

氏名（本籍） 小池拓矢（埼玉県）
学位の種類 博士（理学）
学位記番号 乙第1202号
学位授与の日付 2019年9月30日
学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
学位論文題目 **CD40 刺激の強度が機能的に異なる記憶 B 細胞への分化を決定する**

論文審査委員 （主査）教授 北村 大介
教授 伊川 友活 教授 後飯塚 僚
教授 水田 龍信 准教授 中野 直子

論文内容の要旨

記憶 B (B_{mem})細胞は病原体の再感染に対して生体を防御する上で極めて重要である。近年、 B_{mem} 細胞には $CD80^+$ (effector memory B: B_{EM})の集団と $CD80^-$ (central memory B: B_{CM})の集団が存在し、二次応答の際に B_{EM} 細胞は主に形質細胞へと分化して高親和性抗体産生に寄与し、 B_{CM} 細胞は主に胚中心 (GC)を形成して B_{mem} 細胞の再供給を担うという仮説が提唱された。私はこれらの異なる応答が細胞内在的かつ B 細胞受容体 (BCR)のアイソタイプに非依存的であることを示した。さらに、私は一次応答時の B_{EM} 細胞の形成には濾胞ヘルパー T 細胞、相対的に強い CD40 刺激、および高親和性 BCR が要求されるが、一方で B_{CM} 細胞はこれらには非依存的であることを明らかにした。また、これらの異なる B_{mem} 細胞への運命決定が CD40 刺激の量的な違いによって *in vitro* 培養系で再現できることを見出した。最後に、高レベルの CD40 刺激は NF- κ B の活性化に変換され、これによる BATF 及び IRF4 の発現上昇が GC B 細胞の B_{mem} 細胞への分化を誘導する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

記憶 B (B_{mem})細胞は感染した病原体に反応した B 細胞が分化したもので、ヒトでは数十年も体内で維持され、再感染に対して生体を防御する上で極めて重要である。近年、 B_{mem} 細胞には $CD80^+$ (effector memory B: B_{EM}) の集団と $CD80^-$ (central memory B: B_{CM}) の

集団が存在し、二次応答の際に B_{EM} 細胞は主に形質細胞へと分化して高親和性抗体を産生し、B_{CM} 細胞は主に胚中心 (GC)を形成して B_{mem} 細胞の再供給を担うという仮説が提唱された。申請者は本研究により、これらの異なる応答が細胞内在的に決定され、また B_{mem} 細胞が発現する B 細胞受容体 (BCR)のクラスに非依存的であることを示した。さらに、B_{EM} 細胞の形成には一次応答時に、濾胞ヘルパーT 細胞が高発現する CD40L による強い刺激、T 細胞をより活性化する高親和性 BCR が必要であるが、一方で B_{CM} 細胞の形成はこれらに非依存的であることを発見した。また、CD40 刺激の量的な違いによる、異なる B_{mem} 細胞への運命決定が *in vitro* 培養系で再現できることを示した。最後に、この CD40 刺激の量的な違いは NF- κ B の活性化の違いに変換され、これに伴う BATF 及び IRF4 の発現の違いが異なる B_{mem} 細胞への分化を誘導する可能性が示唆した。

本研究は機能的に異なる記憶 B 細胞の存在を確認しただけでなく、それらが一次応答において B 細胞から分化するメカニズムを世界で初めて明らかにしたものである。その成果は、これまで長期記憶の誘導が困難であったワクチンに対する新たな戦略開発に繋がると思われる。本論文に記載された研究内容は豊富で充実し、結論を導くのに十分な実験結果を含み、論理的に明快な結論を記述している。したがって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分に価値があるものと判定する。