

個 体 機 能 制 御 学 部 門
Department of Immunobiology and Neuroscience

免疫遺伝学分野

Division of Immunogenetics

教授：福井 宣規

Professor : Yoshinori Fukui, M.D., Ph.D.

免疫系は「自己」と「非自己」を識別し、非自己成分（微生物、変異タンパク質）をすみやかに生体より排除し、その恒常性を維持するために構築されたシステムである。免疫系が真に生体にとって有益な監視システムとして機能するには、免疫系独自に進化した細胞高次機能の存在が不可欠である。例えば、外来異物やアポトーシス細胞の貪食、リンパ球やマクロファージの遊走、抗原認識といった細胞高次機能は免疫監視機構の根幹をなすものであり、それらはいずれも細胞骨格の再構築により巧妙に制御されている。私達はこれまでに免疫系特異的に発現する CDM ファミリー分子として DOCK2 を同定し、この分子がリンパ球や好中球の遊走や活性化において極めて重要な役割を演じることを明らかにした。本分野では、DOCK2 及びその関連分子を中心に、各種受容体刺激から細胞骨格再構築に至るシグナル伝達を解明し、免疫系の発生、分化、構築や機能発現における各シグナル伝達系の意義を明らかにすると共に、その理解に立脚して、自己免疫疾患、移植片拒絶など現代医学が抱える難治性疾患の新しい治療法、予防法を開発することを目標とし、研究を進めている。

A. CDM ファミリー分子を介したシグナル伝達機構の解明とその機能解析

突然変異体を用いた遺伝学的解析より、*Caenorhabditis elegans* (線虫) において生殖巣の形成に重要な遠端細胞 (distal tip cell) の移動に関与するいくつかの分子が同定されている。CED-5 もその 1 つであり、ヒトにおける DOCK180 および *Drosophila melanogaster* (ショウジョウバエ) における Myoblast City (MBC) と相同性を示すことより、これらの分子は現在その頭文字をとって CDM ファミリー分子とよばれている。これら分子はいずれも Rac の上流で機能することで細胞骨格の再構築に関与すると考えられており、細胞運動以外にも CED-5 はアポトーシス細胞の貪食、MBC は筋芽細胞の融合といった種々の細胞機能制御に関与することが知られている。私達は、マウス胸腺 cDNA ライブラリーよりこの CDM ファミリーに属する新しい遺伝子として *DOCK2* を単離し、ノックアウトマウスを作製することで、この分子が Rac 活性化を介してリンパ球の遊走および免疫シナプス形成を制御することを明らかにすると同時に (Nature 412:826-831, 2001; Immunity 19:119-129, 2003; Immunity 21: 429-441, 2004), その欠損によりアロ移植心臓の長期生着が可能になることを実証し (J. Exp. Med. 22:1121-1130, 2005), その低分子阻害剤として CPYPP を開発した (Chem. Biol. 19:488-497, 2012)。また、DOCK2 が好中球の遊走や活性酸素産生において重要な役割を演じることを実証すると共に (J. Cell Biol. 174:647-652, 2006;

Science 324:384-387, 2009), アレルギー反応や形質細胞様樹状細胞による I 型インターフェロン産生の制御分子として機能することを明らかにした (Nat. Immunol. 8:1067-1075, 2007; J. Exp. Med. 207:721-730, 2010). 哺乳類において, 全部で 11 種類の DOCK ファミリー分子が発現しているおり, これらはその構造や低分子量 G タンパク質に対する特異性から 4 群に分類される. 以上の知見をふまえ, 以下のような研究を行った.

