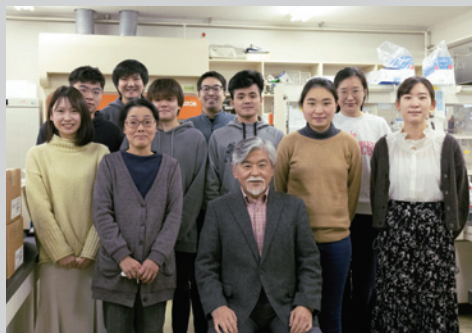


北村 大介 研究室

研究推進機構 生命医学研究所 教授

きたむら だいすけ
北村 大介 先生



ゼミ生たちと



免疫B細胞の二面性：侵入者に対する 防御と、自己に対する攻撃

人をはじめとして多くの生物はその体内に細菌やウイルスなど様々な抗原が入り込むことで病気になったり、体調を崩したりする。そのため、体内に「免疫」というシステムを作り出して抗原の侵入に備えるようになった。この免疫機能を司るのは2種類の異なる細胞で、B細胞、T細胞と呼ばれている。

リンパ球の1つであるB細胞はその表面にある抗原受容体（レセプター）と呼ばれるタンパクを使い、外部から侵入してくるウイルスなどの抗原を直接認識し撃退しようとする。そしてT細胞はウイルスを食べる樹状細胞からタンパクの断片の提示を受けて抗原を認識している。2つの免疫細胞は、その特徴を活かして異なる方法で外敵から体を守っているのだ。

B細胞は抗原と戦い、その抗原を記憶する

北村先生はこのうちのB細胞の活動に注目し、研究を行ってきた。

抗原が体内に入ってくると、B細胞は抗原受容体により抗原を捕まえ、増殖した後、抗原受容体を抗体に変化させて、その抗原に対する抗体を大量に産出して撃退する。その抗原は無数に存在するが、その1つ1つに個別に対応する抗原受容体を持つB細胞があり、その数は1億種類以上あると言われる。

また、抗原に反応して増殖したB細胞クローンの一部は記憶B細胞となってこの抗原情報を記憶し、のちに同じ侵入者がやってきた時に新たに同じ抗体を作ってその抗原の感染を防ぐ。

「インフルエンザ等のワクチンは、毎年の感染拡大を抑えることを主眼とするため、予想されるウイルス株に対する抗体をあらかじめ体内に作ることを目的にしています。しかし、この抗体は徐々に減って数カ月でなくなります。一方、生物には免疫記憶という素晴らしい機能があり、免疫系が過去に認識した抗原を記憶することができます。一度ウイルスに感染するかそのワクチンを接種しておく、それに特異的な記憶B細胞ができて、数十年も体内に残っています。ですから、いつでも体内に同じウイルスが入ってくると記憶B細胞は目覚めて大量の抗体を作り始めます。ただ、現行のインフルエンザワクチンは免疫記憶ができていくことが分かっています。記憶細胞の研究を進め、迅速に抗体を産生させると同時に、有効な免疫記憶を形成することのできるワクチンが開発されれば、何回もワクチンを接種する必要はなくなるかもしれません」と細胞の免疫記憶の意義を話す。

遺伝子改変マウスを使い 人の免疫システムの理解を極める

こうした免疫の研究ではノックアウトマウス（特定の遺伝子を欠損させたマウス）を使い、仮説の証明を進めていくことが不可欠だ。他の生命科学の研究室でも様々な形でマウスは利用されている。

そして北村先生はこの分野のパイオニアである。「そもそも、私の研究者としてのキャリアはノックアウトマウス作りから始まったと言えます。約30年前、

私は大学院を卒業した後、ドイツのケルン大学遺伝学研究所に2年半留学をしました。そこで、当時最先端であったノックアウトマウスの研究に携わり、私が日本人で初めて作成に成功したのです。当時世界各地で研究が始まっていましたが、まだ数個しか成功例がない時代でした。

私はB細胞抗原受容体であるIgMと、B前

駆細胞に発現するラムダ5というタンパクの2つのノックアウトマウスの作成に成功し、B細胞分化の制御機構を明らかにしました。この時の発見が今のB細胞研究にもつながっています」と話す。

