



2016年7月

報道関係各位

どうして健康な人がアレルギーを発症するのか？

～IgE型B細胞による免疫記憶がアレルギーを引き起こす～

東京理科大学

東京理科大学 生命医科学研究所 分子生物学研究部門 教授 北村大介 および 助教 羽生田圭らの研究グループは、膜型 IgE からの自発的なシグナル伝達が IgE 型 B 細胞による免疫記憶の形成を抑止していること、そのシグナル伝達が破綻するとアレルギーが発症することをマウスモデルを用いて明らかにしました。

*本成果は、免疫学に関する国際学術誌「Nature Immunology」2016年7月18日午後4時（現地時間）にオンライン掲載されました。

【研究の背景】

アレルギーの原因物質として石坂公成博士が IgE を発見されてから今年で 50 周年にあたります。例えば花粉やダニなどに結合する IgE 抗体が花粉症や喘息の原因であることはよく知られています。IgE は、IgG を初めとする抗体の 5 つのクラスのうちの一つですが、健康な人の血液中にはごく微量しか存在しません。IgE は寄生虫や蜂毒などに対する液性免疫応答を担っている抗体ですが、その血液中の半減期が約半日～2 日と非常に短いため、抗原の侵入により一過性には産生されますがすぐに検出されなくなります。

悪名高い IgE ですが、IgE を産生する B 細胞が個体内のどこでどのように産生されるかについては最近まで良く分かっていませんでした。一方、IgG 抗体を産生する B 細胞の分化過程は良く研究されています。ウイルスのような抗原が体内に侵入すると、その付近のリンパ節において、細胞表面の抗原受容体（※1）により抗原に反応した B 細胞は増殖し、一部は IgM から IgG へのクラススイッチ（※2）を経てプラズマ細胞に分化して、IgG 抗体を産生します。また、一部はさらに増殖して膜型 IgG 陽性の胚中心 B 細胞になります。胚中心 B 細胞は、さらに記憶 B 細胞か長期生存プラズマ細胞へと分化し、いわゆる免疫記憶を形成します（図1）。

胚中心 B 細胞の一部はさらにクラススイッチにより膜型 IgE を発現しますが、この IgE 陽性 B 細胞は直ちに短命のプラズマ細胞へと分化して死に至るため（図1）、IgE 陽性の記憶 B 細胞や長期生存プラズマ細胞はほとんど形成されないということがマウスをモデルとした研究で最近分かってきました。しかし、花粉症や喘息などのアレルギー疾患患者では血液中の IgE 値が長期にわたって高いことはよくあり、その場合は IgE を産生する長期生存プラズマ細胞が存在するとしか考えられません。また、食物アレルギーなどのように、何十年も摂取していなくても、再び摂取することでアレルギーが再発することがあります。この場合は IgE 陽性の記憶 B 細胞が存在すると想定されます。しかし、このような IgE 型の免疫記憶の形成が本当にアレルギー疾患の原因となるのか、また、短命なはずの IgE 型 B 細胞からこのような免疫記憶がどうして形成されるのか全く分かっていませんでした。今回発表された研究はこれらの謎を解明する大きな突破口を開いたものです。

【研究成果の概要】

今回発表した研究では、独自に開発した B 細胞初代培養法（誘導性胚中心様 B (iGB) 細胞培養法；野嶋ら, *Nat. Commun.* 2011) を用いて、膜型 IgE と他のクラスの抗原受容体を培養した B 細胞に発現させ、それらの機能を比較しました。その結果、他のクラスとは異なり、膜型 IgE は細胞表面に発現するだけでプラズマ細胞への急速な分化とアポトーシスを誘導することを見出しました。それには膜型 IgE の下流で Syk の活性化に始まる BLNK - JNK/p38 および CD19 - PI3K - Akt という 2 つの独立したシグナル伝達経路の活性化が必要であることを明らかにしました。驚いたことに、この特異的なシグナルを起こすのに必要な膜型 IgE の責任領域は細胞内ドメインではなく細胞外ドメインにありました。さらに、膜型 IgE の細胞膜直上に位置する EMPD (※3) という小さなドメインが CD19 (※4) との結合に必要十分であることも分かりました (図2)。

