



Title	Tet DNA demethylase is required for plasma cell differentiation by controlling expression levels of IRF4
Author(s)	藤井, 健太郎
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/85261
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	藤井 健太郎
論文題名 Title	Tet DNA demethylase is required for plasma cell differentiation by controlling expression levels of IRF4 (TET DNA脱メチル化酵素は、形質細胞分化のためのIRF4発現レベルの調節に必要である)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 形質細胞がB細胞から分化する過程で、DNAメチル化を含むエピジェネティック修飾が大きく変化することが知られているが、形質細胞分化をどのように制御するかは不明である。 我々はDNA脱メチル化酵素Tet2とTet3の同時欠損が成熟B細胞の活性化に及ぼす影響について調べた。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 抗原刺激されたTet欠損 B細胞は正常に増殖し、IRF4を中等度発現したが、CD138+形質細胞で見られるような高濃度のIRF4を発現することが出来ず、形質細胞に分化出来なかった。また、IRF4の過剰発現がTet欠損B細胞の形質細胞分化を回復させたことで、形質細胞分化にはTet2/3に依存したIRF4の高発現が必要であることが示唆された。さらに我々は、Tet2/3依存的に形質細胞で特異的に脱メチル化されているCpG siteをIrf4の転写調節領域に見いだした。 〔総 括(Conclusion)〕 我々の結果により、これらのCpG siteのTet2/3依存的な脱メチル化は、活性化初期の中等度のIRF4発現には不要であるが、形質細胞分化に必要なIRF4高発現に必須であることが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 藤井 健太郎				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	熊 御 淳	学 長
	副 査	大阪大学教授	藤 井 孝	学 長
	副 査	大阪大学教授	保 山 通 毅	学 長

論文審査の結果の要旨

〔 目 的(Purpose)〕
 形質細胞がB細胞から分化する過程で、DNAメチル化を含むエピジェネティック修飾が大きく変化することが知られているが、形質細胞分化をどのように制御するかは不明である。DNA脱メチル化酵素Tet2とTet3の同時欠損が成熟B細胞の活性化に及ぼす影響について調べた。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕
 抗原刺激されたTet欠損 B細胞は正常に増殖し、IRF4を中等度発現したが、CD138+形質細胞で見られるような高濃度のIRF4を発現することが出来ず、形質細胞に分化出来なかった。また、IRF4の過剰発現がTet欠損B細胞の形質細胞分化を回復させたことで、形質細胞分化にはTet2/3に依存したIRF4の高発現が必要であることが示唆された。さらに、Tet2/3依存的に形質細胞で特異的に脱メチル化されているCpG siteをIrf4の転写調節領域に見いだした。

〔 総 括(Conclusion)〕
 これらの実験結果により、IRF4転写調節領域に存在するCpG siteのTet2/3依存的な脱メチル化は、活性化初期の中等度のIRF4発現には不要であるが、形質細胞分化に必要なIRF4高発現に必須であることが示唆された。

以上により、この論文は博士（医学）の学位授与に値する。