での検討から、TGF- $\beta 1$ による B 細胞の抑制には、Smad1、Smad5 のリン酸化が重要である可能性が示唆されており、今回 TGF- $\beta 3$ はヒト末梢血 B 細胞において、Smad2、Smad3 に加えて、Smad1・Smad5 のリン酸化を引き起こすことを示した。
7. 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者末梢血の B 細胞を使用し、TGF- $\beta 1$ 、 $\beta 3$ は、SLE 患者の抗体産生も抑制することを示した。

以上、本研究は TGF- β 3 がヒト B 細胞の機能を抑制することを示し、また、B 細胞機能に重要な分子への TGF- β 1、 β 3 の作用を明らかにした。TGF- β 3 は、SLE のモデルマウスの病勢を改善し、ヒト自己免疫疾患への治療応用が期待されているサイトカインである。本研究は、ヒトにおけるその作用をより明らかにすることで、TGF- β 3 の治療応用に貢献した重要な研究であり、学位の授与に値するものと考えられる。