

審査の結果の要旨

氏名 太田 峰人

本研究は全身性エリテマトーデス(SLE)における自己抗体産生機序を明らかにするため、RNA-sequencing を用いて SLE 患者 B 細胞 5 サブセットの健常人及び関節リウマチ患者との比較解析を行い、BCR レパトアの異常とトランスクリプトームとの関連について検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. トランスクリプトーム解析で SLE 患者では全ての B 細胞サブセットにおいてインターフェロニンシグナルの亢進がみられ、アンスイッチメモリーB細胞やスイッチメモリーB細胞では **Unfolded protein response** の亢進がみられる事を示した。
2. プラズマブラストにおける BCR の多様性が SLE 患者では増大している事を示し、SLE 症例の中でインターフェロニンシグナルの強さと BCR 多様性が正に相関する事を示した。
3. SLE 患者ではナイーブ B 細胞やアンスイッチメモリーB細胞といった抗原提示を受ける以前の B 細胞サブセットにおいて健常人と比較して **V gene usage** に偏りがみられる事を示した。
4. SLE 患者プラズマブラストでは **Somatic hyper mutation** を受けた細胞の割合が減少しており、**Somatic hyper mutation** の個数はインターフェロニンシグナルの強さと負に相関する事を示した。この事から SLE 患者における胚中心を経ない B 細胞増殖機構の存在とそのインターフェロニンシグナルとの関連が示唆された。
5. SLE 患者ではアイソタイプの比率がアンスイッチメモリーB細胞・スイッチメモリーB細胞・プラズマブラストにおいて健常人と異なり、アイソタイプの比率の異常はインターフェロニンシグナルや **Unfolded protein response** の強さと関連する事を示した。
6. 複数人で共有される BCR 配列である **public sequence** について解析を行い、SLE 患者では健常人や関節リウマチ患者と異なる **public sequence** の発現パターンが存在する事を示した。さらにそれらの **public sequence** は **somatic hypermutation** が少ないこと、**negative selection** の破綻により出現している可能性があることを明らかにした。
7. SLE を特徴づける **public sequence** について、重鎖・軽鎖の発現量の相関を解析することで SLE に特徴的な重鎖・軽鎖のペアが存在する可能性を示した。

以上、本論文は SLE において B 細胞レパトア成熟過程に異常があり、インターフェロニンシグナルをはじめとした自然免疫系シグナルと関連がある事を明らかにし、その結果生じる SLE を特徴づける **public sequence** の存在について初めて示した。これまで SLE における自己抗体産生メカニズムは不明であり、治療開発が滞る一因となっている。本研究は SLE の病態解明に貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。