研究チームが以前に作製した BLNK 欠損マウス (※5) に抗原を投与して免疫応答を解析したところ、免疫後早期の IgE 産生プラズマ細胞の形成が低下しただけでなく、膜型 IgE 陽性胚中心 B 細胞が増加し、さらに、IgE 陽性の記憶 B 細胞と長期生存プラズマ細胞が形成・維持されることが分かりました。そのため、血中 IgE 抗体が長期に渡って高い値で維持され、再免疫により激しいアナフィラキシーショック反応を起こしました。CD19 変異マウスでも同様の異常が見られました。

これらの結果から、IgE 型の記憶 B 細胞および長期生存プラズマ細胞の異常形成が少なくとも一部のアレルギー疾患の原因となることが動物モデルで証明され、研究チームが同定した膜型 IgE からの自発的シグナル伝達経路の異常がその原因となることが明らかにされました。つまり、人においても花粉やダニといった抗原が最初に体内に入った時に、通常の IgG を主体とする免疫応答が起こりますが、その際、もし BLNK や CD19 などを介したシグナル伝達経路のどこかに異常が起これば、IgE 型にクラススイッチした B 細胞が死なずに、記憶 B 細胞や長期生存プラズマ細胞を形成してしまい、アレルギー疾患を引き起こす可能性があるということです。

人の場合、このようなシグナル因子の異常が親から遺伝する遺伝子変異だとすると B 細胞の形成異常という免疫不全症として表れるはずですから、上記のような異常は免疫応答の過程で起こる体細胞異常であると予想されます。胚中心 B 細胞では免疫グロブリン遺伝子に体細胞突然変異が高頻度に生じることが知られていますが、他の遺伝子にも変異が起こりやすいことが報告されています。よって、膜型 IgE の下流のシグナル伝達因子に遺伝子異常を起こした胚中心 B 細胞が IgE へとクラススイッチした後に IgE 型の免疫記憶を形成する可能性が考えられます。

【今後の展望】

今後は、アレルギー疾患患者の IgE 陽性記憶 B 細胞を用いて遺伝子解析を行い、人において上記の説を立証するとともに、アレルギー疾患の病因となっている遺伝子異常を明らかにする予定です。それによって、健康な人がどうしてアレルギー疾患に罹患するのかという、根本的な病因が解明されると同時に、アレルギー疾患の根本治療および予防のための新たな分子標的を見出すことができるかも知れないと期待されます。

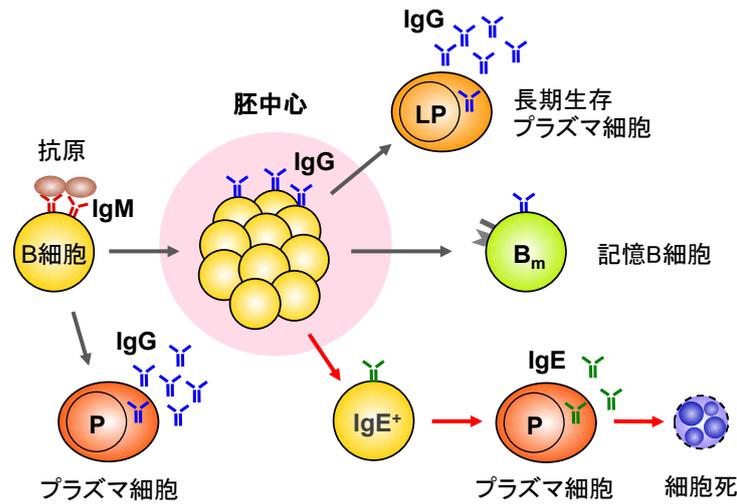


図1 免疫応答における B 細胞の増殖・分化

リンパ節等において、抗原に反応した B 細胞は一部クラススイッチを起こし、短命のプラズマ細胞に分化して抗体を産生するが、一部は増殖しつつ胚中心 B 細胞となり、その中で選ばれた主に IgG 型の B 細胞が長期生存プラズマ細胞か記憶 B 細胞に分化して、免疫記憶を形成する。胚中心 B 細胞からさらなるクラススイッチにより産生された IgE 型 B 細胞は、直ちに短命のプラズマ細胞に分化して死滅するので、長期生存プラズマ細胞や記憶 B 細胞に分化できない。

