

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1837 号

TLR9 activation induced overproduction of aberrantly glycosylated IgA and immune complexes via BAFF and APRIL mediated pathway

(TLR9 活性化による BAFF/APRIL を介した糖鎖異常 IgA および免疫複合体形成機序の解明)

牧田 侑子 (まきた ゆうこ)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、IgA 腎症において、TLR9 活性化による APRIL の過剰発現が腎炎惹起性免疫複合体形成に関与することを初めて明らかにした意義ある論文である。

マウス IgA 腎症において、TLR9 活性化により糖鎖異常 IgA および IgG-IgA 免疫複合体の産生が亢進し、IgA 腎症が増悪することを示した。さらに、TLR9 活性化により B 細胞増殖因子である BAFF および APRIL の産生が誘導されることを確認し、APRIL が糖鎖異常 IgA および IgG-IgA 免疫複合体産生に深く関与することを示した。脾臓細胞を用いた検討において、TLR9 の活性化により IgA 糖鎖修飾のカギを握る IL-6 が誘導され、その IL-6 の刺激により APRIL の発現が亢進することを明らかとした。

さらに、ヒト IgA1 産生細胞株を用いた検討において、TLR9 の活性化により APRIL の発現が亢進し、糖鎖異常 IgA1 が増加することを示した。

IgA 腎症において、TLR9 活性化による IL-6 産生亢進を介して APRIL が過剰発現し、糖鎖異常 IgA 産生亢進が起こり、腎炎惹起性免疫複合体形成が誘導されることが示唆された。これは、世界で最も多い糸球体腎炎である IgA 腎症の病態解明において極めて重要で、今後の根治治療の礎となる発見である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。