a. CS-DOCK2 経路と眼の免疫特権環境

免疫応答は生体にとって感染に対する必須の防御機構であるが, 過剰な免疫応答は, 正常組織を攻撃するリスクをもはらんでいる. このため, 生体には免疫監視機構が発動しにくい組織や空間が存在しており, これらを「免疫特権部位」と呼ぶ. 眼もその一つであり, これまでにいくつかのタンパク質が免疫回避に働くことが報告されているが, その詳細は依然として不明である. DOCK2 は, 主に免疫細胞に発現する Rac 特異的なグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) である. DOCK2 は白血球の活性化と遊走に不可欠な分子で, 免疫監視に重要な役割を演じており, その変異はヒトにおいて重篤な免疫不全症を引き起こす. 私達は, DOCK2 を介した Rac の活性化と白血球の遊走が, コレステロール硫酸 (CS) によって効果的に阻害されるが, コレステロールやその他の硫酸化ステロイドによっては阻害されないことを見出した. CS は DOCK2 の触媒ドメインに結合し, その Rac GEF 活性を抑制した. 質量分析を用いた定量解析の結果, CS は, 涙の油層を形成する脂質を供給するハーダー腺 (ヒトのマイボーム腺に相当) において, 最も大量に産生されることが明らかになった. コレステロールの硫酸化は, 硫酸基転移酵素 SULT2B1b を主体とし, 一部 SULT2B1a によっても仲介されるが, これらの酵素は, 同一遺伝子から選択的スプライシングによって生成される. 私達は, *Sult2b1* 遺伝子を不活化することにより CS を産生できないようにしたマウスでは, 紫外線および抗原によって誘導される眼内炎症が増強され, それが, CS を含有する点眼剤を投与することで抑制されることを示した. したがって, CS は生体内に初めから存在する天然の DOCK2 阻害因子であり, 眼における免疫特権環境の形成に寄与していることが示唆された (Sci. Signal. 11:541, 2018).

b. CS-DOCK2 経路による腸管炎症の制御

免疫細胞は腸管粘膜傷害時に侵入してきた細菌を排除するために重要な役割を果たす. 一方, 腸管組織への免疫細胞の過剰な蓄積と免疫応答は炎症を促進し, 組織修復を遅らせるため, 粘膜障害時の免疫応答制御機構の解明が不可欠である. 私達は, 前述した DOCK2 阻害因子であるコレステロール硫酸 (CS) が腸管で発現していることに着目し, その生理的意義を検証した. 質量分析イメージングや *Sult2b1*-EGFP ノックインマウスを用いた解析により, 小腸・大腸の内腔に接する上皮細胞で特異的に CS が産生されていることを発見した. また, デキストラン硫酸ナトリウムにより大腸炎を誘発した際, *Sult2b1* 欠損マウスで

は好中球増加を伴う腸管炎症の増悪が認められたが、抗 Ly6G 中和抗体による好中球除去や抗生剤経口投与による腸内細菌除去によって腸管炎症が抑制された。さらに、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) であるインドメタシンによる小腸潰瘍モデルにおいて、*Su1t2b1* 欠損マウスで潰瘍形成が増悪し、CS の経口投与により改善することが分かった (Front. Immunol. 14:1131146, 2023)。以上より、CS は腸管内への免疫細胞浸潤と過剰な炎症を防ぐ重要な免疫制御因子であり、炎症性腸疾患や NSAIDs 誘発性潰瘍に対する新規治療に繋がる可能性を秘めている。

c. CS-DOCK2 経路による薬剤性アナフィラキシー反応の制御

薬剤に起因するアナフィラキシーは、マスト細胞に発現する Mas 関連 G タンパク質共役型受容体 (ヒト: MRGPRX2, マウス: MRGPRB2) を介した脱顆粒反応が一因となっているが、本受容体の下流の分子シグナル経路についてはよく分かっていない。私達は野生型および DOCK2 を欠損したマスト細胞やマウス個体を解析することで、DOCK2 が存在しない状況下では薬剤刺激直後の Rac 活性化および PAK1 のリン酸化が障害され、その後の脱顆粒反応やアナフィラキシー症状が著しく減弱することを見出した。さらに、野生型マウスや健常人由来のマスト細胞を DOCK2 阻害剤や PAK1 阻害剤で処理すると、薬剤による脱顆粒が濃度依存的に抑制されることを実証した (J. Allergy Clin. Immunol. 151: 1585-1594, 2023)。これらのことから、DOCK2-Rac-PAK1 経路は薬剤誘導性の脱顆粒反応に重要であり、薬剤性アナフィラキシー制圧の鍵となる可能性が示唆された。マスト細胞の MRGPRX2 受容体を介した反応は慢性蕁麻疹や接触性皮膚炎などとの関連も指摘されていることから、本知見は各種アレルギー疾患制御への応用も期待される。

