



TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE
1-3 KAGURAZAKA, SHINJUKU-KU,
TOKYO 162-8601, JAPAN
Phone: +81-3-5228-8107

2018年 8月 6日

報道関係各位

免疫細胞が記憶した病原体を効果的に排除する機構の解明

～ 記憶 B 細胞の二次抗体産生応答は IL-9 シグナルによって促進される ～

東京理科大学

研究の要旨

東京理科大学 生命医科学研究所・生命科学研究科 北村大介教授、高塚翔吾元助教らのグループは、記憶 B 細胞にインターロイキン 9 (IL-9) 受容体が発現することを見出しました。そして、IL-9 受容体を欠損するマウスを解析することにより、記憶 B 細胞が再侵入した抗原に反応して抗体を産生する応答（リコール応答）を IL-9 が促進することを解明しました。また、記憶 B 細胞自体が IL-9 を産生していることも発見しました。この成果は、これまで知られていなかった、記憶 B 細胞のリコール応答の制御機構を始めて明らかにしたもので、より効果的なワクチン接種法の開発に繋がると考えられます。

本研究成果は、*Nature Immunology* 誌のウェブサイトに 8 月 6 日（月）16 時（英国時間）付けでオンライン掲載されました。

発表者

北村 大介（東京理科大学生命医科学研究所 生命科学研究科 教授）

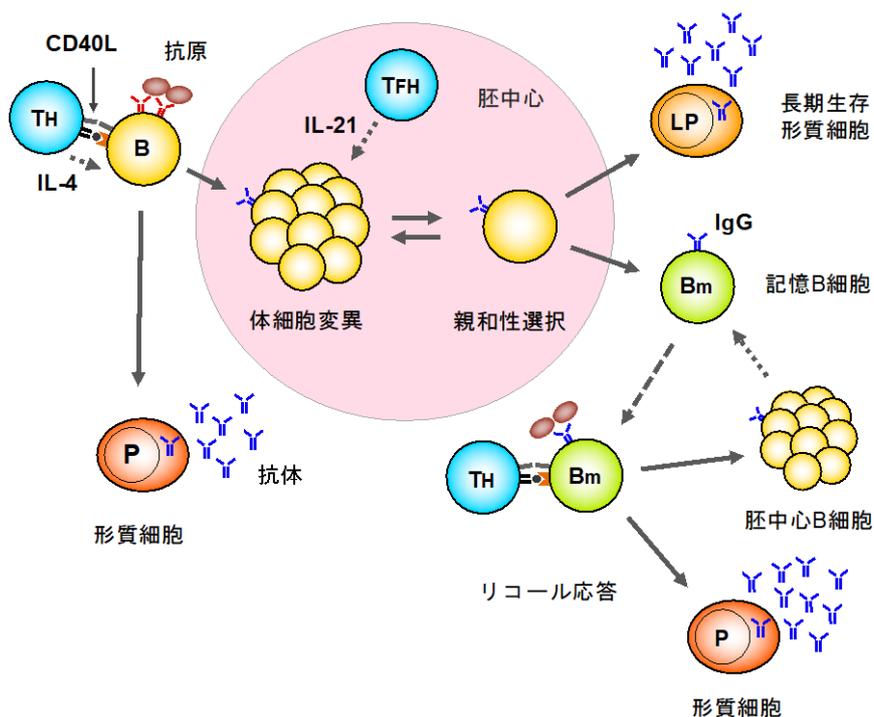
高塚 翔吾（東京理科大学生命医科学研究所 生命科学研究科 元助教）

【研究の背景】

生体内に細菌やウイルスなどの外来抗原が侵入すると、抗原受容体によってその抗原を認識した B 細胞はヘルパー T (T_H) 細胞から刺激を受けて増殖し、その一部は数日で形質細胞に分化して抗原特異的な抗体を産生するようになります。この抗体が細菌やウイルスに結合してその増殖を抑制します。その一方で、抗原を認識した B 細胞の別の一部はさらに増殖を続けて、リンパ節などの末梢リンパ組織に胚中心という構造体を形成します。胚中心内の B 細胞では抗原受容体・抗体遺伝子の体細胞変異が起こり、その中から、抗原に対する高い親和性を獲得した B 細胞クローンが選択されて記憶 B 細胞や長期生存形質細胞へと分化します。それらは長期間（ヒトでは数十年間）体内で生存して免疫記憶を担います。長期生存形質細胞は主に骨髄に存在し長期間抗体を産生し続けます。一方、記憶 B 細胞は同じ抗原が再び侵入した際に、素早く応答して増殖し、形質細胞に分化して特異抗体を大量に産生します。これをリコール応答といい、過去に感染した病原体が再び体内に侵入してもそ

