

## 炎症抑制性 B 細胞の分化機構の解明

馬場義裕

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 分化制御研究室

### 【研究の背景】

自己免疫性炎症疾患において B 細胞は病態悪化因子であることが知られる。しかし、近年、炎症を抑制する IL-10 産生 B 細胞(制御性 B 細胞)が同定され、新たな B 細胞機能として注目されている。さらに、様々なヒト自己免疫疾患との関連性が指摘されている。我々はこれまで、B 細胞における  $\text{Ca}^{2+}$  流入が IL-10 の産生に必須であり、自己免疫疾患の一つである多発性硬化症のマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎を抑制するのに必要不可欠であることを示した(Immunity, 2011)。さらに、脳脊髄炎において、所属リンパ節に分化誘導されるプラズマブラストと呼ばれる B 細胞サブセットが特異的に IL-10 を発現することも明らかにしてきた(Immunity, 2014)。しかし、「制御性 B 細胞の性状と分化機序」は未だ不明であり、本研究分野の進展が大きく期待されていた。

### 【目的】

本研究課題では、疾患モデルマウスと培養技術を用いて、制御性 B 細胞の性状と分化機序を明らかにし、制御性 B 細胞の包括的理解を目指す。さらに、ヒト疾患病態への関与と新規治療法開発への可能性を検討する。

### 【方 法】

#### 1) 炎症抑制性プラズマブラストの性状解析

脳脊髄炎 EAE で誘導される IL-10 産生プラズマブラストの細胞表面マーカーの検証および mRNA-seq による網羅的遺伝子発現解析を行い、IL-10 陽性と陰性のプラズマブラストの違いを検証する。

#### 2) IL-10 産生制御性プラズマブラストの局在と分化、微小環境の解析

脳脊髄炎により誘導された IL-10 産生プラズマブラストの局在と他の細胞との相互作用を検証し、IL-10 産生プラズマブラストの分化を支える微小環境を同定する。

#### 3) ヒト IL-10 産生制御性プラズマブラストの性状解析と *in vitro* 培養系の確立

ヒト末梢血 B 細胞から IL-10 産生プラズマブラストを特異的かつ効率よく誘導する培養技術を樹立する。

### 【結 果】

- 1) IL-10 産生プラズマブラストを用いた網羅的遺伝子解析により、抑制作用に関与する分子を複数同定した。そのうちの一つの分子の発現パターン解析により、ナイーブ B 細胞には発現せず、プラズマブラストで発現が上昇することが判明した。現在、生体での機能を明らかにするために B 細胞特異的ノックアウトマウスを作成中である。
- 2) I型インターフェロンがマウス B 細胞の IL-10 産生を増強することを明らかにした。特に、TLR シグナルとの協調作用が顕著であることもわかった。
- 3) われわれは、CpG, IL-2, IL-6, I型インターフェロンの刺激でヒトの IL-10 産生プラズマブラストを誘導する事に成功したが、細胞の増殖はわずかであった。この問題を克服するために、ストローマ細胞との共培養を行うことにした。このストロー

マ細胞には、B 細胞の増殖と分化に影響すると思われる様々な遺伝子(CD40L、BAFF、IFN など)を導入しており、現在、いくつかの株が得られた。

## 【考 察】

1)により IL-10 以外の新規抑制機能が明らかになれば、IL-10 産生 B 細胞との比較検討や、どの疾患に関与するのかを明らかにしていくことにより、制御性 B 細胞の全体像が明らかになることが期待される。また、B 細胞の IL-10 産生には、BCR、TLR、CD40 からのシグナルが重要だと考えられてきたが、そこに、I 型インターフェロンという新たな要素が加わり、IL-10 産生 B 細胞の分化過程解明の一助になると考えられる。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

I 型インターフェロンは自己免疫疾患との関係が深いことから、B 細胞と I 型インターフェロンの相互作用の存在が疾患病態の理解に繋がる可能性がある。また、独自に開発しようとしている培養系が成功すれば、様々な疾患における IL-10 産生 B 細胞誘導能を調べることができ、新規診断法開発の糸口になると考えられる。さらに、選択的に IL-10 産生 B 細胞を増やすことができれば、細胞移植治療への可能性が検討される。

## 【参考・引用文献】

- Matsumoto M., Fujii Y., Baba A., Hikida M., Kurosaki T. & Baba Y. The calcium sensors STIM1 and STIM2 control B cell regulatory function through interleukin-10 production. *Immunity* 34, 703-714, 2011
- Matsumoto M., Baba A., Yokota T., Nishikawa H., Ohkawa Y., Kayama H., Kallies A., Nutt S.L., Sakaguchi S., Takeda K., Kurosaki T. & Baba Y. Interleukin-10-producing plasmablasts exert regulatory function in autoimmune inflammation. *Immunity* 41, 1040-1051, 2014
- Baba Y, Matsumoto M, Kurosaki T: Signals controlling the development and activity of regulatory B-lineage cells. *Int. Immunol.* 27 (10): 487-493, 2015
- 馬場 義裕:免疫反応を抑制する B 細胞:制御性 B 細胞. ライフサイエンス領域融合レビュー 2016
- 馬場 義裕:B 細胞ストア作動性カルシウム流入による自己免疫性炎症反応の制御機構. 薬学雑誌 136 (3): 473-478, 2016