d. CS-DOCK2 経路と腫瘍免疫

近年、がんの新たな治療法として免疫療法が注目を集めている。これは、がん患者において、がん抗原特異的な T 細胞が存在しており、その抑制シグナルを解除することが、がんの治療に有効であることが実証されたためである。しかしながら、免疫チェックポイント阻害剤により治療効果のある患者は、全体の 2~3 割に限定されているのが現状である。その理由の一つとして、がんが、免疫細胞の侵入をブロックするような免疫回避環境を形成している可能性が考えられる。現在、キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞も開発され、iPS 細胞を用いてがん特異的な T 細胞を増幅・移入する試みもなされているが、がん免疫療法を真に有効な治療法にするためにも、がんの免疫回避機構の実体解明は解決すべき最重要課題の一つである。DOCK2 は、リンパ球や好中球の遊走・活性化に不可欠な Rac 活性化分子であり、その変異はヒトにおいて重篤な免疫不全症を発症する。前述した様に、私達は最近、DOCK2 の内因性阻害物質として CS を発見した。質量分析イメージングを用いた実験の結果、CS はある種のがんでは大量に産生される。それ故、CS は化学的バリアーを形成

することで、がんの免疫回避に寄与している可能性が示唆された。そこで①CS 産生の臨床的重要性、②免疫回避における CS の機能的重要性を実証すると共に (Int. Immunol. 34:277-289, 2022), ③CS 合成酵素の選択的阻害剤の探索・開発を行い、CS 合成酵素が、腫瘍免疫を賦活化する創薬標的となることを実証した (Biochem. Biophys. Res. Commun. 609:183-188, 2022).

e. CS-DOCK2 経路と妊娠免疫

哺乳類において妊娠とは、次世代の子どもを外界に適応できるまで成長させるための重要な生命現象である。興味深いことに、胎児は母体にとって非自己(半異物)の存在であるにも関わらず、母体免疫系による拒絶から免れている。そのため、本現象を理解することで免疫系の暴走を伴った一部の不妊症や不育症の克服につながる新しい介入方法が見つかりと期待される。私達は、前述した DOCK2 阻害因子であるコレステロール硫酸 (CS) が子宮や胎盤で発現していることに着目し、本脂質が妊娠時に胎児保護的に働いている可能性について検証することとした。マウスの妊娠中期以降の胎盤における CS の局在とその合成酵素の遺伝子発現について、質量分析イメージングや single-cell RNA-seq 解析を用いて詳細に評価した結果、CS 合成能を持った細胞を同定し、*in vitro*において免疫細胞を寄せ付けない機能を持つことを確認した。また、*in vivo*においても CS 欠損マウスでは胎盤炎症時の流産率が上昇し、cytotoxic な免疫細胞サブセットの浸潤が亢進することを見出した。加えて、流産との関連性が指摘されているヒト胎盤炎症性疾患群の胎盤では、健常群と比べて CS が有意に低いことが明らかとなった (bioRxiv. 2024).

f. DOCK8 とアトピー性皮膚炎 (IL-31 の産生制御機構)

