

感染やワクチンにおける免疫記憶に必須な B 細胞シグナル因子を発見

- TBK1 はマラリア感染で活性化される -

@発表のポイント：

- ◆感染症やワクチンで抗体をつくる B 細胞が免疫を長期にわたって記憶するために必須の分子とそのメカニズムを解明しました。
- ◆B 細胞の抗体応答の抗原特異性や長期記憶を司るリンパ濾胞 B 細胞^(注1)の形成において、細胞内シグナル分子である「TBK1」^(注2)が必須であることをマラリア^(注3)感染とワクチン免疫の動物モデルで証明しました。
- ◆免疫記憶の理解が深化し、マラリアなどの感染症の治療薬開発、ワクチン開発研究における B 細胞（抗体）応答の免疫記憶増強などによる技術向上への貢献が期待されます。

@発表概要：

東京大学医科学研究所のリー ミシェル (LEE, Michelle) 特任助教、チョバン ジェヴァイア(COBAN, Cevayir) 教授（大阪大学免疫学フロンティア研究センター招へい教授 兼任）らは、同研究所のチームや大阪大学、オックスフォード大学などとの共同研究にて、抗体をつくる B 細胞が免疫を記憶するために必須の分子を同定し、マラリア感染の防御やワクチンの効果に重要な役割を担うことを動物モデルで証明しました。

感染やワクチンの免疫は「二度なし」すなわち長期に記憶されることが知られています。この長期記憶は、治療薬やワクチン開発の鍵を握っています。しかしその詳細なメカニズムは不明なことが多く、免疫学に課された最大の謎でした。

リー特任助教、チョバン教授らの研究チームは、抗体を産生する B 細胞とその成熟と記憶の形成の鍵を握るとされるリンパ節の濾胞を詳細に解析し、自然免疫などに関わる細胞内シグナル因子の Tank Binding Kinase-1 (TBK1) が、マラリア感染において濾胞内 B 細胞で強く活性化されていることを発見しました。

TBK1 遺伝子を欠損したマウスを作成し、マラリア原虫を感染させたところ、再度のマラリア感染で死亡してしまい、免疫記憶ができなくなっていること、同様にワクチンの免疫記憶にも重要であることを世界で初めて証明しました。

これらの結果は、マラリアなどの感染症やワクチンの研究で重要な免疫記憶の謎に迫る重要な知見であり、今後の治療薬やワクチン開発にも貢献すると期待されます。

@発表内容：

感染やワクチンの免疫は「二度なし」すなわち長期に記憶されることが知られています。免疫記憶新型コロナウイルスによる感染症パンデミックにおいては、感染症に対する生体の応答、特に抗体をつくる B 細胞やその反応がどのくらい続くかといった免疫の記憶に関する研究に注目が集まっています。しかし、B 細胞の抗体応答における免疫記憶のメカニズムには不明な点が多く、現代免疫学の最大の謎の一つともいえます。

世界で数十万人の子供たちが命を落とすマラリア感染症は未だに有効なワクチンがなく、感染を繰り返すため、有効な免疫を誘導するメカニズムや免疫記憶をマラリア感染が操作する機序など、不明な点が多いことが知られています。

研究チームは、マウスのマラリア感染モデルにおいて自然免疫反応で重要な TBK1 というシグナル分子の役割を解明することを目的に今回の研究を開始しました。TBK1 は抗体産生細胞でもある B 細胞ではその役割が不明で、過去の論文でワクチン接種後に濾胞 B 細胞の TBK1 遺伝子の発現が上昇しているといった報告はありましたが、その詳細な機能を含め TBK1 の B 細胞、特に濾胞内における免疫記憶での役割は明らかにされていませんでした。

そこで東京大学医科学研究所マラリア免疫学分野のリー助教とチョバン教授は、同研究所の石井健教授、井上純一郎特任教授、津本浩平教授（工学部兼任）らのチームや大阪大学の黒崎智博教授、審良静男教授、坂口志文教授らのグループ、英国オックスフォード大学の A. Katharina Simon 教授らのグループとの共同研究を進め、いくつかの重要な知見を見出しました。

