

〔最終講義〕

免疫記憶の形成と維持

徳久 剛史

(2014年5月1日受付)

はじめに

ヒトがウイルスなどに感染すると、そのウイルスに特異的な抗体を産生する成熟B細胞が脾臓、リンパ節などの二次リンパ組織で活性化し、プラズマ細胞に分化してIgMやIgGクラスの抗体を効率的に産生します（一次免疫応答）。このとき同時に、ウイルスに特異的な抗体を産生する免疫記憶B細胞も分化誘導されます。この免疫記憶B細胞は長期にわたり生体内に維持され、次に同一ウイルスの再感染時において、1）素早くプラズマ細胞に分化して、2）抗原結合力（親和性）の強い、3）IgGクラスの抗体を産生します（二次免疫応答）。その結果、ウイルスが生体内で増殖する前に抗体により除去されることにより発病を免れます。この免疫記憶B細胞による二次免疫応答が、ワクチンの原動力と考えられています。この免疫記憶B細胞の分化する場がリンパ節や脾臓中に形成される「胚中心」であることが明らかにされました。そして私たちは、BCL6 がん遺伝子が胚中心B細胞の分化に必須であることを明らかにしてきました。本最終講義では、この免疫記憶B細胞の形成と維持に関するこれまでの私たちの研究成果を中心に紹介します。

一次抗体産生

リンパ節や脾臓に存在する成熟B細胞は、抗原刺激とヘルパー T細胞からのヘルプによって活性化された後プラズマ細胞に分化して、その抗原に特異的なIgMやIgGクラスの抗体を産生しま

す。このプラズマ細胞から産生される抗体が抗原刺激後14日目までのIgMやIgG抗体となります。しかし、このプラズマ細胞は、短命で3 - 4日以内に死滅します。また、このプラズマ細胞から産生されるIgMやIgG抗体の抗原に対する親和性は低いままです。

胚中心B細胞の分化

抗原刺激で活性化された成熟B細胞の一部は、セントロプラストとして増殖し、胚中心を形成します（図1参照）。この分化段階で、抗体遺伝子V領域に突然変異を導入することによって抗体に新たな多様性を誘導します。次に細胞増殖を止め

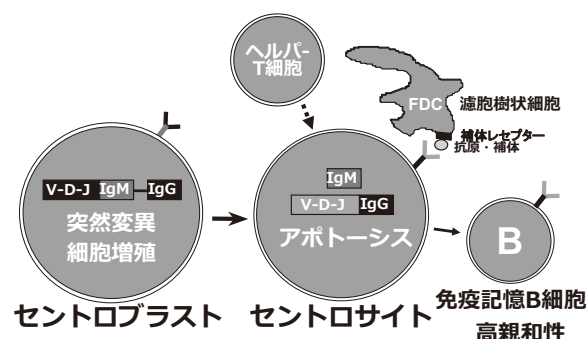


図1 胚中心B細胞の分化

活性化B細胞がセントロプラストとして増殖し胚中心を形成するとともに抗体遺伝子V領域への突然変異を導入する。その後、セントロプラストはセントロサイトに分化して突然変異を持つIgG抗体を細胞表面に発現する。抗原に対してより強い結合力（高親和性）を示すIgG抗体を発現したセントロサイトは、濾胞樹状細胞（FDC）上の抗原刺激とヘルパー T細胞からの刺激を受けて免疫記憶B細胞や長期生存プラズマ細胞へ分化する。

千葉大学大学院医学研究院分化制御学 前教授・現千葉大学 学長

Takeshi Tokuhisa: Generation and maintenance of immune memory B cells.

Department of Developmental Genetics, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Phone: 043-226-2181. Fax: 043-226-2183. E-mail: tokuhisa@faculty.chiba-u.jp

Received May 1, 2014.

て細胞表面に突然変異をもつIgG抗体を発現するセントロサイトに分化します。この中でより高い抗原親和性を有するセントロサイトが他の親和性の低いセントロサイトに打ち勝つようにして濾胞樹状細胞上の抗原を取り込んで再び活性化します。さらに、ヘルパーT細胞からの刺激を受けて、免疫記憶B細胞に分化します。また、この活性化セントロサイトがプラズマ細胞にまで分化すると、骨髄に移動して長期生存プラズマ細胞として、高親和性のIgGクラスの抗体を産生し続けます。

セントロプラストにおける抗体遺伝子V領域への突然変異により、抗原に対する結合力が弱くなってしまったセントロサイトや自己反応性IgG抗体を産生するようになったセントロサイトはアポトーシスによって除去されます。実際に胚中心B細胞でアポトーシスが起らない病的なマウスでは、自己抗体産生による全身性エリテマトーデス様の自己免疫疾患を発症します。しかし、自己反応性となったセントロサイトがアポトーシスにより死滅する分子機構はいまだ明らかにされていません。

免疫記憶B細胞の維持

BCL6は、ヒトの胚中心由来のリンフォーマの染色体転座部位(3q27)から単離されたがん遺伝子で、胚中心B細胞において強い発現が認められます。私たちは、BCL6欠損マウスを作製したところ、胚中心形成が全く見られないことを見出しました[1]。そこで、BCL6欠損マウスに抗原刺激を行い、免疫記憶B細胞の分化を調べました。その結果、刺激後14日目までのIgG抗体産生は正常でしたが、胚中心が形成されないため、その後の血中抗体価が急速に低下することを明らかにしました(図2参照)[2]。

