

「2度目の敵には 素早く攻撃」 免疫反応の仕組み解明

-記憶 B 細胞の抗体産生細胞への分化は転写因子「Bach2」が影響-

免疫学フロンティア研究センターの黒崎知博教授を中心とする共同研究グループは、免疫記憶を司っている主要な免疫細胞であるメモリーB細胞^[1]が再度の感染に素早く反応するのは、転写因子^[2]Bach2の発現量低下が要因であることを、マウスを使った実験で明らかにしました。

<研究の背景>

最初に細菌・ウイルスといった抗原に遭遇したIgM型^[4]ナイーブB細胞は、抗体産生細胞に分化し、抗体^[3]を作る様になります。その時同時に、胚中心B細胞を経てIgG型^[4]メモリーB細胞を作ります(図1)。生体が、最初に遭遇したのと同じ抗原に遭遇すると、IgG型メモリーB細胞はより迅速に抗体を作り出して効率的に抗原を排除します(図2)。

しかしながら、「IgG型メモリーB細胞がどのようなメカニズムを用いて素早く抗体を産生する様になるのか」は不明のままでした。それを説明する仮説として、大きく2つが存在していました。IgG型BCRはIgM型BCRよりも細胞内にシグナルを伝達する能力が高いことが知られています。従って、第一の仮説は、「B細胞の活性化・分化のしやすさは、細胞表面に発現しているBCR分子の型に起因する」というものです。一方、「ナイーブB細胞とメモリーB細胞は細胞内に発現している分子群にも違いがあり、このことが活性化・分化の能力の違いを引き起こしている」という仮説も唱えられていました。しかしながら、そのどちらが正しいのかは長く議論されていましたが、今まで決着はついていませんでした(図3)。

そこで共同研究グループは、未だ抗原にさらされていないナイーブ B 細胞が IgG 型 BCR を有する(IgG 型ナイーブ)マウスを人為的に作製し、仮説の検証に取り組みました。

<研究手法と成果>

通常のマウスは(図2)、仮説1の検証に必要なIgG型のBCRを持ったナイーブB細胞(IgG型ナイーブB細胞)を持ちません。そこで共同研究グループは、先天的にIgG型ナイーブB細胞を持つクローンマウスを作製しました。そして、IgG型ナイーブB細胞とIgM型ナイーブB細胞に抗原を投与し、抗体産生細胞への分化能力を評価したところ、同程度でした(図4)。このことから、BCRの型の違いだけでは、抗体産生細胞への高い分化能力を説明できないと分かりました。

次に、仮説2を検証するためにメモリーB細胞とナイーブB細胞の主立った遺伝子の発現量を比較したところ、メモリーB細胞の方が転写因子「Bach2」をコードする Bach2 遺伝子の発現量が5分の1に低下していることが分かりました。そこで、分子生物学的手法により IgM 型ナイーブ B 細胞の Bach2 の発現量を減らすと、減らす前より抗体産生細胞に分化しやすくなりました(図5)。これらの結果から、B細胞から抗体産生細胞への分化を抑制する機能を持つ転写因子 Bach2 の発現量が、メモリーB細胞では低下するため、抗体産生細胞への分化能力が高くなると分かりました(図6)。

<今後の期待>

今回、メモリーB細胞では、転写因子Bach2の発現量が厳密に制御されていることが、同じ抗原に再び出会ったときの迅速な応答に必要であることを明らかにしました。つまり、メモリーB細胞におけるBach2の発現量が正しく制御されないと、抗体が異常に作られてアレルギー反応や自己免疫疾患を引き起こしたり、抗体が十分に作られずに抗原に対する防御機能が低下したりしてしまう可能性を示唆しています。

メモリーB細胞の働きを理解することは、近年、猛威を振るっているインフルエンザなどに対する効果的なワクチンを開発するうえでも重要です。今後転写因子 Bach2 は、ワクチンや免疫疾患の創薬開発において新しい標的となると期待できます。

<補足説明>

[1] B細胞：免疫細胞の一種で、表面にあるB細胞抗原受容体(BCR)と呼ばれるタンパク質で病原体などの抗原を認識し、抗体を産生する。

[2] 転写因子：遺伝子の働きをオンにしたりオフにしたりする機能を持つタンパク質。DNA上に存在する転写を制御する領域に結合し、遺伝子発現のタイミングや量を調節する。

[3] 抗体：B細胞が分泌するタンパク質で、抗原に結合し生体防御に働く。抗体が結合した抗原は破壊されるか体から排除される。

[4] IgG型、IgM型：ある1つの抗原を認識する抗体がさまざまな機能を発揮するために、抗体は一部分を異なる形に変更したものを作り出すことができる。元々の型をIgM型といい、そこからIgG型、IgA型、IgE型という異なる型の抗体を作り出す。