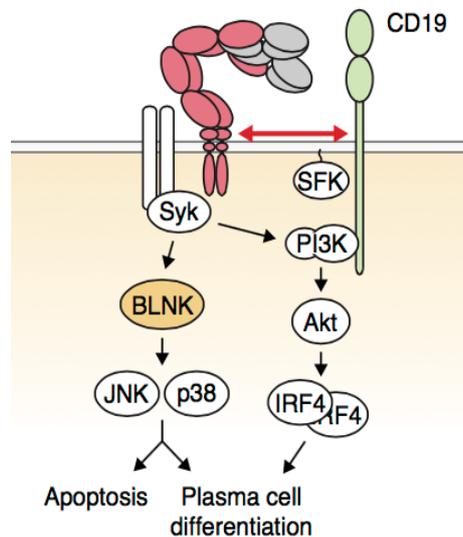


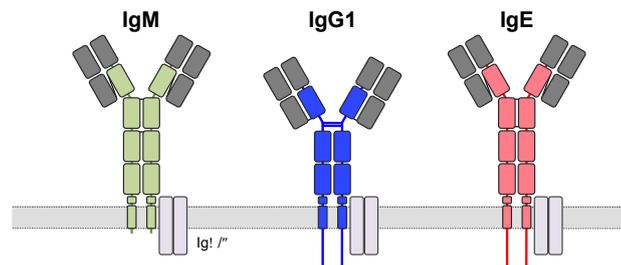
図2 短命のプラズマ細胞への分化を導く自発的な膜型 IgE シグナルの伝達経路

膜型 IgE は、おそらくその細胞外領域のユニークな構造により自発的 (抗原非依存的) に細胞内シグナルを惹起し、Syk キナーゼの活性化を介して、BLNK-JNK/p38 というシグナル経路が活性化され、その結果、B 細胞のアポトーシスが誘導され、また、プラズマ細胞分化が促進される。同時に、膜型 IgE 細胞外領域の EMPD というドメインが CD19 をリクルートすることにより、CD19-PI3K-Akt-IRF4 というシグナル経路が活性化され、プラズマ細胞分化が誘導される。