次に、抗原で再刺激をして二次免疫応答を調べてみました。その結果、驚いたことに胚中心形成が見られないのに、免疫記憶B細胞による明らかな二次免疫応答が検出されました。しかし、産生されるIgG抗体の抗原に対する親和性は低いままでした。このことから、免疫記憶B細胞は胚中心

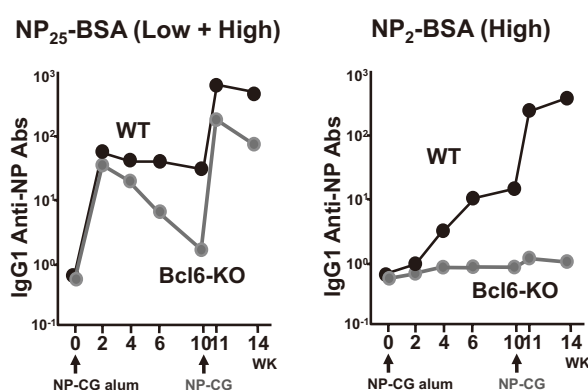


図2 BCL6欠損マウスにおける抗原特異的IgG1抗体産生

BCL6欠損(BCL6-KO)マウスを抗原(NP-CG)とAlum(アジュバント)とともに腹腔内に注射して一次免疫を行い、その10週後にNP₂₅-CGをアジュバントなしで静脈内に注射して二次免疫を行った。NP₂₅-BSAを用いて低親和性と高親和性を含む全てのIgG1抗NP抗体量を測定し、NP₂-BSAを用いて高親和性のIgG1抗NP抗体量のみを測定した。WT: 正常コントロールマウス(Toyama et al. *Immunity*[2]を改編)

がなくても分化できることや、胚中心は抗体の抗原に対する親和性を高めるために必要な組織であることを明らかにしました。

すでに高親和性のIgG抗体を発現した免疫記憶B細胞は、骨髄、脾臓の辺縁帯や胚中心の周辺に移動して長期間生存するようになることが明らかにされています。このことから骨髄や脾臓の辺縁帯には免疫記憶B細胞が居住する空間(Niche)が存在すると考えられています。しかし、このNicheの構造や長期生存に必要な分子機構に関してはいまだ不明です。

免疫記憶B細胞研究の将来像

胚中心B細胞の増殖、分化、細胞死に関する機構が分子レベルで盛んに研究されています。このような研究成果は、つぎに免疫記憶B細胞の増幅法の開発やその分化を改変する研究へと発展する可能性を秘めており、結果としてワクチン療法などの改良が可能となるばかりでなく、キラーT細胞を応用したがんの免疫療法の改良などへ向けて研究が展開できると考えられます[3,4]。また、胚中心B細胞でアポトーシスが起きないと全身性エリテマトーデス様の自己免疫疾患が発症して

くことや、アレルギー患者のIgE抗体価がアレルギーのない時期にも高値を維持することなどから、長期生存プラズマ細胞の分化異常が自己免疫疾患やアレルギー疾患における慢性炎症の病因である可能性が強くなっています。このことから、胚中心B細胞分化の分子機構の解明は、ヒトのアレルギー疾患の治療法への応用ばかりでなく、自己免疫病の病因の解明などへ向けて研究が展開できると考えられます。

おわりに

免疫学は、ワクチンの仕組みの解明に向けて生命科学分野における最先端の技術を取り入れて研究を進展させてきました。私は、学部学生時代に生体防御機構としての免疫に興味をもち、大学院で免疫学を専攻しました。その時の博士論文研究の中から免疫記憶細胞の重要性に気づき、この分化機構の研究に必須となる胚工学技術を修得するためにドイツへ留学したりして、30年以上にわたり研究を継続してきました。その間に、多くの先

生方から教えを受けるとともに、教室員や大学院生の方たちと楽しく研究活動をしてきました。ここに改めて、ご指導を受けた先生方や一緒に研究活動をしてきた先生方に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Fukuda T, Yoshida T, Okada S, Hatano H, Miki T, Ishibashi K, et al. Disruption of the Bcl6 gene results in an impaired germinal center formation. *J Exp Med* 1997; 186: 439-48.
- 2) Toyama H, Okada S, Hatano M, Takahashi Y, Takeda N, Ichii H, et al. Memory B cells without somatic hypermutation are generated from Bcl6-deficient B cells. *Immunity* 2002; 17: 329-39.
- 3) Ichii H, Sakamoto A, Hatano M, Okada S, Toyama H, Taki S, et al. Role for Bcl-6 in the generation and maintenance of memory CD8⁺ T cells. *Nature Immunol* 2002; 3: 558-63.
- 4) Ichii H, Sakamoto A, Kuroda Y, and Tokuhisa, T. Bcl6 acts as an amplifier for the generation and proliferative capacity of central memory CD8⁺ T cells. *J Immunol* 2004; 173: 883-91.