



Title	The role of Syndecan-4 in the development of autoimmune arthritis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	遠藤, 努
Description	配架番号 : 2113
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11486号
Issue Date	2014-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/56706
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Tsutomu_Endo_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 遠藤 努

審査担当者	主査	教授	志 田 壽 利
	副査	教授	瀬 谷 司
	副査	教授	笠 原 正 典
	副査	教授	有 賀 正

学 位 論 文 題 名

The role of Syndecan-4 in the development of autoimmune arthritis
(自己免疫性関節炎におけるシンデカン-4 の機能解析)

関節リウマチ (RA) のエフェクター細胞として濾胞性ヘルパーT 細胞 (Tfh) が注目され、Tfh-B 細胞の相互作用による胚中心形成および自己抗体産生が病態増悪に強く影響することが明らかになりつつある。本研究で申請者は、collagen-induced arthritis (CIA) model において、Syndecan-4 (Syn4) が B 細胞機能を制御し胚中心形成を促進させる見だし、さらに B 細胞機能に対する Syn4 の影響として 1) B 細胞増殖と 2) B 細胞遊走の 2 つの可能性を検討した。in vitro の解析から、Syn4 は B 細胞増殖にはほとんど影響しなかったが、stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) への B 細胞遊走を促進させることが明らかとなった。また in vivo で所属リンパ節のリンパ濾胞領域への B 細胞遊走が、B 細胞上の Syn4 に依存することも明らかとなった。これらから自己免疫性関節炎において、Syn4 はリンパ濾胞領域への B 細胞遊走を制御し、Tfh との相互作用を増加させることで胚中心形成を促進させると予想された。

審査にあたり、まず副査の瀬谷教授から in vitro と in vivo での B 細胞遊走に対する Syn4 の影響に程度差があることに質問がなされた。申請者は、in vitro においては、SDF-1 単独に対する遊走を評価したため Syn4 の影響は大きくはないが、生体内において SDF-1 は、CCL19/CCL21 と協同して強力な B 細胞遊走を誘導すると報告されているため、in vivo では Syn4 依存的な SDF-1-CXCR4 シグナルがより大きく作用した可能性がある、と回答した。また、HIV 感染時には B 細胞上の CXCR4 の dysfunction が生じる報告があり、本研究との類似点の有無について質問がなされた。申請者は、他にも B-cell lymphoma のほとんどが CXCR4 陽性であり、リンパ節への遊走に SDF-1-CXCR4 シグナルが特に重要である報告を挙げ、RA も同様に Syn4 依存的な SDF-1-CXCR4 シグナルが B 細胞遊走に重要である可能性が高いことを強調した。更に、Syn4 は他のヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPGs) と協同して作用するにも関わらず、B 細胞機能に Syn4 単独の影響が強く出現する理由についての質問に、申請者は Syn4 は B 細胞に発現する主要な HSPGs であり、さらに Syn4 自身の分布による可能性も高いと回答した。

続いて副査の有賀教授から、Syn4 の affinity maturation に対する影響の有無について質問がなされた。申請者は、CIA モデルでの解析は困難であったために NP-KLH を免疫したモデルで解析を試みた経緯を説明したが、Syn4 の上記に対する影響への詳細は不明のままであると回答した。また、Syn4 は自己・非自己への免疫応答を区別し得るか、との質問に申請者は、CIA は外来からの II 型コラーゲンの免疫により誘導されるため完全な自己免疫性関節炎モデルではなく、Syn4 の自己抗原に対する詳細な役割を検討するには限界がある上で、おそらく B 細胞上の Syn4 は、それ以外の因子によって生じた自己免疫反応を促

進し得るとの推察を説明した。

さらに副査の笠原教授から、B細胞上の Syn4-CXCR4 複合体の形態についての質問がなされ、申請者は HeLa 細胞などと同様に protein-protein によるオリゴマー形成がなされている可能性が高いと回答した。また Syn4 のヘパラン硫酸鎖の意義についての質問に、申請者は生体内では容易に糖鎖修飾が行われることが予想され、更に本研究では Syn4-SDF-1 の binding がヘパラン硫酸鎖依存的かの検討には及んでおらず、詳細については今後の検討課題であると回答した。また Syn4 を標的にした治療のアイディアについての質問に、申請者はデコイとして機能するヘパリン投与により Syn4 とケモカインとの binding を阻害できる可能性を説明し、胚中心形成のみならず炎症関節への B 細胞浸潤や fibroblast-B 細胞の相互作用を阻害できる可能性があるとは回答した。

最後に主査の志田教授から、論理展開に直接的に関与しないものの、本研究の過程で得られた重要な解析結果の有無についての質問がなされ、申請者は炎症関節内の fibroblast に Syn4 が劇的に発現上昇するため、関節内の Syn4 を介した免疫応答の解析については、今後の課題として興味深いとは回答した。

本研究は RA の病態解明に関する基盤的研究として高く評価される。そして、Syn4 の新たな機能解明、並びに新規の治療ターゲットとして重要な知見をもたらした。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。