

| | |
|-------------|---|
| Title | Studies on CD40 Signaling-Unpreventable B Cell Receptor-Mediated Apoptosis in T Cell-Dependent Bystander B Cells(Abstract_要旨) |
| Author(s) | Gao, Yuanyuan |
| Citation | Kyoto University (京都大学) |
| Issue Date | 2012-03-26 |
| URL | http://hdl.handle.net/2433/157848 |
| Right | |
| Type | Thesis or Dissertation |
| Textversion | none |

(続紙 1)

| | | | |
|--|---|----|------|
| 京都大学 | 博士 (生命科学) | 氏名 | 高 園園 |
| 論文題目 | Studies on CD40 Signaling-Unpreventable B Cell Receptor-Mediated Apoptosis in T Cell-Dependent Bystander B Cells (T細胞依存性バイスタンダーB細胞におけるB細胞受容体刺激が誘導するCD40シグナル非抑制性アポトーシスに関する研究) | | |
| (論文内容の要旨) | | | |
| <p>B cell is an important component of adaptive immunity. B cell receptor (BCR)-mediated apoptosis plays a critical role in B cell development and homeostasis. CD40 signaling has been well shown to protect immature or mature B cells from BCR-mediated apoptosis. In this study, the author tried to understand the fate of CD40-preactivated splenic B cells, a possible mimic of T cell-dependent bystander B cells, after stimulation by BCR engagement in the presence of CD40 signaling. Murine splenic resting B cells were cultured with anti-Igκ and anti-CD40 Abs after preactivation with anti-CD40 Ab for 24 hours. During 3-4 days cultivation, apoptosis was found to be induced in B cells even in the presence of CD40 signaling. The author detected not only upregulation of Bim expression followed by Bax activation in this apoptotic process but also cessation of this apoptosis in Bim-deficient splenic B cells, indicating that Bim is a key regulator of this BCR-mediated apoptosis in the presence of CD40 signaling in CD40-preactivated B cells. Importantly, this BCR-mediated apoptosis in CD40-preactivated splenic B cells was shown to be induced at the initiation of plasma cell differentiation (PCD) around the preplasmablast stage, and Bim-deficient splenic B cells cultured under these conditions differentiated into plasma cells. Additionally, TGF-β was found to potently protect CD40-preactivated B cells from BCR-mediated apoptosis in the presence of CD40 signaling by inhibiting PCD. The BCR-mediated apoptosis in CD40-preactivated splenic B cells, which is unpreventable by CD40 signaling, suggests a potential mechanism that regulates the elimination of peripheral B cells, which should be derived from non-specific T cell-dependent activation of bystander B cells and following stimulation with antigens including self-antigens in the presence of T cell help through CD40.</p> | | | |

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

抗体産生を担う B 細胞は、その分化過程、活性化過程において、細胞表層の抗原レセプター (BCR) からの刺激をうけるとアポトーシスに陥って除去される。このような B 細胞のアポトーシスは自己抗体産生細胞の除去などに機能するとされている。一方、機能的な B 細胞を産生するためには BCR 刺激によるアポトーシスを免れる機構が必要であり、B 細胞上の CD40 抗原に活性化 T 細胞上からの刺激が入ることにより生存が保証されると広く考えられてきた。申請者は本論文で、CD40 刺激が導入されていても BCR 刺激によって B 細胞がアポトーシスに陥る系を新しく見だし、従来の常識を覆す発見を行った。具体的には CD40 刺激を先に受けた脾臓 B 細胞では、CD40 刺激存在下でも BCR 刺激によってアポトーシスが誘導されるという発見である。さらに、このアポトーシスには、pro-apoptotic BH3-only protein である Bim が必要不可欠であることを Bim ノックアウトマウス由来 B 細胞を用いて示した。従来のアポトーシス研究では、アポトーシスを誘導する分子 (この場合では Bim) の発現上昇や活性化でアポトーシス誘導機構の全容を解き明かす方法がとられてきたが、本研究では Bim の発現上昇や活性化のみでアポトーシスが誘導されるのではなく、anti-apoptotic protein である Bcl-2, Bcl-xL や Mcl-1 といった Bcl-2 ファミリータンパク質の発現制御も重要な役割を担うことを、脾臓 B 細胞や各種培養 B 細胞株を用いて明らかにした。このように、申請者自らが発見したアポトーシス誘導系において、その制御に pro-apoptotic タンパク質 (Bim) と anti-apoptotic タンパク質両方の発現調節が関与することを示したことは、高く評価できる。さらに、このアポトーシスを阻害した B 細胞ではプラズマ細胞への分化が誘導されること、アポトーシスはその分化の初期過程で誘導されることを証明し、自己免疫疾患発症との関連性にも言及できる免疫学的にも優れた解析を行っている。今後はそのメカニズムの詳細と、個体レベルでの明確な意義を明らかにしていくことが強く期待される。申請者による研究によって明らかとされたこれらの成果は高く評価できるものであり、本論文は博士 (生命科学) の学位論文として価値あるものと認めた。また、平成 24 年 2 月 1 日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日