

審査の結果の要旨

氏名 人見 祐基

本研究は、全身性自己免疫疾患の発症における重要性が示唆されていた B 細胞受容体 (BCR) シグナル抑制型受容体の遺伝子多型について明らかにするため、特にヒト *CD22* およびヒト *CD72* の遺伝子多型と全身性自己免疫疾患の疾患感受性との関連解析・機能解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. BCR シグナル抑制型受容体である *FCGR2B* の遺伝子多型による全身性エリテマトーデス (SLE) 発症リスクを減弱させる *CD72*2* アリルを有する集団において発現増強するヒト *CD72* 選択的スプライシングアイソフォーム (*CD72 AS* 型アイソフォーム) を、マウス B 細胞株である WEHI-231.5 および K46- μ v へ導入したところ、もう一つのアイソフォームである *fICD72* と比較して *CD72 AS* 型アイソフォーム産物の表面発現量は減弱していた。
2. *CD72 AS* 型アイソフォームと *fICD72* のそれぞれを発現した K46- μ v において、BCR を特異抗原の NP-BSA にて刺激後の *CD72* のリン酸化・*CD72* と SHP-1 との会合・ERK のリン酸化・ Ca^{2+} influx を比較したところ、*fICD72* の発現株では *CD72* を介した BCR シグナルの抑制が観察されたが、*CD72 AS* 型アイソフォームの発現株においては BCR シグナル抑制能を喪失していた。
3. *CD72 AS* 型アイソフォームと *fICD72* をそれぞれ発現した WEHI-231.5 において、BCR を anti-IgM にて刺激後のアポトーシスを比較したところ、*CD72 AS* 型アイソフォームの発現株において有意なアポトーシスの亢進が観察された。
4. *CD72 AS* 型アイソフォームと *fICD72* のそれぞれを発現した WEHI-231.5 において、BCR を anti-IgM にて刺激後の小胞体 (ER) ストレス構成要素のタンパク発現・リン酸化の上昇を比較したところ、*CD72 AS* 型アイソフォームの発現株において CHOP・前駆体 XBP-1・成熟型 XBP-1 の発現上昇および eIF2 α のリン酸化の亢進が強く観察された。
5. *CD72 AS* 型アイソフォームを発現したマウス線維芽細胞株である Balb/c-3T3 において、*CD72 AS* 型アイソフォーム産物の細胞内局在を検討したところ、*CD72 AS* 型アイソフォーム産物の ER への局在が観察された。
6. 各 *CD72* 遺伝子型を持つ健常者より末梢血 B 細胞を採取し、内在性ヒト *CD72 AS* 型アイソフォーム産物のタンパクレベルでの発現量を *CD72* 遺伝子型間にて比較したところ、過去の mRNA レベルでの結果と同じく、*CD72*2* アリルを有する群における *CD72 AS* 型アイソフォーム産物の発現上昇が観察された。
7. 日本人集団における *CD22* 遺伝子多型と全身性強皮症 (SSc) の疾患感受性との関連解

析を実施したところ、*CD22*遺伝子の第12エクソンに存在する同義置換のSNP(c.2304 C>A)において、A/A 遺伝子型がSSc患者のみに検出された。それらの患者はすべて限局性皮膚硬化型SSc (lcSSc) に分類され、統計学的有意差に到達した。

8. *CD22*遺伝子のSNP(c.2304 C>A)における各遺伝子型を有するSSc患者間での*CD22*表面発現量を比較したところ、A/A 遺伝子型の患者での*CD22*表面発現量が有意に減弱していた。

以上、本論分は*CD72*遺伝子多型が選択的スプライシングにより新たな機能を獲得することによりSLE感受性との関連を示し、*CD22*遺伝子多型がその表面発現量に影響を与えることによりSSc感受性との関連を示すということを機能的な側面より明らかにした。本研究は、ヒトではこれまで明らかにされていなかった、B細胞活性化を抑制する受容体群の遺伝子多型が果たす役割のみならず、シグナル伝達以外の機能を経て疾患感受性と関連するシグナル伝達分子の遺伝子多型の研究に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものだと考えられる。