



Title	Celastrol suppresses humoral immune responses and autoimmunity by targeting the COMMD3/8 complex
Author(s)	白井, 太一郎
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92883
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	白井 太一朗
論文題名 Title	Celastrol suppresses humoral immune responses and autoimmunity by targeting the COMMD3/8 complex (セラストロールはCOMMD3/8複合体を標的として液性免疫応答および自己免疫を抑制する)

論文内容の要旨

〔目 的(Purpose)〕

The immune system depends on cell migration among various anatomical sites, which is orchestrated by cell type-specific expression of chemoattractant receptors. We recently identified a protein complex consisting of copper metabolism MURR1 domain-containing (COMMD) 3 and COMMD8 (COMMD3/8 complex), which serves as a positive regulator of chemoattractant receptor signaling. We demonstrated that the COMMD3/8 complex promotes chemotactic migration of B cells and thereby induction of humoral immune responses. However, the involvement of the COMMD3/8 complex in immunological disorders remained unclear. Here we show in mice that the COMMD3/8 complex plays an important role in the pathogenesis of autoimmune diseases.

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

Genetic deficiency of the COMMD3/8 complex inhibited disease progression in a mouse model of rheumatoid arthritis, which was accompanied by reduced humoral autoimmune responses. Prompted by these findings, we performed a high-throughput chemical screen and identified celastrol, an anti-inflammatory agent with a poorly defined mechanism of action, as a compound that disrupted the COMMD3/8 complex. Celastrol inhibited B cell migration, suppressed humoral immune responses and blocked arthritis progression, recapitulating deficiency of the COMMD3/8 complex. The immunosuppressive effects of celastrol were abolished in mice expressing a celastrol-resistant mutant of the COMMD3/8 complex, indicating that the COMMD3/8 complex is the main target of celastrol.

〔総 括(Conclusion)〕

Our study suggests that the COMMD3/8 complex is a potentially druggable target in autoimmune diseases, and points to celastrol as a lead pharmacologic candidate in this capacity.

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 白井 太一朗				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	鈴木 一博	○
	副 査	大阪大学特任教授	足崎 知博	○
	副 査	大阪大学教授	山崎 晶	○

論文審査の結果の要旨

申請者の所属研究室では、ケモカイン受容体の新たなシグナル伝達分子としてCOMMD3とCOMMD8から成るタンパク複合体（COMMD3/8複合体）を同定し、COMMD3/8複合体がB細胞の移動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いる。本論文において申請者は、代表的な自己免疫疾患である関節リウマチのモデルマウスを用いて、COMMD3/8複合体が自己免疫疾患の病態の悪化に関与することを示した。さらに、抗炎症性の生薬ライコウトウの薬効成分であるセラストロールが、COMMD3/8複合体の機能を阻害することで関節リウマチのモデルマウスにおける病態の進行を抑制することを明らかにした。本研究は、COMMD3/8複合体が自己免疫疾患の新たな治療標的となり得ることを示すものであり、セラストロールを起点とするCOMMD3/8複合体の阻害薬の開発につながる。したがって、本論文は未だ有効な治療法の確立されていない免疫疾患への応用が期待できる点においても有意義であり、学位の授与に値すると考えられる。