

B リンパ球のホメオスターシスと活性化の制御機構の研究

高津 聖志 (東京大学医科学研究所 感染免疫部門免疫調節分野 教授)

【概要】

B リンパ球は骨髄幹細胞より発生し、最終的に抗体産生細胞に成熟・分化する。無血清培地を利用する新規培養系の開発により、B 細胞系列への分化の決定に関する遺伝子、チロシンキナーゼ、転写因子等が次々と明らかにされている。しかしながら、B リンパ球のホメオスターシスの分子機構、自然免疫に関する B-1 細胞や獲得免疫に関する B-2 細胞の成熟や分化の制御の違いなど未だに不明の点が多い。本研究は B リンパ球のホメオスターシスと活性化の制御機構を IL-5 とアダプター分子に焦点を合わせ多面的に明らかにすることを目的としている。(1) IL-5 による B リンパ球のホメオスターシス制御に関して、IL-5 による B-1 細胞の生存維持、恒常的増殖誘導の分子機構、腸管粘膜リンパ固有層の分泌型 IgA 産生 B-1 前駆細胞の発生、分化に及ぼす IL-5 の役割、腸管粘膜での IL-5 産生細胞の同定とその制御系を明らかにする。また、IL-5 依存性の IgH スイッチ組み替えに関与する遺伝子の単離同定と機能を探索する。(2) アダプター分子による B リンパ球のホメオスターシス制御に関して、ドミナントネガティブ型の Lnk 開発シトクロウイルスの発現系に組み込んで造血幹細胞に導入後放射線照射マウスに移入後、機能的な造血幹細胞が産生されるか解析する。さらに、幹細胞因子 (SCF) 以外で幹細胞のホメオスターシスを制御する新規分子を探索する。

本研究は、B リンパ球のホメオスターシスや活性化の制御機構を IL-5 と Lnk アダプター分子の役割を中心に総合的に研究するが、このような研究は国内外でなされていない。我々は、IL-5 とレセプターの構造と機能を解析し、B リンパ球に対する生理作用の解析を含め、この領域で世界をリードしている。とりわけ B-1 細胞の発生、増殖、IgM や IgA 産生における研究、Btk 活性化に関する研究は国内外で高く評価されている。Lnk による造血幹細胞や B リンパ球のホメオスターシスに関する我々の研究はきわめて高い評価をえている。

【期待される成果】

抗体は免疫制御の主体をなすエフェクター分子の一つである。抗体を産生すべく運命づけられた B リンパ球の恒常性と活性化が制御されているかを明らかにすることは、有効なワクチン開発を含めきわめて重要な課題である。IL-5 は自然抗体の産生を促進し自然免疫を制御するのみならず、獲得免疫における抗体産生の促進にも重要な作用を発揮する。IL-5 や Lnk による B リンパ球のホメオスターシス制御の研究は我々の研究グループにより長年独自に推進してきたものであり、研究手法の開発やその独創性も含め高く評価されている。この研究テーマの遂行により造血幹細胞の維持機構、B リンパ球の増殖維持やその前駆細胞の増殖や分化の制御機構が明らかになる。効率良い骨髄移植の開発、自然抗体産生を高めるワクチン開発に大きな手がかりを与えることが予想され、本研究プロジェクトの社会的な貢献度は極めて高い。

【関連の深い論文・著書】

Moon, B-Y., K. Miyake, S. Takaki, and K. Takatsu. Mature B-1 cells require IL-5/IL-5 receptor for their maintenance and optimal activation in the peritoneal cavity. *J. Immunol.* in press, 2004.
Takaki S, Takatsu K. et al. Impaired lymphopoiesis and altered B cell subpopulations in mice overexpressing Lnk adaptor protein. *J. Immunol.* 170: 703-710, 2003.
Takaki S, Morita H, Tezuka Y, Takatsu K. Enhanced hematopoiesis by hematopoietic stem cells lacking intracellular adaptor protein, Lnk. *J. Exp. Med.* 195: 151-160, 2002.
Horikawa, K., K. Takatsu, et al. Essential role of signal transducer and activator of transcription (Stat) 5 for interleukin-5-dependent IgH switch recombination in mouse B cells. *J. Immunol.* 167: 5018-5026, 2001.
Yoshida, T., S. Takaki, and K. Takatsu. Defective B-1 cells development and impaired immunity against *Angiostrongylus cantonensis* in IL-5Ra deficient mice. *Immunity* 4: 483-494, 1996.

【研究期間】 平成 16 ~ 20 年度

【研究経費】 80,800 千円

【ホームページ】

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/meneki/index-j.html>