【用語解説】

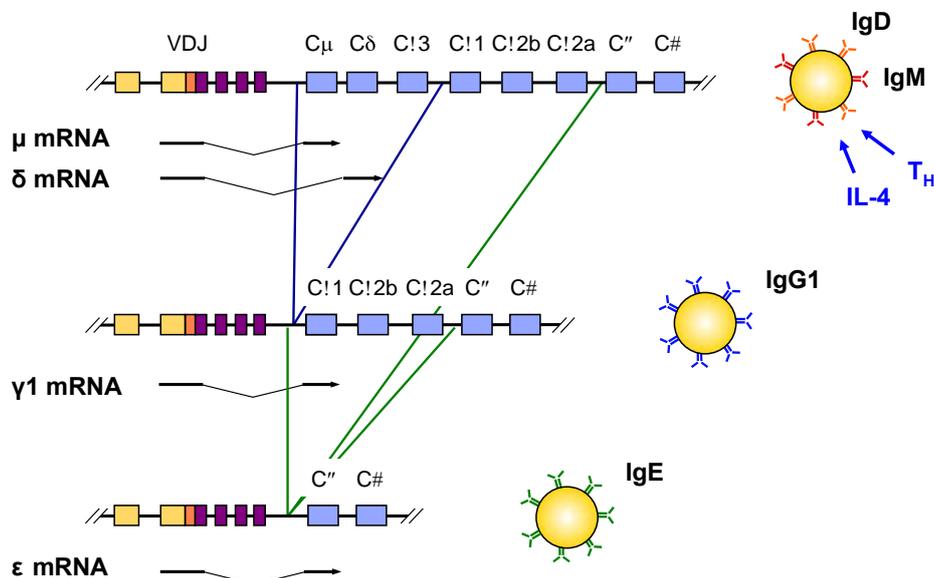
※1. 抗原受容体：

抗原受容体および抗体は免疫グロブリン (immunoglobulin, Ig) H鎖およびL鎖からなるヘテロ四量体で、H鎖L鎖はそれぞれ別の遺伝子にコードされている。また、抗原受容体および抗体には、IgM, IgD, IgG, IgA, IgE というH鎖C領域の異なる5種類のクラス (アイソタイプ) があり、さらにIgGには4つのサブクラスがある (マウスではIgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3)。抗原受容体を構成するH鎖には膜貫通領域および細胞内領域があるが、抗体を構成するH鎖にはそれらがなく、分泌型である。H鎖およびL鎖の組み合わさったV領域が抗原を認識する。図は、抗原受容体の例として膜型IgM, 膜型IgG1, 膜型IgEを示す。着色部分がそれぞれのH鎖C領域に相当する。



※2. クラススイッチ：

H鎖遺伝子領域にはそれぞれのクラス、サブクラスのC領域に対応する遺伝子が並んで存在する。各C領域遺伝子の3'末端のmRNAスプライシングの違いによって、膜貫通型 (抗原受容体) あるいは分泌型 (抗体) のH鎖が作られる。未感作B細胞は細胞表面にIgMとIgDを発現しているが、それらのH鎖 (μ , δ) のmRNAは同じIg遺伝子から異なるスプライシングを経て同時に産生される。このB細胞が抗原に出会い、ヘルパーT細胞から刺激を受けると、サイトカインの種類によって異なるC領域遺伝子の組換えが起こる。例えば、IL-4の刺激を受けると、C μ からC γ 3までの遺伝子が欠失し、C γ 1遺伝子がVDJ遺伝子の下流に結合し、IgG1のH鎖 (γ 1) のmRNAが産生される。さらに、強いIL-4刺激によってC ϵ 遺伝子が結合すると、IgEのH鎖 (ϵ) のmRNAが産生されるようになる。それぞれのmRNAからタンパクが産生され、IgG1、IgEという抗原受容体が細胞表面に発現する。このように、1つのクローンに由来するB細胞が活性化し、同じ抗原特異性を維持しつつ異なるクラスの抗原受容体・抗体を発現するようになることをクラススイッチという。



※3. EMPD :

Extracellular membrane proximal domain の略。抗原受容体の膜貫通領域の直上にある小さなドメイン。その機能はこれまで明らかにされていなかった。

※4. CD19 :

初期プロ B 細胞から成熟 B 細胞までの B 細胞系列すべてに発現する I 型膜タンパク質で、CD21 および CD81 とともに補体受容体複合体を形成する。また、抗原受容体の副受容体として、膜型 IgM のシグナル伝達を増強することが知られている。CD19 を欠損するマウスは T 細胞依存性免疫応答が強く抑制され、胚中心や B 細胞記憶は形成されない。よって、本研究では CD19 ヘテロ変異マウスを解析した。

※5. BLNK 欠損マウス :

BLNK (SLP-65 あるいは BASH とも呼ばれる) はアダプタータンパク質で、B 細胞の抗原受容体および preBCR シグナル伝達において重要な役割を果たす。Syk により BLNK の複数のチロシンがリン酸化されると、PLC γ 2, Btk, Grb2, Vav, Ras, HPK1 といったシグナル因子が BLNK に会合し、複数のシグナル経路が活性化する。遺伝子標的法により私たちが作製した BLNK 欠損マウス (林ら, Immunity, 2003) は B 細胞初期分化に異常があり、B 細胞低形成となるが、加齢と共に B 細胞数はほぼ正常化する。T 細胞非依存性抗原には全く反応しないが、T 細胞依存性抗原で免疫されると、IgM 抗体はほとんど産生されないが、IgG1 抗体は正常より遅れて正常レベルまで産生される。一方、産生される IgG 抗体の抗原親和性は正常であり、IgG 型の記憶 B 細胞も正常に形成される。しかし、BLNK 欠損マウスの多くが 2 次免疫の直後に死亡したことからアナフィラキシーショックを疑い、この研究が始まった。

～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

TEL : 03-5228-7440 FAX : 03-5228-7441

E-mail : ura@admin.tus.ac.jp