まず、研究チームはマウスを用いたマラリア原虫感染モデルにおいて、感染後にリンパ節に形成される濾胞構造に注目しました。濾胞形成には B 細胞が重要な役割を果たしますが、濾胞内の B 細胞にて自然免疫のシグナル分子である TBK1 が遺伝子やタンパクとして発現しているだけでなく、濾胞内でのみ強くリン酸化という活性化が起きていることが判明しました。

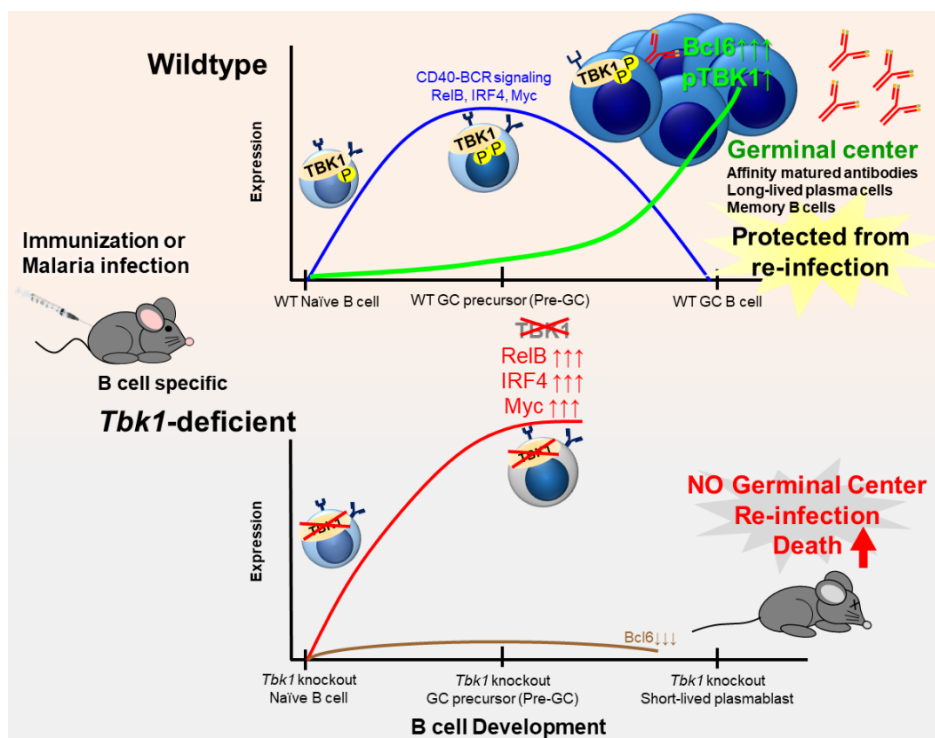
次に、TBK1 の機能を生体で詳細に解析するため、B 細胞だけに（B 細胞特異的に）TBK1 を欠損したマウスを作成し、マラリア原虫を感染させたところ、初期の反応の抗体反応は正常だったにもかかわらず、リンパ節の濾胞 B 細胞が顕著に減少していることを発見しました。B 細胞特異的な TBK1 欠損マウスの免疫記憶の欠如は、非致死性のマラリア原虫の再度の感染ではマウスが死亡してしまうといったデータなど、いくつかのモデルで証明されました。

これらの結果のメカニズムの解析を進めたところ、興味深いデータが得られました。まず、B 細胞の TBK1 は通常の B 細胞のホメオスターシス、すなわち通常の B 細胞の発生、分化には異常がなく、血中の抗体量も野生型と同等でした。一方で、濾胞 B 細胞の TBK1 の欠損は濾胞 B 細胞が通常より強く活性化されており、抗原からのシグナル（B 細胞受容体 BCR）や副刺激（CD40）による BCL6、RelB、IRF4 といったシグナル分子の発現が上昇していました。これは TBK1 が濾胞 B 細胞において抑制的に働くことによって濾胞 B 細胞の増殖、分化、成熟のバランスをとるために重要な役割を担っていることを示しています。

さらにワクチン接種によって誘導される抗体産生や濾胞 B 細胞の分化、成熟においても B 細胞内の TBK1 が必須であることも示し、TBK1 の濾胞 B 細胞の分化、成熟による免疫記憶の形成維持の機能はマラリア感染のみの特異的なものではなく、一般化されることも示しました。