<特記事項>

本研究は、独立行政法人科学技術振興機構 (JST) の戦略的創造研究推進事業チーム型研究 (CREST) 「アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術」研究領域(菅村和夫研究総括)における研究課題「液性免疫制御による新しい治療法の開発」(研究代表者:黒崎知博)の一環として行われました。

<著者・掲載論文・雑誌>

- Kohei Kometani, Rinako Nakagawa, Ryo Shinnakasu, Tomohiro Kaji, Andrei Rybouchkin, Saya Moriyama, Koji Furukawa, Haruhiko Koseki, Toshitada Takemori and Tomohiro Kurosaki.
- Repression of the Transcription Factor Bach2 Contributes to Predisposition of IgG1 Memory B Cells toward Plasma Cell Differentiation
- **Immunity** 2013年7月11日(日本時間:7月12日午前1時) online 掲載

<図の説明>

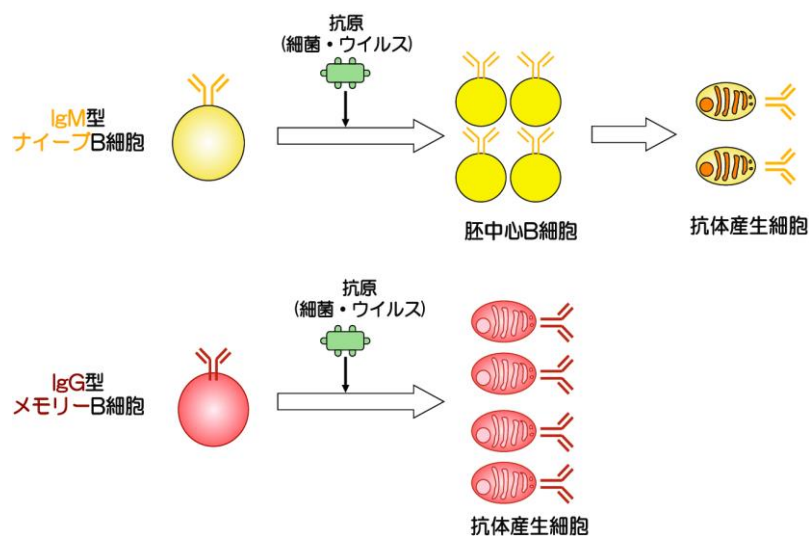


図 1 抗原に出会った時のそれぞれの B 細胞の抗体産生細胞への分化

IgM 型ナイーブ B 細胞は抗原に出会うと胚中心 B 細胞へ分化し、一部が抗体産生細胞に分化する。一方、IgG 型メモリー B 細胞は、抗体産生細胞へ迅速に大量に分化する。

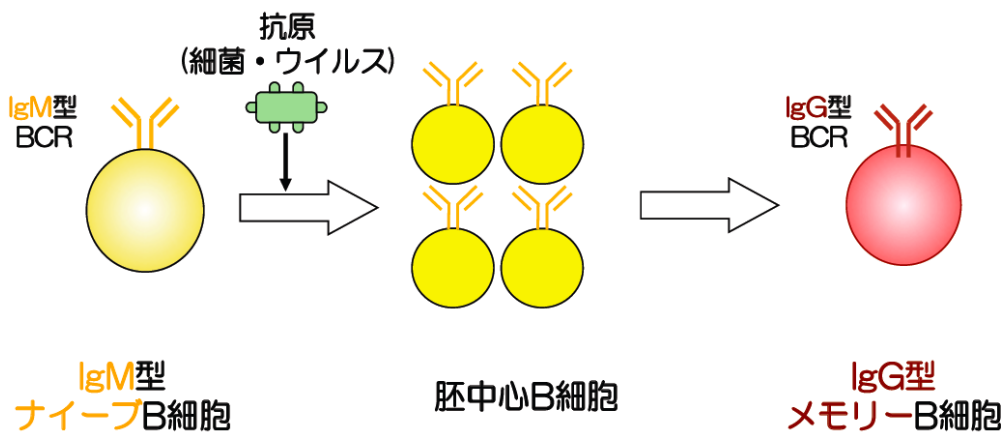


図 2 IgM 型ナイーブ B 細胞から IgG 型メモリーB 細胞への分化

IgM 型ナイーブ B 細胞は細菌やウイルスといった抗原に出会うと活性化し、胚中心 B 細胞と呼ばれる活発に増殖し細胞の数を増やし、質の良い BCR を作り出す状態へと変化する。その後その一部は、メモリー B 細胞となる。この過程で、BCR の型が IgM 型から IgG 型へと変化する。

