

氏 名

汪 曉珮

論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)

Amplification of IL-21 signaling pathway through Bruton's tyrosine kinase in human B cell activation.

(ヒト B 細胞活性化におけるブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)を介した IL-21 シグナルの増幅メカニズム)

論文要旨

【目的】 B 細胞は免疫において重要な細胞であるが、様々な自己免疫疾患の病態においてその異常が関与している。Bruton's tyrosine kinase (Btk)は、B 細胞において B cell receptor(BCR)を介した細胞シグナルの中の重要な蛋白である。この遺伝子の変異により X 連鎖無ガンマグロブリン血症(ブルトン病)が起こり、このトランスジェニックマウスでは免疫異常を引き起こす。しかし、Btk の B 細胞から形質細胞への分化における役割や人の自己免疫性疾患における役割は明らかではない。【対象と方法】 健常者と関節リウマチ(RA)患者より採取した B 細胞と Burkitt リンパ腫由来の培養細胞株である BJAB 細胞を使用した。これらの細胞を抗 BCR 抗体や様々なサイトカインで刺激して、細胞の反応を定量的 RT-PCR、ウエスタンブロットならびに flow cytometry にて解析した。またリウマチ因子陽性の RA 患者においてはリン酸化 Btk の発現と相関する臨床的因子を検討した。【結果】 健常人由来の B 細胞において抗 BCR 抗体による BCR の刺激と B cell activation factor belonging to the TNF family (BAFF)、IL-21 の共刺激にて B 細胞の分化や抗体産生に関与する遺伝子の発現が亢進した。またこれらの発現亢進は Btk 阻害剤(ONO-A)にて抑制された。IL-21、BCR 刺激と CD40 により STAT1 と STAT3 のリン酸化が起こったが、Btk 阻害剤により核でのリン酸化 STAT1 の発現が減少した。BJAB 細胞において IL-21 単独でも STAT1 と 3 はリン酸化されたが、Btk の shRNA による knock down にて核のリン酸化 STAT1 の減少がみられた。RA 患者由来の B 細胞において Btk のリン酸化が健常人由来のものに比して亢進していた。さらに Btk のリン酸化と関連する因子を検討するとリウマチ因子の力価がリン酸化 Btk の高発現と関連していた。【結論】 Btk は、BCR シグナルに関与しているが、IL-21 を介した STAT1 の活性化を介した B 細胞の分化にも関与していると考えられた。また Btk は RA の病態にも関与していると推測された。これらのことから Btk が B 細胞の分化に重要であり、その活性化の調節がある種の自己免疫性疾患の治療に有用である可能性が示された。

学位論文審査結果要旨

氏 名	Sheau-Pey Wang (汪 曉珮)			
論文審査委員	主査 所属	障害機構系	災害医学部門	原田 大 (印)
	副査 所属	障害機構系	病態機構部門	谷口 初美 (印)
		生体情報系	病態情報部門	西澤 茂 (印)
		系	部門	(印)
		系	部門	(印)
<p>論文題目 Amplification of IL-21 signaling pathway through Bruton's tyrosine kinase in human B cell activation</p> <p>ヒト B 細胞活性化におけるブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)を介した IL-21 シグナルの増幅メカニズム</p> <p>学位論文審査結果要旨</p> <p>【目的】 B 細胞は免疫において重要な細胞であるが、様々な自己免疫疾患の病態においてその異常が関与している。Bruton's tyrosine kinase (Btk)は、B 細胞において B cell receptor(BCR)を介した細胞シグナルの中の重要な蛋白である。この遺伝子の変異により X 連鎖無ガンマグロブリン血症(ブルトン病)が起こり、このトランスジェニックマウスでは免疫異常を引き起こす。しかし、Btk の B 細胞から形質細胞への分化における役割や人の自己免疫性疾患における役割は明らかではない。【対象と方法】 健常者と関節リウマチ(RA)患者より採取した B 細胞と Burkitt リンパ腫由来の培養細胞株である BJAB 細胞を使用した。これらの細胞を抗 BCR 抗体や様々なサイトカインで刺激して、細胞の反応を定量的 RT-PCR、ウエスタンブロットならびに flow cytometry にて解析した。またリウマチ因子陽性の RA 患者においてはリン酸化 Btk の発現と関連する臨床的因子を検討した。【結果】 健常人由来の B 細胞において抗 BCR 抗体による BCR の刺激と B cell activation factor belonging to the TNF family (BAFF)、IL-21 の共刺激にて B 細胞の分化や抗体産生に関与する遺伝子の発現が亢進した。またこれらの発現亢進は Btk 阻害剤(ONO-A)にて抑制された。IL-21、BCR 刺激と CD40 により STAT1 と STAT3 のリン酸化が起こったが、Btk 阻害剤により核でのリン酸化 STAT1 の発現が減少した。BJAB 細胞において IL-21 単独でも STAT1 と 3 はリン酸化されたが、Btk の shRNA による knock down にて核のリン酸化 STAT1 の減少がみられた。RA 患者由来の B 細胞において Btk のリン酸化が健常人由来のものに比して亢進していた。さらに Btk のリン酸化と関連する因子を検討するとリウマチ因子の力価がリン酸化 Btk の高発現と関連していた。【結論】 Btk は、BCR シグナルに関与しているが、IL-21 を介した STAT1 の活性化を介した B 細胞の分化にも関与していると考えられた。また Btk は RA の病態にも関与していると推測された。これらのことから Btk が B 細胞の分化に重要であり、その活性化の調節がある種の自己免疫性疾患の治療に有用である可能性が示された。以上の重要な所見より本学の学位論文として適格であると判断した。</p> <p style="text-align: right;">平成 27 年 2 月 6 日</p>				