の感染が阻止されるという、いわゆる「二度なし現象」の原理であり、予防接種（ワクチン）を行う根拠でもあります。

特定の抗原を認識する記憶 B 細胞は体内を循環していますがその数は非常に少なく、その中で抗原に遭遇した僅かな記憶 B 細胞が著しく増殖し、効率良く形質細胞に分化することが、大量の抗体産生には必要です。一方、抗原に反応した記憶 B 細胞のうち一部は再び胚中心 B 細胞となって、それから記憶 B 細胞として再生することが、免疫記憶の維持には必要です。こうした記憶 B 細胞のリコール応答には同じ抗原を認識する記憶 T_H 細胞が必要ですが、記憶 B 細胞の増殖や、それに続く分化がどのように制御されているのか、これまでほとんど分かっていませんでした（下図）。



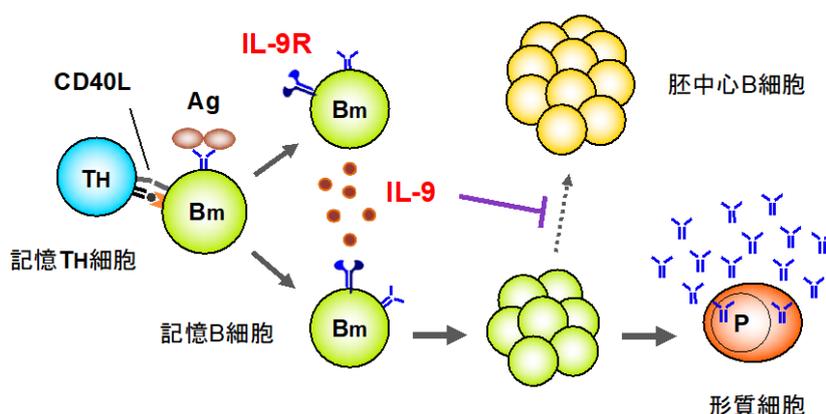
【研究成果の概要】

記憶 B 細胞は典型的には IgG 型で高親和性の抗原受容体を発現し、長期に生存する静止期にある細胞と定義されています。しかし、近年 IgM 型や他のクラスの抗原受容体を発現する記憶 B 細胞の存在も示されており、記憶 B 細胞を見分ける細胞表面分子、すなわち決定的なマーカーがありませんでした。また、記憶 B 細胞の長期生存を維持する因子、速やかで強力な二次応答を誘導・制御する因子、またそれらの受容体は知られていませんでした。そこで、私たちは記憶 B 細胞上に選択的に発現する受容体を探索し、IL-9 受容体 (IL-9R) を見出しました。マウスの IL-9R に対するモノクローナル抗体を作製し、IL-9R が未感作 B 細胞や胚中心 B 細胞には発現せず、記憶 B 細胞上に発現していることを確認しました。また、B 細胞が T_H 細胞から受ける刺激の中で最も重要な CD40 リガンド (CD40L) の刺激によって IL-9R の発現が B 細胞表面に誘導されること、さらに、T_H 細胞からの別の刺激因子である IL-4 や IL-21 によってこの発現誘導が抑制されることを見出しました。このことは、CD40L に加えて IL-4 や IL-21 の刺激を受けて増殖する胚中心 B 細胞には IL-9R が発

現していないこと、胚中心 B 細胞の中から分化して増殖を止めた記憶 B 細胞に IL-9R の発現が誘導されることを良く説明できます。また、免疫したマウスの脾臓から集めた記憶 B 細胞をシャーレの中で CD40L と IL-9 で刺激したところ、記憶 B 細胞の増殖と形質細胞への分化が起こり、IL-9 を入れないとそれは起こりませんでした。

次に、免疫応答における IL-9R の役割を解明するために、IL-9R 欠損マウスと対照マウスを抗原で免疫し、血清中の抗体価を解析したところ、初回免疫の後の抗体産生は両方のマウスで有意な差はありませんでしたが、2次免疫の後の抗体産生が IL-9R 欠損マウスでは強く抑制されていました。このリコール応答の低下はインフルエンザワクチンで免疫した場合に特に顕著に見られました。また、B 細胞だけが IL-9R を欠損するマウスを作製して調べた結果、リコール応答の低下の原因が B 細胞にあることは明らかでした。しかし、IL-9R 欠損マウスにおいて記憶 B 細胞の数が減少しているわけではなく、記憶 B 細胞の2次免疫に対する反応、すなわち増殖と形質細胞への分化が抑制されていることが分かりました。一方、2次免疫後に記憶 B 細胞から分化した胚中心 B 細胞の数は IL-9R 欠損マウスで増加していました。以上の結果から、IL-9 はリコール応答において記憶 B 細胞の増殖と形質細胞への分化を促進する役割を果たしていること、また、記憶 B 細胞の胚中心 B 細胞への分化を抑制していることが分かりました。

