

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 松田 佳子

論 文 題 目

A proliferation-inducing ligand sustains the proliferation of human naïve (CD27<sup>+</sup>) B cells and mediates their differentiation into long-lived plasma cells *in vitro* via transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor and B-cell mature antigen

(A proliferation-inducing ligandはtransmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactorとB-cell mature antigenを介してヒト由来ナイーブB細胞の長期生存型形質細胞への分化を支える)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

磯部 健一



委員

名古屋大学教授

小寺 泰弘



委員

名古屋大学教授

後藤 百乃



指導教授

名古屋大学教授

門松 健治



## 論文審査の結果の要旨

In vitro における、ヒト由来ナイーブ B 細胞アッセイ系に in vivo マウスモデルにおいて骨髄内形質細胞の分化への関与が報告されている A proliferation-inducing ligand (APRIL) を培養条件に加えることとした。

結果、ヒト由来ナイーブ B 細胞は高い IgG 産生能を有し、DNA 合成能を有しない形質細胞まで分化誘導された。また APRIL receptor に対する中和抗体を添加することで APRIL はクラススイッチの際に transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI) を介し、また形質芽細胞から形質細胞分化においては B-cell mature antigen (BCMA) を介してヒト由来ナイーブ B 細胞の長期生存型形質細胞への分化を支えることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ヒト由来メモリー B 細胞においてはすでに in vitro において長期生存型形質細胞への分化が確認されている。一方、ヒト由来ナイーブ B 細胞では確認されていない。よって in vitro においてヒト由来ナイーブ B 細胞を長期生存型形質細胞まで分化誘導することが出来れば長期生存型形質細胞の分化もしくは生存維持に関するメカニズムの解明につながることを期待される。
2. APRIL 非添加群では形質芽細胞の段階で分化がとどまっており、形質細胞への分化がすすまない。そこで APRIL 添加条件下にてヒト由来ナイーブ B 細胞を 21 日間培養し、抗 APRIL 抗体を添加した。結果、培養 14 日目に FACS で解析した結果、形質細胞分画はコントロール群と比較しても維持されていたことから、APRIL はヒト由来ナイーブ B 細胞の成熟化形質細胞への分化増殖を支えるが一旦成熟化した形質細胞は APRIL 非添加条件下でも生存維持されることが示唆された。
3. TNF- $\alpha$  サイトカインである BAFF はヒト由来ナイーブ B 細胞を培養初期に形質細胞へと分化誘導するが、それらの形質細胞は長期間生存維持されず、成熟化しなかった。よって APRIL がより、成熟化形質細胞への分化誘導の点では重要な役割を果たすことが示唆された。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	松田 佳子
試験担当者	主査	磯部 俊一	小寺 泰弘	後藤 百乃
	指導教授	明松 健治		

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. ヒト由来ナイーブB細胞をin vitroで長期生存型形質細胞に分化誘導されたことの意義について
2. APRILがヒト由来ナイーブB細胞が長期生存型形質細胞へと分化誘導される際の詳細な作用機序について
3. BAFFのヒト由来ナイーブB細胞の分化増殖における作用とAPRILとの違いについて

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、

分子生物学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。