

## インフルエンザ感染における液性免疫記憶形成機序

新中須亮

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】

インフルエンザワクチンの予防効果は、抗体が主要な役割を担っており、通常の感染では、ウイルスの変異が高頻度に生じる部位 (Head 部位) に対する抗体を保持するメモリーB 細胞が多くを占める。ただ、稀に、変異が生じにくい部分 (Stem 部位) に対する抗体 (万能記憶抗体) を有するメモリーB 細胞を保持するヒトが存在し、このメモリーB 細胞の存在がパンデミック感染のときに非常に重要であることが証明されてきている。

「免疫記憶の形成・維持機構」は免疫研究の中心的課題にも関わらず、担当細胞であるメモリーB 細胞の数が生体内で非常に少なく、また、信頼のおける機能検定系が存在しないため、それらが大きな障害となり、その進展が阻まれてきた。このため、ワクチン療法は、免疫記憶に基盤をおいた重要な感染予防法であるにもかかわらず、依然として経験則に頼っているのが現状である。

### 【目 的】

我々はこれまでの研究手法における弱点を克服すべく、これまでに新規プローブ開発、生体内メモリーB 細胞をトレースできる遺伝子改変マウス<sup>1,2)</sup>、という方法論の樹立を行ってきており、本研究では、これらの実績を基に、ウイルス感染時の液性免疫記憶形成、具体的には「なぜ、万能抗体保持メモリーB 細胞が稀にしか形成できないか」という課題解明に取り組む。

### 【方 法】

#### 1) サイレンシングモデル検証

Stem 特異的 BCR は自己抗原反応性も有するとの報告もあり、可能性の一つとして Stem 生体内で制御性 T 細胞によるサイレンシングが挙げられた。そこで、制御性 T 細胞を枯渇させることにより、Stem 領域反応性 B 細胞の数の上昇がみられるかどうか検討した。

#### 2) アクセスモデル検証

ウイルス粒子の代わりに、native に近い topology で発現させたフル HA と、HA の Stem 領域のみを発現させたもの (この場合 Stem 領域にたいするアクセスは非常に良くなると考えられる) をワクチン抗原として免疫し、Stem 領域に対して活性化される B 細胞についての評価を行った。

### 【結 果】

- 1) 制御性 T 細胞枯渇マウスと野生型マウスをそれぞれ A 型インフルエンザ Narita 株で感染させ、stem 特異的 B 細胞の GC B 細胞、メモリー細胞への分化と抗体産生誘導について評価を行った。その結果、メモリーB 細胞 GC B 細胞分化については両群で大きな差はみられなかった。また、抗体価を評価しところ、制御性 T 細胞枯渇群で stem 特異的抗体価がやや低かった。

- 2) HA フル抗原と Stem 部位のみの抗原を用いて免疫を行い、Stem 特異的メモリーB 細胞、GC B 細胞の誘導効率を比較したところ、HA フル抗原の場合、その多くが Head 特異的な細胞で stem 部位特異的細胞は 1/5 から 1/10 倍程度の誘導効率であった。stem 抗原免疫の場合は、約 2 から 7 倍程度フル抗原と比べ誘導効率が高かった。

### 【考 察】

Stem 特異的 BCR は自己抗原反応性も有するとの報告もあったため、制御性 T 細胞を枯渇させることにより Stem 特異的細胞の活性化抑制効果が弱まることが期待されたが、むしろ逆の結果が得られた。おそらく、他の自己抗原への反応性が高まっていたことから寧ろ HA 抗原への特異的反応が弱まってしまった可能性が示唆された。一方、Stem 部位のみ抗原を用いたアクセスモデルの検証実験から、Head 部位を除いた抗原を用いることで、Stem 特異的 B 細胞の誘導効率が上がっていたことより、インフルエンザ感染時の stem 特異的メモリーB 細胞誘導が難しい理由は、B 細胞が HA の stem 部位にアクセスしづらいことが理由の一つである可能性が示唆された。現在は、計画書で提案している希少レパトモデルについても検証中であり、この結果も合わせて最終的な結論を出す予定である。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

ワクチンによる感染予防法の原型はジェンナーによって 200 年以上も前に発見されたが、依然として、インフルエンザなどの変異ウイルスに対する真に有効な方法を確立できていない。申請者らの研究室は、効率的な万能抗体誘導法(ワクチン)の確立を目指した研究も同時に行なっているが、本研究から得られつつある知見は、ワクチン開発研究にも活かされており非常に貢献できていると考えている。

### 【参考・引用文献】

- 1) **Shinnakasu R**, Inoue T, Kometani K, Moriyama S, Adachi Y, Nakayama M, Takahashi Y, Fukuyama H, Okada T, Kurosaki T : Regulated selection of germinal-center cells into the memory B cell compartment. *Nat Immunol.* 17(7):861-869. 2016
- 2) **Shinnakasu R**, Kurosaki T : Regulation of memory B and plasma cell differentiation. *Curr Opin Immunol.* 45:126-131. 2017 Review.