



Title	A human COMMD8 variant causes inborn errors of humoral immunity
Author(s)	喜枝, 美月
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105680
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 Name	喜枝 美月
論文題名 Title	A human <i>COMMD8</i> variant causes inborn errors of humoral immunity (ヒト <i>COMMD8</i> 遺伝子変異は先天性液性免疫不全を引き起こす)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 先天性免疫異常症は、単一遺伝子の異常により免疫系に異常をきたす疾患であり、易感染性を特徴とする免疫不全症もこれに含まれる。これまでに500を超える遺伝子異常が報告されているが、未だに原因が不明のために適切な治療を受けることができない患者が数多く存在しており、新規原因遺伝子の同定とその発症機序の解明が求められている。 液性免疫応答の成立には、リンパ組織におけるB細胞の秩序だった移動と配置が重要であり、その多くは走化性因子とその受容体によって制御されている。Copper metabolism gene MURR1 domain-containing (<i>COMMD</i>) 3と <i>COMMD8</i> から成るタンパク複合体 (<i>COMMD3/8</i>複合体) は、走化性因子受容体のシグナル伝達因子であり、マウスにおいてB細胞の遊走と液性免疫応答の誘導に重要な役割を果たすことが示されている。しかしこれまで、ヒトにおける<i>COMMD3/8</i>複合体の役割は不明であった。 本研究では、先天性液性免疫不全が疑われる患者において<i>COMMD8</i>遺伝子のミスセンス変異を同定した。本変異と液性免疫不全との因果関係を検証することにより、<i>COMMD3/8</i>複合体のヒト免疫における機能的意義を解明することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 本研究では、末梢血B細胞数の減少、低ガンマグロブリン血症および反復性上気道感染症を特徴とする、先天性液性免疫不全が疑われる患者家系を同定した。全エクソーム解析の結果、当該患者において<i>COMMD8</i>遺伝子のミスセンス変異が同定された。末梢血単核細胞を用いた免疫細胞サブセット解析の結果、患者において記憶B細胞の著明な減少が認められた。また、患者B細胞において、走化性因子受容体を介した遊走能の低下が認められたことから、<i>COMMD3/8</i>複合体の機能が低下している可能性が示唆された。 次に、本変異が<i>COMMD3/8</i>複合体の形成に及ぼす影響を解析した。本変異は<i>COMMD8</i>の<i>COMMD3</i>との会合に重要な<i>COMM</i>ドメイン内に位置しており、タンパク間相互作用を解析した結果、本変異は<i>COMMD8</i>の<i>COMMD3</i>との会合を阻害することで、複合体の形成を妨げることが示唆された。 さらに、B細胞において本変異体を発現するマウスを作製し、その表現型を解析した。本変異マウス由来のB細胞では、<i>COMMD8</i>を欠損させた場合と同様に、走化性因子受容体のシグナル伝達および走化性因子受容体を介する遊走が障害された。本変異マウスの定常状態における免疫機能を評価した結果、患者の所見と一致して、血清免疫グロブリン濃度の低下が認められた。さらに、モデル抗原を接種して液性免疫応答を評価した結果、抗原特異な抗体産生、ならびに所属リンパ節における胚中心B細胞および記憶B細胞の形成が低下していた。加えて、インフルエンザウイルスの感染実験を行ったところ、本変異マウスは液性免疫応答の減弱を伴って、感染抵抗性の低下を示した。一方、T細胞特異的に本変異体を発現するマウスでは、T細胞の遊走能および液性免疫応答に異常は認められなかった。これらのことから、本変異が<i>COMMD3/8</i>複合体の機能を欠失させることで、B細胞の遊走能および液性免疫応答を減弱させ、感染に対する抵抗性の低下をもたらすことが示唆された。 〔総括(Conclusion)〕 本研究により、<i>COMMD8</i>遺伝子のミスセンス変異が<i>COMMD3/8</i>複合体の機能を欠失させることで、先天性液性免疫不全を引き起こすことが示唆された。本研究結果は、先天性免疫異常症において、<i>COMMD3/8</i>複合体機能異常症という新たな疾患概念を提唱するものであり、その診断法の確立および治療法の開発につながることが期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 喜枝美月				
論文審査担当者	(職)	氏	名	
	主 査	大阪大学教授	我呂 和世	署 名
	副 査	大阪大学教授	竹田 潔	署 名
	副 査	大阪大学教授	岸 山 通 毅	署 名

論文審査の結果の要旨

申請者の所属研究室では、走化性因子受容体のシグナル制御分子として、COMMD3とCOMMD8からなるタンパク複合体COMMD3/8複合体を同定し、マウスを用いた実験から、この複合体がB細胞の遊走と液性免疫応答の誘導に重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。本論文において申請者は、液性免疫不全の患者においてCOMMD8遺伝子のミスセンス変異を同定し、当該変異がCOMMD3/8複合体の機能を欠失させることにより、その病態をもたらすことを明らかにした。本研究は、先天性免疫異常症においてCOMMD3/8複合体機能異常症という新たな疾患概念を提唱するものであり、B細胞遊走を介したヒト液性免疫の分子基盤の解明に資するとともに、先天性免疫異常症の診断・治療法の開発につながると期待される。したがって、本論文は高い学術的および臨床的意義を有しており、学位の授与に値すると考えられる。