



Title	The COMMD3/8 complex drives plasmablast differentiation of age-associated B cells in lupus
Author(s)	葛谷, 憲太郎
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/98607
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	葛谷 憲太郎
論文題名 Title	The COMMD3/8 complex drives plasmablast differentiation of age-associated B cells in lupus (COMMD3/8複合体はSLEの病態において自己反応性の形質芽細胞の生成を促進する)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease characterized by autoantibody production and multi-organ damage. Emerging evidence suggests that extrafollicular responses of B cells contribute to the pathogenesis of lupus, where autoreactive age-associated B cells (ABCs) are suggested to differentiate into autoantibody-producing plasmablasts (PBs). However, the molecular mechanisms driving extrafollicular responses remain elusive.	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 Here, we show that a protein complex consisting of copper metabolism MURR1 domain-containing (COMMD) 3 and COMMD8 (COMMD3/8 complex), a positive regulator of chemoattractant receptor signaling, promotes the formation of autoreactive PBs during extrafollicular responses in lupus. Disruption of the COMMD3/8 complex ameliorated disease with suppressed extrafollicular responses in mouse lupus models. Single-cell analysis of B cells in a lupus model identified a subpopulation of ABCs as precursors of autoreactive PBs. Deficiency of the COMMD3/8 complex reduced the pre-PB ABCs and inhibited PB formation, which was accompanied by impaired ABC migration toward the extrafollicular niche.	
〔総 括(Conclusion)〕 Our study suggests that the COMMD3/8 complex is essential for extrafollicular PB differentiation from ABCs and represents a potential therapeutic target in lupus.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 葛谷 憲太郎				
論文審査担当者		(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	岸 通孝	学 長
	副 査	大阪大学教授	竹田 潔	学 長
	副 査	大阪大学教授	山崎 晶	学 長

論文審査の結果の要旨

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) は自己抗体の産生によって全身の臓器が傷害される自己免疫疾患であるが、近年、その病態基盤としてB細胞の濾胞外応答で生成される加齢随伴B細胞 (age-associated B cell, ABC) の病原性が指摘されている。本論文において申請者は、走化性因子受容体のシグナル伝達分子であるCOMMD3/8複合体が、SLEの濾胞外応答に関与し、ABCの濾胞外領域への移動と、自己反応性の形質芽細胞への分化を促進することを明らかにした。また、複数のSLEモデルマウスにおいて、COMMD3/8複合体の欠損により、濾胞外応答の減弱を伴って病態が改善することを示した。本研究は、COMMD3/8複合体がSLEの新たな治療標的となり得ることを示すものであり、高い学術的および臨床的意義を有していることから、学位の授与に値すると考えられる。