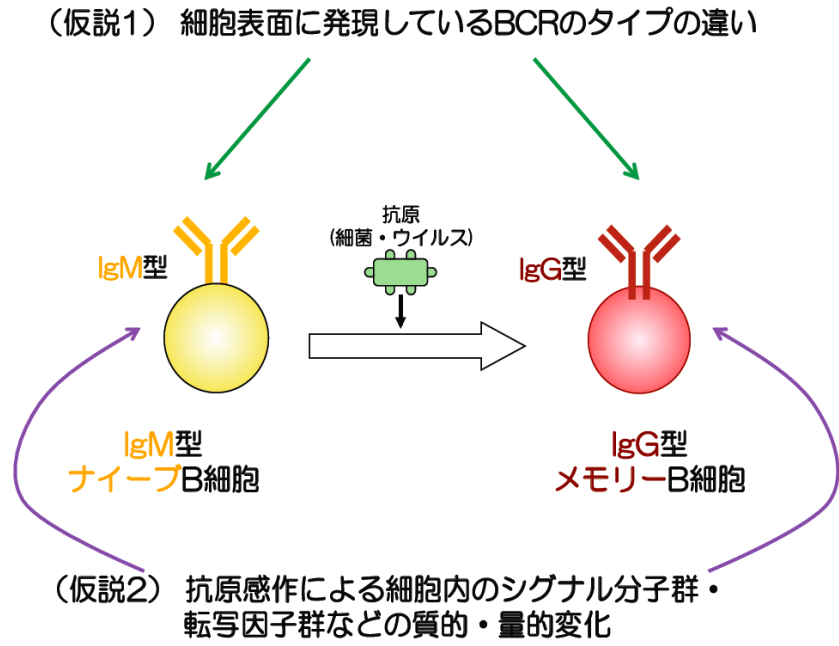


図3 2つの仮説

IgM型ナイーブB細胞とIgG型メモリーB細胞の分化能力の違いに関する2つの仮説がある。仮説1は、細胞表面に発現しているBCRの型の違い(IgM型かIgG型)により引き起こされるという説。仮説2は、抗原に出会い一度活性化することで生じるシグナル分子群・転写因子群などの質的・量的違いが原因であるという説。

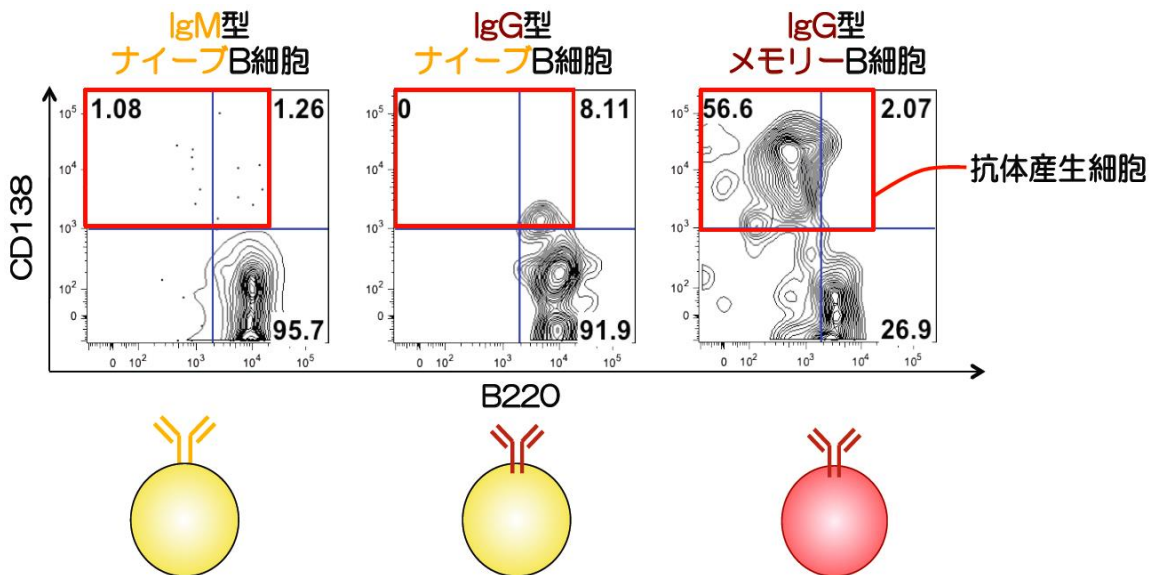


図4 BCRの型の違いによるナイーブB細胞の抗体産生細胞への分化能力の比較

仮説1を検証するためにIgG型ナイーブB細胞の分化能力を検討した。IgG型ナイーブB細胞の分化能力は、IgG型メモリーB細胞よりも、IgM型ナイーブB細胞に似た分化能力を示した。このことは、BCRがIgG型になるだけでは迅速反応を引き起こせないことを示している。