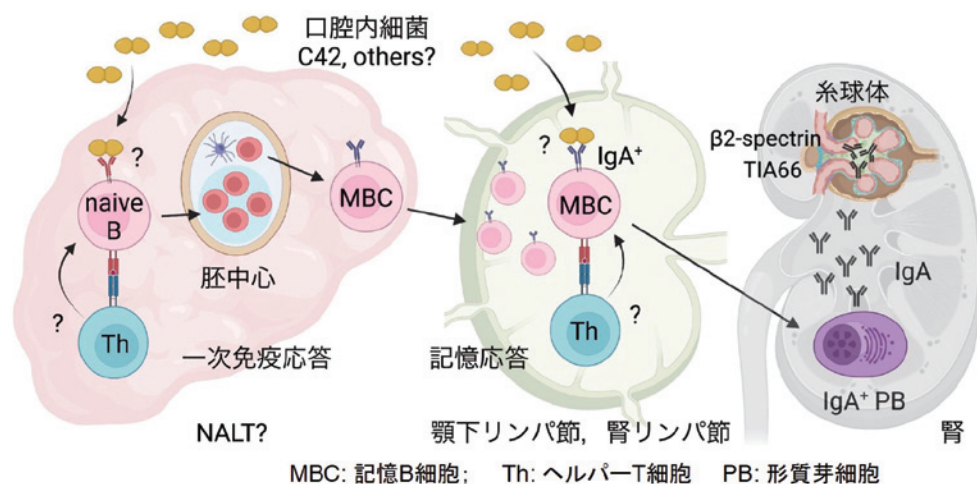
現在も当研究室ではB細胞の研究やそこから派生する免疫疾患の研究などが多く行われている。例えばアレルギーの研究もこの中にあり、MyD88ノックアウトマウスなどを利用して、どうしてIgE自然抗体ができるのか等を解明しようとしている。

医学部との共同研究でIgA腎症の解明に挑む

近年、当研究室で行われているB細胞研究の中に、IgA腎症の解明への取り組みがある。慢性糸球体腎炎にはいくつかの種類があるが、中でもIgA腎症は腎臓の糸球体にIgA抗体が沈着するもので、血液中に異常なIgAが増加することで発症すると考えられている。しかし、この病気がなぜ起こるのかはこれまでわかっていなかった。

5年ほど前、この研究を行っていた順天堂大学腎臓内科の鈴木祐介教授から、免疫細胞の視点で共同研究をしたいとの申し出があり、当研究室において新しい研究が始まった。(当時派遣された大学院生は現在順天堂大学に戻っているが) 当研究室博士課程3年生の東山瑞希さんは当初からこの研究に参加している。

この研究はIgA腎症を発症するモデル動物であるgddYマウスを使って、このマウスのIgA抗体が、腎臓のメサンギウム細胞の中に存在する多様なタンパク質のどれに結合するのかを探ることから始まった。その結果、2種類のタンパク抗原を同定し、これらのタンパクに特異的なIgA抗体が人のIgA腎症患者にも



口腔内の共生細菌が抗糸球体IgA自己抗体の産生を誘導する

存在することが分かり、IgA腎症が自己免疫疾患であることが初めて示された。

この研究の中で東山さんは新しい発見に成功し、それをもとに独自の研究も進めている。

東山さんは「私が見つけた1つのタンパク抗原に結合するIgA自己抗体が、口腔内にある新規の細菌にも結合することを発見しました。この結果から、私たちは今、まずこの口腔内細菌に反応して産生された記憶B細胞が血液に乗って腎臓に到達し、そこで産生したIgAが糸球体のメサンギウム細胞に沈着して腎症を発症するのではないかと考えています。ただ、その細菌中の直接的な抗原はまだ不明のため、博士課程の間にそれを突き止め、研究論文にまとめるまでやり遂げたいです」と話す。

*

北村先生は「B細胞の研究はとても面白いです。例えば体内の細胞は予期せぬ状態で死ぬと、そこが炎症を起こすものですが、予定された死を迎えるとそれら进行处理しながら綺麗に死んでいきます。この現象をアポトーシスと言います。骨髄でB細胞が分化する際に、ある確率で自己の成分に反応するB細胞も生まれますが、そうした細胞はアポトーシスによって排除されます。しかし、排除されずに自己免疫疾患を起こすこともあります。このように正常な免疫機構がどうして異常になるのか今も分かっていません。生命現象にはこうした謎はまだたくさん残されていて、科学者の興味は尽きることがないのです」と話してくれた。

太田 正人 (ジェイクリエイト)