



Title	TACI is required for the survival of short- and long-lived plasma cells
Author(s)	船越, 健司
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105299
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 N a m e	船越 健司
論文題名 Title	TACI is required for the survival of short- and long-lived plasma cells (TACIは、短期生存・長期生存プラズマ細胞の生存に必要である)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 免疫応答において、ナイーブB細胞は活性化されて短期生存プラズマ細胞（SLPC）へと分化し、その後、骨髄において長期生存プラズマ細胞（LLPC）へと成熟する。TNF受容体ファミリー（BAFF-R、TACI、BCMA）のうち、BAFF-RはB細胞に、BCMAは骨髄LLPCの生存に重要であることが知られている。一方、TACIの機能については、全身性TACI欠損（KO）マウスの解析から、B細胞への抑制的役割とプラズマ細胞への促進的役割という、相反する二つの役割の存在が示唆されており、不明な点が多い。本研究の目的は、B細胞およびプラズマ細胞の内因的なTACIの役割を、T細胞依存性（TD）免疫応答の過程において明らかにすることである。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 （方法） 本研究では、TACI条件付きKO（flox）マウスを作製し、抗原（NP）特異的なB1-8^{hi} B細胞を野生型マウスに移植する系を用いた。タモキシフェン投与によって特定の時期にB細胞特異的にTACIを欠損させ、NP-CGG免疫後の動態をフローサイトメトリー等で解析した。 （成績） 1. 発現プロファイル： TACIは活性化B細胞（AP B細胞）で発現が上昇し、プラズマ細胞、特にLLPCにおいて最も高い発現を示した。一方、BCMAはLLPCで強く発現するものの、骨髄SLPCではほとんど発現していなかった。 2. B細胞活性化への影響： 免疫初期にTACIを欠損させても、AP B細胞や胚中心（GC）B細胞の形成および維持には有意な影響は見られず、TACIのB細胞に対する抑制的な効果は見られなかった。 3. SLPCおよびLLPCの生存： TACIを欠損させたB細胞由来のSLPCは、脾臓および骨髄において、対照群と比較して約3～12倍減少した。in vitroおよびin vivoの分化能は正常であり、EdU取り込みに差がないことから増殖に影響を与えないと考えられた。一方でTACI欠損SLPCではアポトーシスが亢進していた。mRNA qPCRではアポトーシス促進因子Bimの上昇と抗アポトーシス因子Bcl-2の低下が認められた。 4. LLPCの生存： 免疫から約2ヶ月後のLLPC分画においてTACIを欠損させたところ、骨髄内のLLPCが劇的に減少した。 5. BCMAとの比較： 同様の実験系においてBCMAを欠損させても、プラズマ細胞（SLPC/LLPC）の数に有意な変化はなかった。また、TACI、BCMAを両方欠損させても、プラズマ細胞（SLPC/LLPC）の数はTACI単独欠損より有意な減少は見られなかった。 〔総 括(Conclusion)〕 本研究により、プラズマ細胞の主要な生存受容体はBCMAではなくTACIであり、TACIはSLPC、LLPCの両方に不可欠であることが明らかとなった。全身性KOマウスで見られるB細胞の過剰活性化は、細胞外因的な要因やBAFFレベルの間接的な変動によるものと考えられ、本知見は、持続的な抗体応答を制御する新たな戦略の基盤となるものである。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 船越 健司				
論文審査担当者	(職)	氏	名	
	主 査	大阪大学教授	保 山	通 彰
	副 査	大阪大学教授	竹 田	潔
	副 査	大阪大学教授	藤 平	孝
論文審査の結果の要旨				
本研究は、プラズマ細胞の生存維持における受容体TACIの役割を分子レベルで解明したものである。これまで、全身性欠損 (global KO) マウスでは、B細胞の過剰な活性化と抗体産生不全という相反する現象が認められ、その正確な機能は長年不明であった。申請者はB細胞特異的な条件付欠損 (conditional KO) マウスと細胞移入実験を組み合わせた解析により、TACIはB細胞の活性化や分化には内在的に関与しないことを示した。一方で、BCMA欠損マウス等も組み合わせた実験により、TACIがプラズマ細胞の生存維持に必須であり、従来生存に不可欠とされた受容体BCMAよりも主導的な役割を担うメインの生存レセプターであることを証明した。本成果は、B細胞からプラズマ細胞に至る生存・分化機構の定説を刷新する極めて重要な知見であり、博士 (医学) の学位授与に値する。				