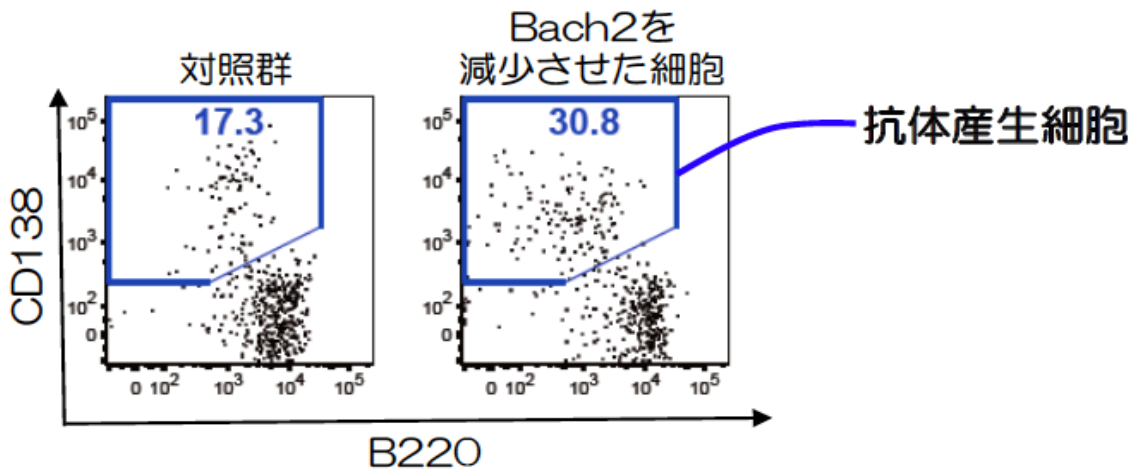


図 5 転写因子 Bach2 の減少による抗体産生細胞への分化能力の変化

IgM 型ナイーブ B 細胞の *Bach2* 遺伝子発現量を減少させ、抗体産生細胞への分化能を測定した。転写因子 *Bach2* を低下させた細胞は、抗体産生細胞 (CD138+) が 1.8 倍増えた。

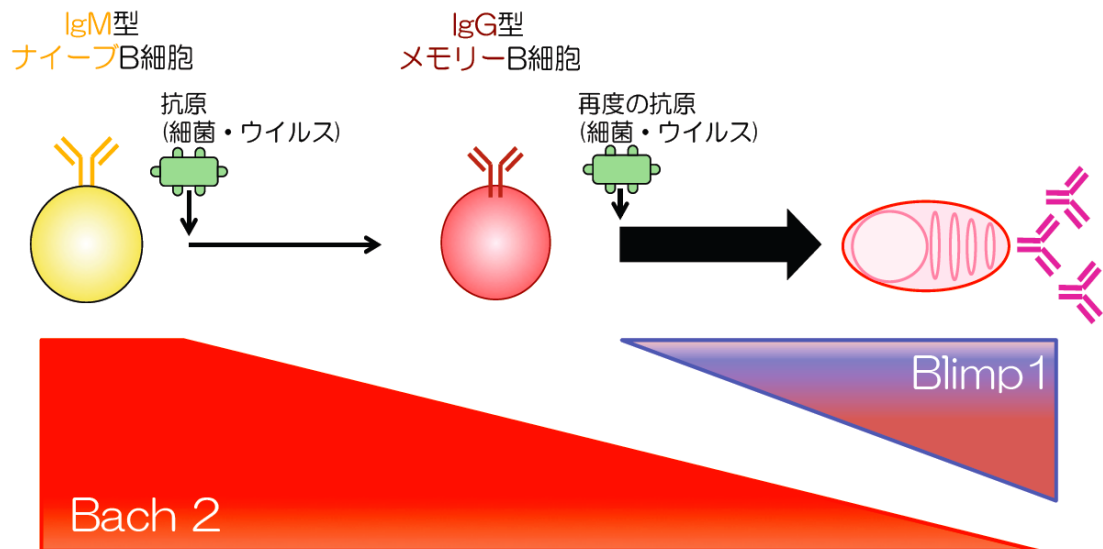


図 6 それぞれの B 細胞の抗体産生細胞への分化イメージ

IgM 型ナイーブ B 細胞は *Bach2* 発現量が高いのに対し、IgG 型メモリー B 細胞は発現量が低い。*Bach2* は抗体産生細胞の分化に必要な *Blimp1* 分子の発現を抑える働きをしている。そのため、IgG 型メモリー B 細胞は再度の抗原 (細菌・ウイルス) 暴露により、*Blimp1* の発現が増加しやすいため抗体産生細胞へ迅速に大量に分化できる。