

氏名（本籍） かわはら きょうこ 河原 恭子 （岡山県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲 第 709 号

学位授与日付 令和4年3月10日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 SH3BP2 Deficiency Ameliorates Murine Systemic Lupus Erythematosus

審査委員 教授 松田 純子 教授 砂田 芳秀 教授 近藤 英生

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

論文の内容の要旨: 【背景】 SH3BP2 (SH3 binding protein2) は免疫細胞に広く発現するアダプタータンパク質で、Syk 等の細胞内シグナル伝達を調節する。申請者の所属する研究グループは SH3BP2 の自己免疫性疾患における役割の解明に取り組んでおり、本研究では、全身性エリテマトーデス (SLE) の病態形成に及ぼす影響が検討された。【方法】 SLE モデルである Faslpr マウスと SH3BP2 欠損マウスを交配して、SH3BP2 欠損 Faslpr マウス作成し、35 週齢時に臨床的および免疫学的表現型（脾腫、腎組織、抗 dsDNA 抗体、リウマトイド因子、免疫細胞サブセットの解析）を解析した。また、特定の免疫細胞における SH3BP2 の役割を調べるために、B 細胞特異的な SH3BP2 欠損 Faslpr マウスを作成し表現型解析を行った、SH3BP2 欠損マウス由来の T 細胞と骨髄由来マクロファージおよび樹状細胞の特性を *in vitro* で分析した。【結果】 SH3BP2 の欠損は、Faslpr マウスに認める脾腫、増殖性糸球体病変、自己抗体上昇、脾臓の CD3+B220+CD4-CD8-T (DNT) 細胞、活性化 CD4+T 細胞の増加を有意に軽減した。B 細胞特異的 SH3BP2 欠損では、予想外に免疫異常・組織障害の改善は認めなかった。さらに、SH3BP2 欠損 T 細胞の、*in vitro* での特性には明らかな変化を認めなかった。SH3BP2 欠損マウスの骨髄細胞を用いて M-CSF 刺激でマクロファージへの、GM-CSF・IL-4 刺激で樹状細胞への分化を評価したところ、マクロファージには明らかな変化を認めなかったが、樹状細胞への分化が SH3BP2 欠損では抑制されていた。【結論】 SH3BP2 欠損により SLE モデルマウスの病態が樹状細胞の分化抑制を介して改善する可能性が示唆された。

論文審査の結果の報告: SH3BP2 欠損により SLE モデルマウスの病態が改善する可能性を世界に先駆けて報告した研究論文で、SH3BP2 や樹状細胞をターゲットとした創薬の可能性も示唆しており、学位論文に値する論文と考えられる。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会では、まず申請者より上記学位論文の内容に関する 15 分間の発表が行われ、研究背景、方法、結果、考察及び今後の展望が簡潔かつ分かりやすく、論理的に示された。その後審査委員ならびに審査委員長の 3 名より発表内容に関する下記の質問がなされた。①SLE のような多因子疾患のモデル動物を扱う上で飼育環境などの配慮を行ったか、②他の SLE モデルマウスを用いて同様の検討を行い、結果が再現できたか、③前任の大学院生が 2019 年に *Cells* に発表した論文では SH3BP2 の機能獲得型変異による SH3BP2 の発現亢進が Fas^{lpr} マウスの病態を改善するとされており、本研究の結果と相反する点をどのように説明できるのか、④SH3BP2 欠損 Fas^{lpr} マウスで DNT 細胞が減少するメカニズムとして産生低下とアポトーシスによる細胞死の亢進が想定されるが、アポトーシスの検討は行っているか、⑤B 細胞の機能評価はどのような方法を用いたか、⑥SH3BP2 欠損 Fas^{lpr} マウスで Fas^{lpr} マウスの寿命や体重増加、関節症状に改善が認められたか、⑦自己免疫疾患の多くが女性に多いが、マウスの性別は考慮したのか、など多くの質問がなされた。申請者は、いずれの質問に対しても、科学的根拠に基づいて適切に対応ができた。今後は、樹状細胞特異的な SH3BP2 欠損 Fas^{lpr} マウスの作成や、培養細胞系を用いた樹状細胞の細胞内シグナル伝達における SH3BP2 の役割の解析に取り組む予定であるとの説明がなされた。審査員は、全員一致で、申請者は学問に対する真摯な態度と十分な研究遂行能力を持っており、博士（医学）の学位を授与するにふさわしいと判断する。