アトピー性皮膚炎は国民の 7~15%が罹患している国民病であり、「痒み」に伴い生活の質が著しく損なわれることから、その対策は急務となっている。IL-31 は、アトピー性皮膚炎発症に重要な痒み物質で、主にヘルパーT 細胞から産生されるが、その産生制御機構は不明であった。私達は、DOCK8 を欠損した患者さんが重篤なアトピー性皮膚炎を発症することに着目し、このタンパク質の機能を解析した。その結果、DOCK8 が発現できないように遺伝子操作したマウス (DOCK8 欠損 AND Tg マウス) では、IL-31 の産生が著しく亢進し、重篤な皮膚炎を自然発症することを見いだした。さらにそのメカニズムを詳細に解析したところ、DOCK8 の下流で EPAS1 が作動し、IL-31 産生を誘導していることを発見した。EPAS1 は ARNT という分子と協調して低酸素応答を制御することが知られているが、EPAS1 による IL-31 の産生誘導に ARNT は必要ではなく、別の SP1 という分子が関与していた。一方、EPAS1 は細胞質から核に移行して機能するが、DOCK8 は MST1 という分子を介して、EPAS1 の核への移行を抑制していることを突き止めた。このことから、DOCK8 の下流で EPAS1 が作動し、EPAS1 が IL-31 産生に重要な役割を演じることが明らかになった。そこで、ヒトへ

ヘルパーT細胞における EPAS1 の重要性につき検討を行った。アトピー性皮膚炎患者さんの血清では、健常者に比べて IL-31 の濃度が高値であり、患者さんのヘルパーT細胞を刺激すると、大量の IL-31 が産生される。しかしながら、この IL-31 の産生は、EPAS1 の発現を抑制することで、著減した。以上より、EPAS1 は、アトピー性皮膚炎の痒みを根元から断つための新たな創薬標的になることが期待される (Nat. Commun. 8:13946, 2017)。加えて、アトピー性皮膚炎患者と健常者 46 名ずつより *DOCK8* エキソン領域のシーケンス解析を実施した結果、アトピー性皮膚炎の発症と重症度に関連する特定の一塩基多型 (rs17673268, c.1790C>T; p.Ala597Val) を発見し、EPAS1 の核移行性に機能的に関わっていることを特定した (Allergy. 77:3670-3672, 2022)。

g. IL-31 産生阻害剤の開発

抗 IL-31 受容体抗体の臨床治験が実施され、アトピー性皮膚炎による痒みのコントロールに有効であることが実証されている。しかしながら、アトピー性皮膚炎という疾患の性質上、全ての患者さんがこの様な biologic therapy の対象になるとは考えにくい。そこで私達は、経口投与可能な低分子化合物の IL-31 産生阻害剤の開発を試みた。このため、EPAS1 を inducible に発現する IL-31 レポーターシステムを構築し、EPAS1-IL-31 経路を標的とした化合物スクリーニングを実施した。その結果、非特異的な T 細胞活性化損なうことなく、*DOCK8* 欠損マウスのヘルパーT細胞における IL-31 産生を選択的に抑制する化合物として、IPHBA を発見した (J. Allergy Clin. Immunol. 148:633-638, 2021)。IPHBA は低酸素応答や他のサイトカインの産生には影響を与えないが、IPHBA をマウスに経口投与すると、IL-31 を産生するヘルパーT細胞の移入による引っ掻き行動が抑制された。同様の IL-31 に選択的な抑制効果は、アトピー性皮膚炎患者さん由来のヘルパーT細胞においても認められた。そこで、約 250 の類縁化合物を新たに合成し、構造活性相関を検討することで、IPHBA より薬効の強い化合物の開発に成功した。また、創薬成功確立を高めるため第二・第三の IL-31 阻害化合物の取得を目指し、スクリーニング系の最適化およびミニチュア化を行った。その結果、低分子化合物ライブラリーから新規骨格を持つヒット化合物を複数同定した。

業績目録

原著論文

1. Yanagihara T, Hata K, Matsubara K, Kunimura K, Suzuki K, Tsubouchi K, Ikegame S, Baba Y, Fukui Y, Okamoto I. (Apr 2024)
Exploratory mass cytometry analysis reveals immunophenotypes of cancer treatment-related pneumonitis. *eLife*. 12: RP87288, 2024.