今回研究チームは、自然免疫や慢性炎症がかかわるがん化、オートファジー、神経変性といった現象に深くかかわると知られている TBK1 が、長期にわたる免疫記憶、とくにリンパ節で形成される濾胞 B 細胞の分化、成熟に必須であることをマウスの動物モデルにてマラリア感染、ワクチン接種のモデルで証明しました。B 細胞の TBK1 をターゲットとしたマラリア感染やワクチン接種における免疫記憶の向上にむけた創薬やワクチン開発に寄与することが期待されます。

一方、TBK1 をターゲットとした病態、疾患も次々に明らかになりつつあり、がん、神経変性疾患、老化などで TBK1 をターゲットとした創薬、阻害剤開発研究が進んでいます。現在臨床でも、TBK1 阻害剤として知られるアムレキサノクス Amlexanox という治療薬が喘息や生活習慣病による肥満などに有効であり、一部承認薬として使用されています。今回の論文の成果はこのような TBK1 阻害薬の使用の現状にも、免疫応答への影響の有無を今後留意していく必要があることも示しています。



図：TBK1 のリンパ節濾胞 B 細胞における役割

通常のマウス (Wild type) と B 細胞だけで TBK1 を欠損したマウス (*Tbk1*-deficient) での感染後やワクチン接種後におきる変化を示す。横軸に濾胞 B 細胞の発生から成熟までの時間軸、縦軸にそれぞれの B 細胞シグナル分子の発現量 (もしくは活性化度合い) を表す。CD40-BCR signaling は抗原受容体 (BCR) と副刺激受容体 (CD40) の活性化の意 P はリン酸化 (Phosphorylation) つまり活性化の意味を表し、GC は Germinal Center の略。

@用語解説 :

(注1) 長期記憶を司るリンパ濾胞 B 細胞 :

B 細胞の免疫記憶を司る重要な組織はリンパ節であるのはよく知られていますが、抗体の抗原特異性やその記憶に重要な役割を握るのがリンパ濾胞 (Germinal Center) といわれています。古くから解剖学的に知られていた構造であり、抗体の親和性向上やクローン選択といった免疫機能の向上と記憶に深くかかわっていることが免疫学の研究で明らかになっています。しかし、濾胞内にて B 細胞がどのように濾胞を形成し、増殖し、また成熟するのかが不明な点が多く残っています。特にマラリア原虫の長期、もしくは頻回に感染する場合の抗体の成熟化、免疫記憶の形成において、その逃避、回避のメカニズムの解明は、治療薬やワクチン開発の鍵を握っていると言えます。

(注2) TBK1 :

TANK-binding kinase 1 (略して TBK1) は自然免疫、オートファジー、がん化、神経変性疾患などにかかわる細胞内の重要なシグナル伝達分子の一つとして知られています。セリンスレオニンキナーゼとしてウイルス感染の際に自然免疫細胞によるウイルス核酸の認識によって活性化し、インターフェロン産生などの抗ウイルス作用に必須であることが明らかになっていますが、B 細胞での役割はほとんど明らかになっていませんでした。

(注3) マラリア :

マラリア感染症は世界でも有数の感染者が毎年でており、アフリカなどを中心に毎年 40 万人前後の子供を中心に死亡者が報告されている重大な感染症の一つです。有効なワクチンは存在せず (一部有効なワクチンが最近承認されましたが、いまだに不十分です)、治療薬も耐性株の発生により、有効なワクチンと治療薬の開発にその病態形成と慢性化のメカニズムの解明が望まれています。

@発表雑誌 :

Journal: Journal of Experimental Medicine (JEM) online

Title: B cell intrinsic TBK1 is essential for germinal center formation during infection and vaccination in mice

Authors: Michelle S. J. Lee, Takeshi Inoue, Wataru Ise, Julia Matsuo-Dapaah, James B. Wing, Burcu Temizoz, Kouji Kobiyama, Tomoya Hayashi, Ashwini Patil, Shimon Sakaguchi, A. Katharina Simon, Jelena S. Bezbradica, Satoru Nagatoishi, Kouhei Tsumoto, Jun-Ichiro Inoue, Shizuo Akira, Tomohiro Kurosaki, Ken J. Ishii, Cevayir Coban* (*corresponding)