

新規レポーターマウスを用いた長寿命抗体産生細胞の可視化とその動態解析

小池拓矢

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】

抗体による感染防御が時に数十年と持続するのは、抗体産生細胞である形質細胞の一部が骨髄で長期に生存し、抗体を分泌し続けるからである。その生体防御における重要性にもかかわらず、短寿命形質細胞と長寿命形質細胞を識別可能な分子マーカーが存在しなかったために、長寿命形質細胞の研究は進展してこなかった。

【目的】

本研究では新規に作製した長寿命形質細胞を特異的に蛍光標識できる遺伝子改変マウスを用いて長寿命形質細胞に特徴的な遺伝子発現や局在・動態を明らかにすることを目的とする。

【方法】

骨髄形質細胞の生存期間を調べるために、新規の形質細胞系統追跡マウスを作製した。このマウスでは、薬剤の投与時に形質細胞が不可逆的に蛍光標識されるが、投与後新規に形成された形質細胞は標識されない。このため、形質細胞が標識後何日生存していたかを判別することができる。

【結果】

形質細胞系統追跡マウスを用いて、モデル抗原で免疫後に形成された形質細胞を標識し、経時的に解析した。標識された抗原特異的形質細胞は標識後2週間は大きく減少し、その後一定の細胞数となり、長期に生存した。この結果より、骨髄に流入した形質細胞のごく一部の集団のみが長寿命形質細胞になることが示された。また、長寿命形質細胞はB220陰性MHCII陰性分画として識別できることを発見した。さらに、我々は骨髄のライブイメージングにより、骨髄に流入直後では動いている形質細胞が観察できるが、全ての長寿命形質細胞は静止していることを明らかにした。

【考察】

これらの結果を踏まえると、形質細胞が骨髄に移行するだけでは長寿命にならないことが明らかになり、また、骨髄の中の限定された環境に形質細胞が生着することが、形質細胞の長寿命化に重要であることが推察される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

短寿命と長寿命の形質細胞を明確に分離することが可能となったので、今後の網羅的遺伝子発現解析等により長寿命形質細胞の生存機構を明確にできれば、ワクチン効果の延長に貢献すると考えられる。