学会発表

1. 國村 和史, 福井 宣規. (2024/11/29)
母体-胎児間インターフェイスにおける免疫特権環境の形成メカニズム. (招待講演)
第47回日本分子生物学会年会, 福岡.
2. Keisuke Matsubara, Kosuke Tomimatsu, Kaori Tanaka, Yasuyuki Ohkawa, Yoshinori Fukui. (2024/10/30)
Novel functions of DOCK2 in RNA metabolism. (口頭発表)
The 33rd Hot Spring Harbor International Symposium, 福岡.
3. Kazufumi Kunimura, Yoshinori Fukui. (2024/10/27)
Molecular Basis of Immune Privileged Environment at the Maternal-Fetal Interface. (招待講演)
The International Symposium for Young Researchers: Towards a Future of Material Symbiosis, 宮城.

免疫ゲノム生物学分野

Division of Immunology and Genome Biology

教授：馬場 義裕

Professor : Yoshihiro Baba, Ph.D.

免疫は感染症やがんから身を守る生体防御システムとして重要であることは広く知られている。一方で、免疫が自身を攻撃したり、過剰に反応したりすることで、自己免疫疾患やアレルギー、炎症の発症や増悪化にも深く関わる。しかし、この多様な免疫制御の仕組みや分子基盤は不明な点が多く、解決すべき課題が山積している。免疫ゲノム生物学分野では、液性免疫の要である B 細胞を中心に、ゲノム・分子・細胞・個体レベルで免疫細胞の分化および機能を明らかにし、難治疾患の発症原因や病態の理解に取り組んでいる。

令和 6 年度は、馬場義裕（教授）、田中伸弥（准教授）、矢田裕太郎（助教）に加えて、テクニカルスタッフ 4 名、博士課程大学院生 4 名（うち学術振興会特別研究員 1 名）、修士課程大学院生 2 名の計 13 名により、研究および教育活動を行なった。本年度の日本免疫学会において、伊藤 鈴華（博士課程 1 年）がベストプレゼンテーション賞を受賞した。生医研リトリートにおいて、河田和彦が優秀口頭発表賞を受賞し、今林慶祐が優秀質問賞を受賞した。

馬場は発生工学実験室長を兼任し、技術専門職員 1 名、技能補佐員 14 名で動物飼育管理及び胚操作・遺伝子組み換えマウス作製業務を進めている。

A. 小胞体恒常性維持と B 細胞機能

液性免疫は抗体産生を介した感染防御に極めて重要な生体防御機構である。B 細胞は液性免疫の要となるが、適切な分化や機能を発揮するためには、シグナル伝達、カルシウムイオン (Ca^{2+}) 濃度調節、タンパク質合成、ミトコンドリア代謝など様々な生理的応答が必要不可欠である。中でも、小胞体恒常性維持（ホメオスタシス）が B 細胞分化および機能に密接に関与することが示唆されているが、その分子基盤は不明な点が多い。小胞体は、タンパク質の品質管理オルガネラとして適切なタンパク質を合成・分解し、小胞体恒常性を維持している。さらに、小胞体は Ca^{2+} 貯蔵庫として細胞質内 Ca^{2+} 濃度を調節する重要な機能も持つ。小胞体内 Ca^{2+} 濃度の減弱が引き金となって誘導されるストア作動性 Ca^{2+} (Store-operated Ca^{2+} :SOC) 流入は、細胞外から細胞質内への Ca^{2+} 流入の主要な機構であり、持続的な Ca^{2+} シグナルを可能にする。SOC 流入はさらに枯渇した小胞体への Ca^{2+} 供給源となることから、小胞体恒常性維持にも極めて重要である。小胞体 Ca^{2+} センサー STIM1 は、SOC 流入に必須の分子であり、小胞体 Ca^{2+}

