

氏名（本籍）	石毛 晶子（東京都）
専攻分野の名称	博士（理学）
学位記番号	理博甲 第 7 号
学位授与の日付	令和 3 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	理工学研究科 総合理工学専攻
学位論文題目 （英文）	抗体産生細胞の多様性とその選択機構の解明 （Analyses on clonal diversity and selection machinery of antibody producing cells.）
論文審査委員	（主査）教授 疋田 正喜 （副査）教授 涌井 秀樹 （副査）教授 尾高 雅文 （副査）教授 藤原 憲秀

論文内容の要旨

獲得免疫においては、異物である抗原を認識したB細胞は抗原を排除するために、抗原に結合する抗体を産生する。このとき産生される抗体は、目的の抗原に対して高い特性を持つと共に、高い親和性を有している。さらに、免疫応答の過程で、B細胞の抗体可変部遺伝子に突然変異が導入されることで、抗原に対して、より高い親和性を示す抗体の割合が高まることが知られており、この現象は親和性成熟と呼ばれている。

本論文では、体細胞突然変異を起こしたB細胞の中から、抗原に対して高親和性を獲得したB細胞を選択して増殖させる仕組み（正の選択）と低親和性になってしまったB細胞を細胞死によって除去する仕組み（負の選択）が、どのような分子機構によって制御されているのかという未解決のまま残されている問題に、新規に作製した遺伝子組み換えマウスを用いてアプローチしている。

本論文は、以下の6章で構成されている。

第1章では、体内に侵入した抗原に対して惹起される免疫応答について、これまでの多くの研究から明らかになっていることを概説するとともに、免疫応答の過程においてアポトーシスによる細胞死が果たしている役割および、その調節機構の既知となっている事項について述べている。

第2章では、第1章の知見にもとづき、現在、当該分野で何が研究課題となっているのかという点について詳述している。さらに、それらの課題の中でも、特に「負の選択」において、アポトーシスを誘導する起点となるシグナル分子である **Bim** について、検討すべき課題について述べている。

第3章では、本論文の中核をなす研究材料である世界で初めて作製された、B細胞選択的 **Bim** 欠損 (**Bim cKO**) マウスの作製法および、論文中で使用されている多岐にわたる免疫学的実験や分子生物学的実験の方法について詳述している。

第4章では、前章で作製法を詳述した新規遺伝子組み換えマウスを用いて、詳細な検討を加えた結果を述べており、本論文の中核をなしている。本研究より、以下の結果が得られている。(1) 抗原を免疫した **Bim cKO** マウスの血清中に、低親和性を多く含む抗体が、野生型マウスと比べて約 10 倍高いレベルで検出された。(2) 全抗体産生細胞数は、**Bim cKO** マウスではコントロールマウスと比べて、脾臓で 100 倍、骨髄で 10 倍多く検出された。一方で、これらの抗体産生細胞中に占める高親和性抗体産生細胞の割合は、コントロールマウスに比べ **Bim cKO** マウスでは、脾臓、骨髄共に有意に低い値を示した。(3) 免疫組織染色により、**Bim cKO** マウスで検出された多数の低親和性抗体産生細胞は、胚中心外の赤脾髄と呼ばれる領域に蓄積していることが明らかとなった。

第5章、第6章では、第4章の結果にもとづき第5章で詳細な考察を加えた上で、**Bim** を介するアポトーシスが、早期に抗体産生細胞へと分化するB細胞集団の短寿命性の獲得に重要であり、高親和性を獲得したB細胞が蓄積するための組織内のスペース (**niche**) を確保するために必須の役割を果たしている」と第6章で結論づけている。

論文審査結果の要旨

学位審査委員会は、令和3年1月28日の13時00分から90分間、公開による学位論文公聴会を Zoom で開催した。疋田正喜審査委員会主査、涌井秀樹審査委員、尾高雅文審査委員、藤原憲秀審査委員出席のもと、申請者が本論文の口頭発表を行った。発表内容と関連事項に関する質疑応答を行うとともに、口頭による学力の確認を行った。主な質疑応答の内容は、以下の通りである。

- ・新規組み換えマウス作製時に樹立した ES 細胞の選抜基準について
- ・免疫に使用した抗原の構造について
- ・胚中心を経由しない低親和性の記憶 B 細胞はなぜ必要なのかについて
- ・胚中心における樹状細胞からの B 細胞への抗原の受け渡し方法について
- ・免疫応答時の脾臓薄切片の免疫染色像について
- ・T 細胞非依存性の免疫応答において産生される抗体について
- ・**Bim** の欠損とヒト疾患の関係について

発表内容は優れたものであり、質疑応答でも、予備審査での指摘事項も含めて的確な回

答が得られた。本研究に関する英文原著論文 1 編を筆頭著者として掲載済みであり (International Immunology IF 3.519)、日本免疫学会学術集会においても発表を行っている。よって、石毛晶子氏が論文審査と最終試験に合格し、博士 (理学) として十分な資格があるものと判定した。