最後に、IL-9 の産生細胞を同定するために、免疫後長期間経過したマウスに2次免疫を行い、その後の脾臓細胞を抗 IL-9 抗体で染色しました。その結果、IL-9 を産生する記憶 TH 細胞は検出されず、予期せぬことに、記憶 B 細胞の約 15% が IL-9 を産生していることが分かりました。また、記憶 B 細胞を取り出して CD40L で刺激しながら培養すると、培養液中に IL-9 が産生されました。これらの結果より、リコール応答において、記憶 TH 細胞により CD40 を介して活性化された記憶 B 細胞の一部が自ら IL-9 を産生し、IL-9R を発現する別の記憶 B 細胞（あるいは自身）を刺激して、その増殖と形質細胞への分化、抗体産生を促進する一方で、胚中心 B 細胞への分化を抑制するというリコール応答制御のメカニズムが明らかになりました（下図）。



【今後の展望】

HIV やインフルエンザウイルスなど、ワクチン接種をしても免疫記憶の成立が困難であるウイルスが多くあり、効率良く免疫記憶が成立するような新たなワクチンおよびその接

種法の開発が待たれています。本研究の成果から、IL-9 が記憶 B 細胞のリコール応答を促進することが分かったので、ワクチンの 2 次接種の際に IL-9 を投与することによって、ウイルス特異的な抗体産生を増強させ、ウイルス排除効率を高めることが可能になるかも知れません。記憶 B 細胞からの IL-9 産生を高める化合物が見つければ、IL-9 の代わりにその化合物を投与すればより経済的になります。また、記憶 B 細胞から胚中心 B 細胞への分化を IL-9 が抑制することが分かったので、IL-9 あるいは IL-9R の阻害剤により、2 次接種の際に記憶 B 細胞から胚中心 B 細胞への分化を促し、抗原親和性がさらに高まった記憶 B 細胞の再生を誘導することが可能だと思われます。それによって、高品質の免疫記憶を長期に維持することが可能となることが期待されます。

発表雑誌

雑誌名： Nature Immunology
論文タイトル： IL-9 receptor signaling in memory B cells regulates humoral recall responses
著者： Shogo Takatsuka, Hiroyuki Yamada, Kei Haniuda, Hiroshi Saruwatari, Marina Ichihashi, Jean-Christophe Renauld and Daisuke Kitamura
DOI 番号： 10.1038/s41590-018-0177-0
論文 URL： <http://www.nature.com/ni>

用語解説

1 インターロイキン 9

インターロイキン 9 (IL-9) はサイトカインの 1 つで、その受容体 (IL-9R) は IL-9R α 鎖と共通 γ 鎖からなる 2 量体である。本研究では、IL-9R α 鎖遺伝子のノックアウトマウスを用いている。IL-9 はヘルパー T 細胞 (T_H9)、ILC2 細胞、マスト細胞などから産生され、IL-9R 受容体を発現するマスト細胞、T 細胞、ILC2 細胞などの増殖や生存を促進することが知られている。

2 形質細胞

プラズマ細胞とも呼ばれ、抗原を認識した B 細胞が活性化・増殖を経て分化した細胞である。形質細胞では、抗原受容体の遺伝子 (免疫グロブリン遺伝子) から、異なる RNA スプライシングを経て抗体が大量に産生される。形質細胞は抗体産生に特化した細胞で、増殖せず 1 週間程度で死に至る。ただし、胚中心から産生される長期生存形質細胞はヒトでは数十年も生存する細胞であり、免疫記憶を担う。

3 胚中心

T細胞を活性化し得る抗原（タンパク質を含む抗原）で免疫されると、抗原に反応したB細胞はT細胞からのCD40リガンドやIL-4、IL-21といったサイトカインの刺激を受けて著しく増殖し、リンパ節や脾臓などの濾胞内に胚中心を形成する。胚中心には、増殖する胚中心B細胞の他、濾胞ヘルパーT（T_{FH}）細胞や濾胞樹状細胞が存在する。胚中心B細胞では免疫グロブリン遺伝子の定常領域にクラススイッチ組換えが起こっており、抗原受容体はIgM型から主にIgG型に変化している。また、免疫グロブリン遺伝子の可変領域にランダムな変異（体細胞変異）が導入され、それによって抗原受容体のアミノ酸配列が多様化し、抗原特異性は変化する。この多様化したB細胞の中から抗原に親和性が高いものが選択され（親和性選択）、増殖の後、記憶B細胞や長期生存形質細胞へと分化する。この親和性に基づく細胞選択の仕組みや、その後の分化誘導の機構は明らかになっていない。

～本件に関するお問い合わせ～
東京理科大学 研究戦略・産学連携センター
〒162-8601 東京都新宿区神楽坂 1-3
TEL : 03-5228-7440 FAX : 03-5228-7441