枯渴を感知し、細胞膜上の Ca^{2+} チャンネルを開口させ、SOC 流入を開始させる。病原体などの外来抗原を BCR で認識すると細胞内 Ca^{2+} の上昇がみられるが、我々はこの持続的な Ca^{2+} シグナルが SOC 流入に依存することを明らかにしてきた (*PNAS* 2006, *Immunity* 2011)。さらに、STIM1 欠損マウスおよびコンディショナル欠損マウスを用いた解析から、肥満細胞、好中球、B 細胞での STIM 分子の生理機能ならびに病理的意義を明らかにした (*Nat. Immunol.* 2008, *Immunity* 2011, *Blood* 2014)。しかし、「B 細胞における小胞体ホメオスタシスがどのように維持され、その破綻が B 細胞にどのような影響を与えるのか」については十分理解が進んでいないことから、SOC 流入を担う分子の同定を試み、新規 STIM1 結合分子として EMC1 (ER Membrane Protein Complex Subunit 1) を同定した (*J. Biochem.* 2021)。EMC1 は小胞体膜タンパク質複合体のサブユニットのひとつであり、膜貫通型タンパク質の膜への挿入や、ERAD、小胞体—ミトコンドリア間のリン脂質輸送に関与することが知られているが、その機能は未だ不明な点が多い。そこで、細胞株を用いて EMC1 をノックダウンさせると、SOC 流入が減少することが判明した。さらに、STIM1 と EMC1 は小胞体で共局在ならびに会合することがわかった。これらの結果は、EMC1 が SOC 流入の新たな調節分子としての役割を果たすことを示す。

B. 胚中心 B 細胞分化機序の解明

B 細胞はプラズマ細胞へと最終分化し、抗体を分泌することにより感染防御の役目を果たす。そこに至るまでに、B 細胞は胚中心 B 細胞となって抗体の親和性を亢進させることにより、感染防御やワクチンの効率化に極めて重要な役割を担う。我々は、これまでに、小胞体 Ca^{2+} センサーである STIM1 と STIM2 を欠損させると BCR 依存的 Ca^{2+} 流入のみを阻害することができることを報告している (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; *Immunity*, 2011) ことから、B 細胞特異的 STIM1/2 二重欠損マウスを利用することで、胚中心 B 細胞形成における Ca^{2+} 流入の重要性を検証したところ、 Ca^{2+} シグナルの消失が胚中心 B 細胞を減少させることを突き止めた。さらに、胚中心 B 細胞の生存が STIM に依存することを明らかにした。これまで、BCR による Ca^{2+} シグナルが胚中心 B 細胞の形成に関与するという報告はなく、本成果により、品質のよい抗体を作り出すための分子機序の一端を明らかにできた (*J. Exp. Med.*, 2024)。

C. プラズマ細胞分化メカニズムの解明

B 細胞は刺激を受けるとプラズマ細胞へと分化し、大量の抗体を産生する。抗体はウイルスなどから身を守るために必要不可欠であるが、一方で、自分自身を攻撃する自己抗体は様々な自己免疫疾患の発症に深く関わっている。よって、プラズマ細胞分化のプロセスを理解することは非常に重要で世界中で研究が進められている。これまで、プラ

プラズマ細胞への分化には様々な転写因子が関与することが知られていたが、これらを統合するエピジェネティック制御については十分理解が進んでいなかった。われわれは、B 細胞からプラズマ細胞への分化の過程で、主要型ヒストンの亜種であるヒストンバリエーション H3.3 が減少していき、この減少を食い止めるとプラズマ細胞分化が阻害されることを発見した。H3.3 の持続的な発現は、B 細胞のアイデンティティを決める遺伝子の維持とプラズマ細胞分化を誘導する遺伝子の抑制を同時に制御し、プラズマ細胞に特徴的なクロマチン構造変化を妨げていることが判明した (Nat Commun 2024)。

