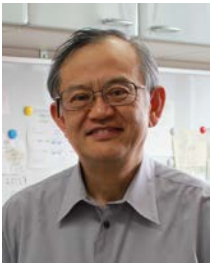


## 【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



### 研究課題名 メモリーB 細胞の形成と維持を支える内的・外的メカニズム

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

研究課題番号：26221306 研究者番号：50178125

研究分野：免疫学

キーワード：濾胞樹状細胞、液性免疫記憶、メモリーTfh、メモリーB 亜集団、高親和性獲得

#### 【研究の背景・目的】

獲得免疫系で最も特徴的な現象は、免疫学的記憶を持つことである。メモリーB 細胞の場合、一度出会った抗原を覚えていて、2 度目に会った時には初回よりも迅速に反応し高親和性 IgG 抗体を産生する。そしてこの迅速な反応を用いた予防・治療法はワクチン療法である。

このように、現象論的に「液性免疫記憶」の重要性は十分認識されているが、その特徴的性質（迅速反応性・高親和性・長期生存性）を支えるメカニズム研究は、これまで本格的に行われてこなかった。本研究では、高親和性 IgG1 抗体獲得・長期生存性獲得メカニズムに的を絞って、この特徴的な性質を支えている細胞・分子基盤を明らかにすることを目的とする。

#### 【研究の方法】

ナイーブ B 細胞は、1 度目の抗原刺激により、他の免疫細胞群(例えば Tfh 細胞・濾胞樹状細胞(FDC))との *in vivo* 相互作用を介してはじめて、IgM メモリーB 細胞、IgG1 メモリーB 細胞のような、機能的に異なるメモリーB 細胞亜集団が形成されてくる。従って、「高親和性・長期生存性を支える内的・外的メカニズムは何か？」という課題に関して、この機能発現・機能獲得に必須の細胞群を、先ず明らかにする必要がある。そのために、細胞系列・サブセット特異的の枯渇マウスを樹立することにより検討する。

次に、それを支える分子メカニズム解明には、該当細胞群に的を絞り、ナイーブ状態、エフェクター状態、メモリー状態での分子の発現状態を RNA sequence、FACS 解析を用いて検討し、発現に変化が生じているものを中心に機能実験を用いて、さらにその分子の機能的意義、発現メカニズムを検討していく。

具体的には、

- (1)本研究遂行に必須の IgM メモリーB 細胞、IgG1 メモリーB 細胞系列特異的の枯渇マウス、及び fate-mapping マウスの樹立
  - (2)IgG1、IgM メモリーB 細胞の機能的差異の検討
  - (3)IgG1、IgM メモリーB 細胞の特徴的な機能を形成するメカニズムの探索
  - (4)濾胞樹状細胞(FDC)、メモリー濾胞ヘルパーT 細胞(T<sub>fh</sub>)のメモリーB細胞生存寿命に与える影響検定。
- を行う。

#### 【期待される成果と意義】

HIV ウイルス、インフルエンザウイルス感染からの防御免疫の中心は、メモリーB 細胞が抗体産生細胞へ分化し、高親和性 IgG 抗体を産生し、ウイルスを中和することであるが、これらのウイルスに対して長期間有効で、更に変異ウイルスに対しても効果的なワクチンの開発が待望されている。このためには、どのメモリーB 細胞サブセットをターゲットにしてワクチン開発をおこなえばいいのか、どの細胞系列がワクチン長期有効性に重要なのか、等の基礎的理解が不可欠である。

従って、本研究は、「メモリー機能のユニークな特性獲得に寄与している細胞レベル・分子レベルでの全体像解明」の重要なステップ、ひいては、「有効なワクチン開発」の基盤的データ提供とみなされるものである。本提案は、申請者らが独自に見出した重要な現象に立脚し、従来の概念とは異なる仮説構築を行い、検証しようとするもので独創的・先駆的な研究である。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kometani T, et al. Repression of the Transcription Factor Bach2 Contributes to Predisposition of IgG1 Memory B Cells toward Plasma Cell Differentiation. *Immunity* 39, 136-147, 2013
- Ise W, Kometani K, Kurosaki T. Memory B cells. *Nat. Rev. Immunol* (in press)

#### 【研究期間と研究経費】

平成 26 年度－30 年度  
150,000 千円

#### 【ホームページ等】

[http://lymph.ifrec.osaka-u.ac.jp/index\\_j.html](http://lymph.ifrec.osaka-u.ac.jp/index_j.html)