

記憶 B 細胞産生の分子メカニズム

井上 毅

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】

我々の体は、一度出会った細菌やウイルスなどの抗原に再び出会ると、一度目よりも大量の抗体を迅速に作り出して速やかにその抗原を除去し、生体を防御する。これは、抗原に初めて出会う B 細胞(ナイーブ B 細胞)よりも、一度目の免疫反応で抗原を記憶した B 細胞(記憶 B 細胞)が素早く反応できるためである。免疫記憶応答はワクチン療法の根幹となる免疫反応であり、記憶 B 細胞の産生、活性化原理の解明は、インフルエンザなどに対する効果的なワクチン開発戦略において重要な課題である。近年、我々は変異マウスを用いた稀少記憶 B 細胞の検出系を開発し、従来の概念を覆す、「抗原への親和性成熟があまり進んでいない胚中心(GC)B 細胞が記憶 B 細胞に分化誘導されやすい」という新しい記憶 B 細胞産生機構に関するモデルを提唱した(図 1)^{1, 2, 3)}。

【目 的】

抗原への親和性の低い GC B 細胞では転写因子 Bach2 の発現が高く、Bach2 欠損マウスでは記憶 B 細胞産生に著明な異常が認められたことから(図 2)²⁾、本研究では上記モデルを検証・発展すべく、Bach2 欠損マウスを解析することで記憶 B 細胞産生制御機構の分子基盤の解明を目指した。

【方 法】

本研究では、まず Bach2 欠損 GC B 細胞の表現型解析に注力した。さらに Bach2 欠損 GC B 細胞を単離し、トランスクリプトーム解析、メタボローム解析等を統合したバイオインフォマティクス解析を行うことで、GC から記憶 B 細胞への分化において Bach2 が果たしている役割を解析した。

【結 果】

Bach2 欠損マウスの免疫応答過程を詳細に解析したところ、Bach2 欠損 GC B 細胞は増殖能が亢進しており、GC が dark zone に偏った過活性化状態にあることが示唆された。トランスクリプトーム、メタボローム解析の結果もこれを支持するものであり、c-Myc 標的因子の上昇、細胞周期関連因子の上昇が見られたいっぽう、興味深いことに、mTOR シグナル経路の活性化とグルコース代謝産物の上昇も認められた。そこで、Bach2 欠損マウスにラパマイシンを投与して GC 反応時の mTOR の活性阻害を行ったところ、Bach2 欠損 GC B 細胞における mTORC1 活性の低下に伴う記憶 B 細胞産生の部分的な回復が認められた(図 2)。

【考 察】

以上の結果より、Bach2 欠損マウスにおける記憶 B 細胞産生異常の原因の一つは、エネルギー代謝の異常亢進であることが示された。このことは、活発な活性化状態にある GC B 細胞から quiescent な記憶 B 細胞へ分化するためにはエネルギー

一代謝機構の大きな転換が必要であることを示唆しており、Bach2 はその制御に重要な役割を果たしていると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究より、記憶 B 細胞の産生には B 細胞の代謝制御が大きく寄与していることが示唆された。今後は、代謝調節によって生成した記憶 B 細胞の数および質の評価を行うため、インフルエンザウイルス感染モデルを用い、抗原(ウイルスタンパク質)特異的記憶 B 細胞の BCR レパトア解析及び抗体の機能解析を行う。これらの研究で得られる知見は新しいワクチン開発戦略の重要な基盤を提供するものと期待される。

【参考・引用文献】

1. Kurosaki T et al., Memory B cells. *Nat Rev Immunol.*, 2015 Mar;15(3):149-159
2. Shinnakasu R et al., Regulated selection of germinal center cells into the memory B cell compartment. *Nat Immunol.* 2016 Jul;17(7):861-869
3. Inoue T et al., Generation of memory B cells and their reactivation. *Immunol Rev.* 2018 May;283(1):138-149

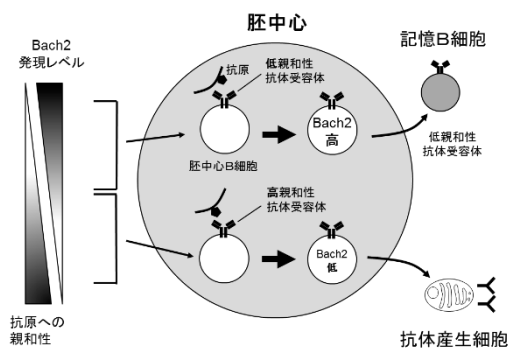


図 1. Bach2 発現量と BCR 親和性が規定する記憶 B 細胞産生メカニズム

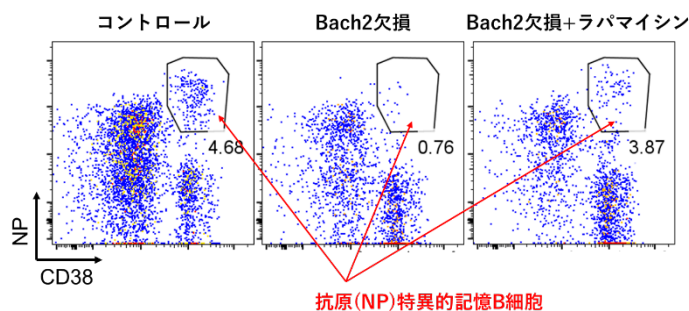


図 2. Bach2 欠損マウスにおける記憶 B 細胞産生異常とラパマイシン投与による回復