To11 様受容体 9 (TLR9) は、病原体や自己 DNA に含まれる非メチル化 CpG 配列を検出し、B 細胞の免疫応答を活性化する。しかし、濾胞性 B 細胞が TLR9 アゴニスト単独で刺激されると、活性化はするもののプラズマ細胞へ分化しないが、その仕組みは不明であった。われわれは、インターフェロン- α (IFN α) が TLR9 刺激を受けた濾胞性 B 細胞のプラズマ細胞分化を促進することを明らかにした。CpG 刺激後、濾胞性 B 細胞は一過的に IRF4 を発現するが、CpG と IFN α の共刺激により、mTOR シグナル経路を介して IRF4 の発現が持続的に高レベルで維持されることがわかった。この IRF4 の蓄積がプラズマ細胞分化の引き金になることを明にした (PNAS Nexus, 2024)。

D. 自己免疫疾患における病原性 B 細胞の研究

自己免疫疾患の多くは遺伝的素因と免疫異常が発症に複雑に関与していることから、その病因の大部分は不明であり、疾患発症機序の解明とそれに基づく治療・診断法の開発は急務とされる。本来、自己反応性 B 細胞は免疫寛容により除去されるが、このシステムの破綻が自己免疫につながるということが知られている。よって、自己免疫疾患病態を理解するには、B 細胞の免疫寛容維持機構を明らかにすることが肝要であるが、この分子メカニズムは未だ解明されていない。我々は、ヒト自己免疫疾患の発症リスクを増大させる SNPs が存在する遺伝子 Fcrl5 に注目し、本分子の自己免疫疾患発症への関与を検証した。B 細胞特異的 Fcrl5 トランスジェニックマウスは加齢に伴い自己免疫疾患を発症することがわかった。さらに、そのメカニズムとして、本分子の高発現が免疫寛容の破綻を誘導することを突き止めた (Front. Immunol., 2023)。さらに、Fcrl5 の発現上昇が液性免疫応答を促進することも判明した (Int. Immunol. 2024)。

E. 老化と B 細胞機能の研究

老化や自己免疫疾患において病気を悪化させる特殊な B 細胞 (Age-associated B cells; ABCs) がどのように発生し、維持されるかは明らかになっておらず、その詳しい仕組みの解明が求められていた。われわれは、自己反応性 B 細胞が自己抗原を認識した時に誘導される「アナジー B 細胞」という特殊な B 細胞から ABCs へ分化すること

を明らかにした。また、ABCs は常に自己抗原を認識しており、B 細胞受容体 (BCR) が細胞内に取り込まれ、常に刺激を受け続けている状態にあることがわかった。また、ABCs への分化には「Nr4a1」遺伝子が深く関わっていることを突き止めた。通常、Nr4a1 はアナジ-B 細胞で高く発現しているが、ABCs に分化する過程でこの遺伝子の発現が低下すること、さらに、強制的に Nr4a1 遺伝子の発現を維持させると、ABCs への分化が抑えられることが判明した。このことから、Nr4a1 が ABCs への分化を抑制する機能を担うことが示唆される。また、BCR シグナルの一つである Btk の阻害剤をマウスに投与すると、ABCs が選択的に消失し、自己免疫疾患モデルマウスの症状が著しく改善することを確認した。ヒトの全身性エリテマトーデス (SLE) 患者から得た ABCs でも同様の結果が得られた。これらの研究成果により、病原性 B 細胞 (ABCs) がどのように生じ、病気を引き起こすかというメカニズムの一端を明らかにした (*Sci. Adv. in press*) 。

F. ヒト B 細胞免疫学の研究

B 細胞の分化や性状はマウスとヒトで異なることが多いため、ヒト B 細胞研究は重要だと考えている。特に、ヒト制御性 B 細胞の実体や病態への関与については未解決な課題が多い。われわれは、この疑問にも取り組んでおり、ヒトプラズマブラストが IL-10 を産生することを見出している (*Immunity*, 2014) 。そこで、将来の医学応用を視野に入れ、*in vitro* でヒト IL-10 産生制御性 B 細胞を選択的かつ効率よく培養する方法の樹立を試みており、現時点で IL-10 産生 B 細胞を大幅に増幅することに成功している。現在、より効率的な培養法を改良中である(論文投稿準備中)。

