

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】

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 細胞および長期寿命プラズマ細胞は液性免疫の中心としてはたらく細胞である。これらの細胞は主に胚中心反応を経て産生されることから、我々は特に胚中心から記憶 B 細胞が産生されるメカニズムの解明に注目して研究を進めている。先行研究で我々は転写因子 Bach2 が記憶 B 細胞産生に必須の因子であることを発表していたが(Ref.1)、前年の研究助成の成果として、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を報告することができた。

【目 的】

そこで本年の継続助成による研究では、野生型マウスにおける記憶 B 細胞産生過程においても胚中心 B 細胞の代謝制御が重要な役割を果たしているのかを、新たなマウスモデルを導入・作成することにより *in vivo* で検証することを目的とした。

【方 法】

野生型マウスにおける胚中心 B 細胞に特異的・誘導的に代謝状態を変化させることを目的として、まず mTORC1 阻害剤であるラパマイシンに耐性となる mTOR 遺伝子変異マウスを導入した(図 1)。このマウスと NP ハプテン特異的 BCR(B1-8)ノックインマウスを交配し、図 1 に示すような B 細胞移入実験を行うことで、ドナー野生型 B 細胞特異的にラパマイシンを作用させる一方、胚中心で B 細胞と相互作用する濾胞樹状細胞(FDC)や濾胞ヘルパーT 細胞(TFH)にはラパマイシンが作用しない環境を作り出すことができる。この系を用いて、胚中心産生時に B 細胞特異的に mTORC1 活性を阻害することによる記憶 B 細胞産生に及ぼす影響を解析した。

【結 果】

mTOR 野生型および変異型 B1-8 ノックイン B 細胞を 50:50 の割合で mTOR 変異マウスに移入し、NP-タンパク抗原免疫後におけるラパマイシン投与の効果解析したところ、ラパマイシン感受性(野生型)記憶 B 細胞の割合、細胞数共に顕著な増加が認められた(図 2)。この記憶 B 細胞は多くが CD73 陽性であったことから、mTORC1 活性低減は胚中心由来の記憶 B 細胞産生を亢進させることが明らかになった。また、この記憶 B 細胞を単離し、活性化 CD4⁺ T 細胞と共にマウスに移入し NP 抗原刺激によるリコール反応を解析することで、ラパマイシン投与によって増加した記憶 B 細胞は機能的に応答できることも確認できた。

【考 察】

以上の結果より、Bach2 欠損という特殊な環境下だけではなく、野生型マウスにおける胚中心反応過程においても mTORC1 活性は胚中心 B 細胞分化に重要な役割を果たしており、低代謝状態は記憶 B 細胞分化を亢進させる効果を持つ

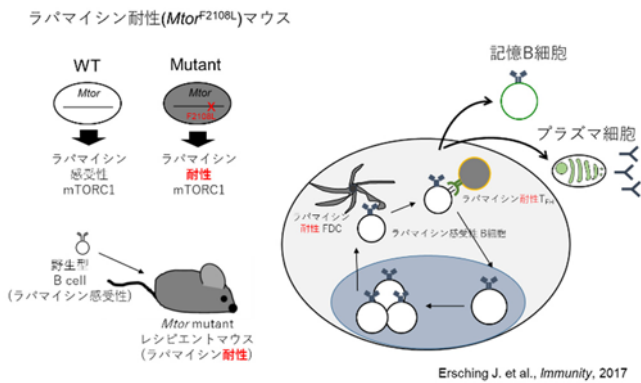
ことが明らかになった。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

今回の結果から、代謝低減によって増加した NP ハプテン特異的記憶 B 細胞のリコール反応は正常であることが分かったが、今後はインフルエンザウイルス等の複雑な抗原に対する代謝制御に伴う記憶 B 細胞の親和性・エピトープの変化を解析していく予定である。これらの研究で得られる知見はインフルエンザウイルスに対するより効果的なワクチン開発に資するものと期待される。

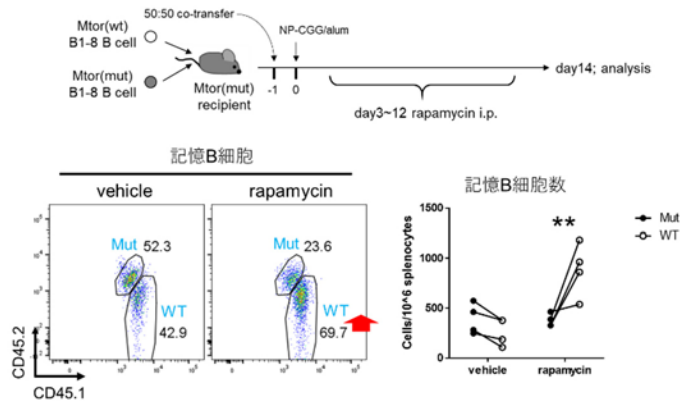
【参考・引用文献】

Shinnakasu R et al., Regulated selection of germinal center cells into the memory B cell compartment. *Nat Immunol.* 2016 Jul;17(7):861-869



「B細胞だけに」ラパマイシンを作用させることが可能

図 1. ラパマイシン耐性 *Mtor* 変異マウスを用いた B 細胞移入実験



mTORC1活性低減により記憶B細胞分化が亢進する

図 2. B 細胞特異的ラパマイシン作用による記憶 B 細胞産生の上昇