

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学I)



研究課題名 液性免疫記憶の生成・維持・活性化機序

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授

くろさき ともひろ
黒崎 知博

研究分野：免疫学

キーワード：免疫記憶

【研究の背景・目的】

免疫システムは、まずウイルスをはじめとする侵入異物を局所で感知し、一時防御機構を発動し、続いて全身に配置されたリンパ組織における効率的な防御反応を開始・継続しながら、タイムリーな終焉を迎える。さらには、「免疫記憶」により、予想される外来異物の再侵入への準備を可能にするとともに、再侵入に対して迅速に対応できるようになっている。

この「免疫記憶」機能を担うメモリーB・T細胞は一次免疫反応中に生成されるわけであるが、ナイーブ細胞とは異なり、長期の寿命を有し維持され、異物の再侵入（二次免疫）により迅速・効率的に、メモリーB細胞の場合、長期抗体産生細胞へと分化し、再侵入異物を速やかに排除する。このような機能的な重要性にもかかわらず、メモリーB細胞のユニークな機能（迅速反応性・長期寿命）を支える分子機序に関する研究はほとんど進展してこなかった。この点を明らかにするためには、まず、生体内でメモリーB細胞がどのような分化経路により生成されるのか、又、生成されたメモリーB細胞は生体内の何処に存在するのかは、明らかにされなければならない根源的課題である。

本研究では、従来の研究手法に加えて、メモリーB細胞の動態を *in vivo* で追跡する実験系の開発、を行い、これら実験手法を駆使して、この根源的課題を解決することを目的とする。

【研究の方法】

外来性抗原モデルとして、メモリーB細胞のトレースが最も確立しているNPを用いたハプテン抗原系を用いる。

メモリーB細胞の分化経路の検索に関しては、以下の実験手法を用いてアプローチする。メモリーB細胞は、従来、胚中心(Germinal Center; GC)B細胞から分化してくると考えられていたが、GC形成のないマウスでもメモリーB細胞が発生することより、この考えは再検討を要する重要な課題と考えられる。この課題解決には、GC-B細胞特異的プロモーターを用いて、このプロモーターが発現した後の細胞系列では蛍光蛋白が不可逆的に発現する Fate-mapping マウスを作成し、このマウスを用いて検定する。

メモリーB細胞の存在部位の同定に関しては以

下の方法を用いる。メモリーB細胞に特異的に発現する遺伝子を単離し、この遺伝子座位を用いて新規 fate-mapping マーカーを保持するマウスを単離する。このマウスでは、メモリーB細胞特異的に蛍光を発するようになる。この蛍光を発している細胞がリンパ節のどの部位に存在するかを蛍光顕微鏡を用いて詳細に観察していく。

【期待される成果と意義】

免疫記憶を応用した典型的な治療法はワクチン療法であり、安全かつ有効な新規ワクチン開発への、基盤的知見は未だに集積しておらず、多分に経験則に頼っているのが現状である。この大きな原因の一つはメモリーB細胞の分化・活性化シグナル機序が明瞭でないためと考えられる。

本研究は、イメージングをはじめとした新規研究手法を導入して、メモリーB細胞の分化・活性化機序を分子・細胞・個体レベルで明らかにしようとするもので、この基盤的情報の蓄積は、ウイルスをはじめとするワクチン療法の新しい有効な方法の開発につながり、社会的波及効果は甚大である。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Hikida, M., Casola, S., Takahashi, N., Kaji, T., Takemori, T., Rajewsky, K. and Kurosaki, T. PLC γ 2 is essential for formation and maintenance of memory B cells. *J. Exp. Med.* 206, 681-689 (2009).
- Kurosaki, T., Shinohara, H. and Baba, Y. B cell signaling and fate decision. *Ann. Rev. Immunol.* (in press)

【研究期間と研究経費】

平成21年度－25年度

159,400千円

ホームページ等

<http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/laboratory/lymphocytedifferentiation/index.php>
kurosaki@rcai.riken.jp