

京都大学	博士（生命科学）	氏名	南野 研人
論文題目	IRF-2は異なるメカニズムでB細胞増殖、抗体産生を制御する		
(論文内容の要旨)			
インターフェロン制御因子 (interferon regulatory factor: IRF)-2は I 型インターフェロン (IFN-α/β)受容体 (IFNAR)のシグナルを抑制する転写抑制因子として同定されたものであり、IRF-2ノックアウト(IRF-2^{-/-})マウスの解析から様々な免疫細胞の分化、活性化を制御していることが明らかとなっている。IRF-2はB細胞の初期分化にも関与していることが報告されているが、B細胞の活性化や抗体産生における機能については不明である。そこで、本研究ではB細胞機能におけるIRF-2の役割を明らかにすることを目的として行った。 先ず、B細胞活性化について増殖応答を指標に検討し、IRF-2^{-/-} 脾B細胞はLPS、抗CD40刺激に対しては野生型 (WT) と同等に応答するのに対し、抗IgM刺激時は著しい低下を認めた。しかも、この抗IgM刺激時の増殖応答の低下はIFNAR依存的であった。しかも、この応答の低下は精製したB2細胞でもみられた。しかし、IRF-2^{-/-} 脾B細胞はB2細胞数が減少しているのに対して、辺縁帯 (MZ) B細胞が増加しており、このB細胞分化におけるIRF-2の作用はIFNAR依存的であった。 IRF-2の抗体産生への作用を生体内に抗原を投与して検討し、MZB細胞の応答である胸腺非依存性 (thymus-independent: TI)抗原-2に対しては正常な抗体産生が行われていたが、胸腺依存性 (thymus-dependent: TD)抗原に対してはIgMの産生と共にIgG産生も減少していた。このような応答の低下もまた、IFNAR依存的であった。しかし、少ないながら産生された後期のIgGは親和性が上昇していること、ならびにIRF-2^{-/-} B2細胞に起因することをB細胞欠損マウスへの細胞移入実験において確認した。 IRF-2^{-/-} B2細胞の抗体産生能の低下は、in vitroでのLPS刺激による実験系において、IgM産生だけでなく、IgG1へのクラススイッチが低下していることを示し、さらにその要因としてBlimp-1の発現誘導が低下にあることを突き止めた。 以上の結果は、IRF-2はB2細胞の増殖をIFNARからのシグナルを阻害して、また、抗体産生においてはBlimp-1の発現を誘導することにより、B細胞の機能と分化を制御していることを示している。			

(論文審査の結果の要旨)

IRFファミリー分子のIRF-2はNK細胞、樹状細胞、好塩基球などの種々の細胞の分化やT細胞の活性化に関与していることが明らかにされてきているが、B細胞に関しては、プロB細胞への分化に異常があることが報告されているのみである。それに対して、IRF-4やIRF-8はプレB細胞から未成熟B細胞への分化だけでなく、B2細胞と周縁帯 (MZ) B細胞への分化にも関与していること、ならびにIRF-4とIRF-5は抗体産生細胞への分化にも関与していることが報告されている。そこで、IRF-2にも未成熟B細胞から抗体産生細胞への分化に対する影響があるのかどうかを検討したのが、本研究の課題である。

最初に、IRF-2ノックアウト(IRF-2^{-/-})マウス脾B細胞の種々の刺激に対する増殖応答を野生型 (WT) 比較し、LPSや抗CD40抗体に対する応答には遜色はないが、抗IgM抗体刺激に対しては応答が大きく減弱していること、この応答能の低下はB細胞中のB2サブセットの機能低下に起因し、I型インターフェロン (IFN- α/β)受容体 (IFNAR)からのシグナルに依存することを示した。しかし、IRF-2^{-/-}マウスではB2細胞数が減少し、周縁帯(MZ) B細胞数の増加が認められるが、その偏向はIFNAR非依存性であることを明らかにした。また、MZB細胞の抗体産生には異常が認められないことをin vitroにおけるLPS刺激とin vivoでの胸腺非依存性抗原を用いた刺激で確認している。胸腺依存性抗原に対する応答では、IRF-2^{-/-}マウスはIgMをほとんど産生せず、IgGも後期にのみ僅かに産生するのみではある、しかし、親和性上昇や胚中心形成には異常が無いことを示している。このような抗体産生の低下がB細胞機能に起因するものであることについては、IRF-2^{-/-}脾B細胞をWTものとその組成を合わせてB細胞欠損マウスに移入することにより確認している。またさらに、IRF-2^{-/-}B2細胞の抗体産生異常は、IRF-2欠損により分化に必要なBlimp-1の発現誘導が十分でないことに起因することを、RT-PCRおよびIRF-2遺伝子の導入実験で明らかにした。

以上の結果は、IRF-2はこれまで知られていたB細胞の初期分化に加え、B2細胞への分化だけでなく、B2細胞の抗体産生細胞への分化にも正の制御作用を及ぼしていることを明らかにしたものである。

よって、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。なお、平成24年7月6日、論文内容とそれに関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