

プラズマ細胞の移動と生存を制御する新しいメカニズム

伊勢 渉

大阪大学 感染症総合教育研究拠点 生体応答学チーム

【研究の背景】

ウイルスからの感染防御においては、ワクチンによって誘導された中和抗体の持続性が鍵となる。抗体の半減期が数日から数週間であることを考えると、中和抗体の持続産生で鍵を握るのは抗体産生細胞(プラズマ細胞)の生存性である。脾臓やリンパ節などのリンパ組織で誕生したプラズマ細胞の大部分は短寿命であるが、一部の細胞が骨髄などに存在する“生存ニッチ”へ移動し、長期生存性を獲得すると考えられている。しかし「一部」の細胞とはどのようなものなのか、stochastic な制御なのか、それとも選択性があるのか、についてはこれまで全く明らかにされてこなかった。これらの疑問を解明することは、持続性に優れたワクチンを開発するうえで重要であると考えられる。

【目 的】

本研究では、抗原の免疫によってリンパ組織で誘導されたプラズマ細胞が、どのような機構により生存ニッチである骨髄へ移動するのかを明らかにすることを目的とした。

【方 法】

抗原(ハプテン NP) 特異的 B 細胞をマウスに移入した後、NP-CGG で免疫した。実験によっては Klf2 flox x creERT2 マウスや Itgb7 flox x creERT2 マウスから分離したマウスを移入し、免疫後にタモキシフェンを投与した。免疫 7 日後に脾臓、血液、骨髄に存在するドナー由来プラズマ細胞の表面分子や遺伝子発現を解析した。

【結 果】

- 1) 免疫 7 日後に骨髄、あるいは脾臓に存在する抗原特異的プラズマ細胞を分離し、200 以上の表面抗原の発現パターンを比較した。その結果、骨髄プラズマ細胞はインテグリン $\beta 7$ を高発現するのに対し、脾臓プラズマ細胞はインテグリン $\beta 7$ を高発現するもの(インテグリン $\beta 7^{\text{hi}}$)と低発現する細胞(インテグリン $\beta 7^{\text{lo}}$)が存在することが判明した。また免疫後に血液内に検出される抗原特異的プラズマ細胞は一様にインテグリン $\beta 7^{\text{hi}}$ であった。
- 2) 免疫7日後の脾臓のインテグリン $\beta 7^{\text{hi}}$ あるいはインテグリン $\beta 7^{\text{lo}}$ プラズマ細胞、そして骨髄プラズマ細胞を分離し、遺伝子発現を比較したところ、脾臓のインテグリン $\beta 7^{\text{hi}}$ プラズマ細胞と骨髄プラズマ細胞は遺伝子発現パターンが似通っていた。また抗体の CDR3 配列も有意に共通するものが多くみられた。以上より脾臓で誕生したプラズマ細胞のうち、インテグリン $\beta 7^{\text{hi}}$ 細胞が選択的に血液に流出し、骨髄へ移動することが示唆された。
- 3) インテグリン $\beta 7$ の発現を制御する分子として転写因子 Klf2 が知られている。そこで Klf2 の発現パターンを調べたところ、インテグリン $\beta 7^{\text{hi}}$ プラズマ細胞が Klf2 を高発現していた。Klf2 の誘導性ノックアウトマウスを用意し、プラズマ細胞の分化をみたところ、Klf2 欠損プラズマ細胞はインテグリン $\beta 7$ の発現を欠き、脾臓から血液への流出、骨髄への移動が抑制されていた。以上の結果から転写因子 Klf2 がプラズマ細胞のリンパ組織からの流出に必須の転写因子であることが判明した。
- 4) Klf2 依存性にプラズマ細胞の移動を制御する分子を同定する目的で、インテグリン $\beta 7$ 欠損マウスを作製した。予想に反し

てインテグリンβ7 欠損プラズマ細胞は正常に脾臓から血液に流出し、骨髄へ移動する能力を有していた。このことから、インテグリンβ7 は骨髄指向性プラズマ細胞の良い分子マーカーであるが、リンパ組織からの流出には機能的に必要なではないことが示された。

【考 察】

本研究により、リンパ組織から骨髄へ移動するプラズマ細胞のマーカーを初めて同定できた。またリンパ組織からの移動を制御する重要分子として転写因子 KLF2 を同定した。今後は、KLF2 の標的分子(接着分子あるいはケモカインレセプターなど)を同定することが重要であると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

プラズマ細胞の骨髄生存ニッチへの移動メカニズムを解明することで抗体応答の持続化が可能なワクチン開発に貢献することが期待できる。また自己抗体産生プラズマ細胞の長期生存を阻害する方法の開発にもつながる可能性があると考えられる。

【参考・引用文献】

Koike T, Fujii K, Kometani K, Butler NS, Funakoshi K, Yari S, Kikuta J, Ishii M, Kurosaki T, Ise W. Progressive differentiation toward the long-lived plasma cell compartment in the bone marrow. J Exp Med. 2023 Feb 6;220(2):e20221717.