

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 野村 充 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名　： 富山大学		助成金額　　： 800 千円	
研究代表者　： 國石茉里	所属　： 学術研究部薬学・和漢系		職位　： 助教
研究題目　： 粘膜組織の効率的な IgA 抗体誘導に向けた TRAF5 を介した機序の解明			

研究概要

本研究は、粘膜免疫において中心的な役割を担う IgA 抗体の産生機構について理解を深めることを目的として、TNF 受容体シグナル伝達に關与するアダプター分子 TRAF5 の機能に着目して実施した。IgA は CD40 や TACI といった TNF 受容体ファミリー分子を介して誘導されることが知られているが、これらの下流で機能する TRAF5 の役割については未解明な部分が多く残されている。そこで本研究では、*Traf5* 欠損マウス由来 B 細胞を用い、CD40 および TACI シグナルを介した IgA 産生誘導における TRAF5 の関与について、*in vitro* および *in vivo* の両面から解析を行うとともに、IgA 産生を増強するアゴニストタンパク質の創製に向けた機能評価を試みた。具体的には、(1) CD40L や APRIL 刺激による IgA クラススイッチ誘導における TRAF5 の関与の解析、(2) 抗体産生モデルを用いた *in vivo* における TRAF5 の機能評価、(3) APRIL を基盤とした IgA 産生促進アゴニストタンパク質の作製および機能評価、の 3 点を中心に研究を進めた。本研究は、TRAF5 を介した IgA 産生制御機構の解明に資する基礎的知見を得るとともに、粘膜免疫応答の制御法の検討に向けた基盤的情報の構築を目的としたものである。

成果要約

本研究により、TRAF5 が IgA 抗体産生において重要な役割を果たす可能性が示された。まず、*in vitro* 解析において、ナイーブ B 細胞を CD40L および APRIL で刺激したところ、野生型 B 細胞では IgA を含む抗体のクラススイッチ組換えに必須な *Aicda* の発現増加および IgA 産生の誘導が認められた。一方で、*Traf5* 欠損 B 細胞ではこれらの誘導が著しく低下しており、TRAF5 が CD40 および TACI シグナル下における IgA クラススイッチおよび IgA 産生に關与する可能性が示唆された。次に、*in vivo* における抗体応答の解析として TNP-Ficoll 投与モデルを用いたところ、*Traf5* 欠損マウスでは T 細胞非依存性抗体である IgG3 の産生低下が認められた。先行研究においても T 細胞依存性免疫応答における TRAF5 の関与が示されており、本結果は TRAF5 が抗体産生全般に關与する可能性を支持するものと考えられる。一方で、当初計画していた粘膜 IgA 誘導モデルについては本年度中に十分な評価を行うには至らず、今後の検討課題として残された。さらに、IgA 産生促進を目的としたアゴニストタンパク質として APRIL の作製を行った。本タンパク質は先行研究に基づく構造を採用して設計しており、受容体への特異的結合および単一バンドとしての発現を確認した。機能解析の結果、*in vitro* において本タンパク質は *Aicda* 発現および IgA 産生を誘導する活性を示した。今後は、TNP-Ficoll モデルや粘膜 IgA 誘導モデルと組み合わせた評価系を構築し、本アゴニストタンパク質の IgA 産生促進効果について更なる検証を行う予定である。本研究により、TRAF5 を介した IgA 産生制御機構への関与が示唆され、今後の詳細な解析の基盤が得られた。

研究成果発表状況	雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況		
学会発表	○ <u>國石（彦坂） 茉里</u> , 砂川 蓮, 小林 奏一郎, 中嶋 文哉, 守田 雅志, 宗 孝紀. APRIL を介した T 細胞非依存性 2 型免疫応答における TRAF5 の役割の検討. 日本薬学会第 146 年会, 大阪. 2026.03.26-29.		
学会発表	○ <u>Mari Hikosaka-Kuniishi</u> , Yusuke Ozawa, Tomomi Wakaizumi, Ayaka Sato, Chieri Iwata, Tsutomu Wada, Toshiyasu Sasaoka, Masashi Morita, Takanori So. TRAF5 Facilitates IgG2c Production in Obese Mice via CD40 Signaling in B cells. The 54th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 姫路. 2025.12.10-12.		
学会発表	○小林奏一郎, <u>國石（彦坂） 茉里</u> , 砂川蓮, 中嶋文哉, 守田雅志, 宗孝紀. TRAF5 の欠損が APRIL 誘導性 IgA 抗体産生へ及ぼす影響. 日本薬学会北陸支部第 137 回例会. 富山. 2025.11.15.		
学会発表	○ <u>Mari Hikosaka-Kuniishi</u> , Soichiro Kobayashi, Ren Sunakawa, Fumiya Nakajima, Yusuke Ozawa, Masashi Morita, Takanori So. Reduced Mucosal IgA Production in Traf5-Deficient Mice. Cytokines 2025. Seattle, USA. 2025.11.2-5.		
学会発表	○ <u>國石茉里</u> , 小林奏一郎, 砂川蓮, 中嶋文哉, 小澤勇介, 守田雅志, 宗孝紀. Traf5 欠損がマウスの腸管粘膜における IgA 抗体産生へ及ぼす影響 . 第 10 回日本骨免疫学会. 沖縄. 2025.6.29-7.1.		
経費の執行状況	区 分	執行額(円)	備 考
	試薬などの消耗品	345,643 円	IgA 産生細胞の解析に必要な試薬・抗体等を購入し、実験に用いた。
	ディッシュなどのプラスチック製品の消耗品	224,667 円	細胞培養等に必要なディッシュやチューブ等を購入し、実験に用いた。
	学会旅費	88,833 円	日本免疫学会および日本薬学会に参加し、研究発表や情報収集を行った。
	共同実験施設利用費	140,857 円	動物実験施設および共用機器を利用し、実験および解析を実施した。