G. 敗血症における Btk 阻害剤の効果の検証

敗血症は、臓器機能障害を伴う生命を脅かす重篤な感染症に対する全身性の炎症反応である。この致死的な疾患に対する有効な治療法はないが、敗血症の病態生理学的メカニズムをより深く理解することで、新たな治療法の開発につながる可能性がある。われわれは、選択的ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) 阻害剤アカラブルチニブが、リポ多糖 (LPS) 誘発敗血症を改善させることを明らかにした。その機序として、アカラブルチニブが辺縁帯 B (MZ B) 細胞からの IL-6 産生を低下させることを示した (*Front. Immunol.*, 2024) 。

H. 発生工学技術支援

総合研究棟 9F と生医研別館 3F の動物飼育室の運営を担当しており、SPF 動物の飼育、健康管理を行なっている。凍結精子および凍結受精卵の作製や CRISPR/Cas9 ゲノ

ム編集を用いたノックアウトマウス作製に加えて、Cas9 タンパク質および gRNA をエレクトロポレーションによって受精卵に導入する方法の支援業務も進行中である。

業績目録

原著論文

1. Imabayashi K., Yada Y, Kawata K., Yoshimura M., Iwasaki T., Baba A., Harada A., Akashi K., Niiro H., Baba Y. (Mar 2025)
Critical roles of chronic BCR signaling in the differentiation of anergic B cells into age-associated B cells in aging and autoimmunity.
Sci Adv. in press
2. Tamura Y., Ohki S., Nagai H., Yoshizato, R., Nishi, S., Jin, Y., Kitajima, Y., Guo, Y., Ichinohe, T., Okada, S., Kawano, Y., Yasuda, T. (Feb 2025).
Co-expression of B7-H3 and LAG3 represents cytotoxicity of CD4+ T cells in humans.
Front Immunol. 16, 1560383.
3. Yoshizato R., Miura M., Shitaoka, K., Matsuoka Y., Higashiura A., Yamamoto A., Guo Y., Azuma H., Kawano Y., Ohga S., Yasuda T. (Nov 2024).
Comprehensive method for producing high-affinity mouse monoclonal antibodies of various isotypes against (4-hydroxy-3-nitrophenyl) acetyl (NP) hapten.
Heliyon. 10, e40837.
4. Ono C., Kochi Y., Baba Y., Tanaka S. (Sep 2024)
Humoral responses are enhanced by facilitating B cell viability by Fcrl5 overexpression in B cells.
Int Immunol. 36:529-540.
5. Kawata K., Hatano S., Baba A., Imabayashi K., Baba Y. (Apr 2024)
Bruton's tyrosine kinase inhibition limits endotoxic shock by suppressing IL-6 production by marginal zone B cells in mice.
Front Immunol. 15:1388947.

著書

1. 矢田 裕太郎, 馬場 義裕. (2024 年 5 月)
胚中心 B 細胞のポジティブセレクションにおけるカルシウムシグナル.
臨床免疫・アレルギー科 Vol.81 No.5, 491-496, 科学評論社.
2. 今林 慶祐, 馬場 義裕. (2024 年 7 月)
免疫応答を正負に制御する B 細胞サブセット.

実験医学増刊, Vol.42 No.12, 1889-1897, 羊土社.

3. 矢田 裕太郎, 馬場 義裕. (2025 年 2 月)
TOPICS B 細胞受容体によるカルシウムシグナルが制御する胚中心 B 細胞ポジティブセ
レクション.
医学のあゆみ Vol.292 No.8, 654-655, 医歯薬出版株式会社.

学会発表

1. 馬場義裕. (2024/4/25)
B 細胞を起点とする免疫応答制御と疾患病態. (口頭発表)
第 3 回免疫学学生の集いセミナー, web 開催.
2. 馬場義裕. (2024/8/23)
B 細胞の免疫応答制御. (口頭発表)
第 25 回日本免疫学会サマースクール, 湘南.
3. Keisuke Imabayashi, Yoshihiro Baba. (2024/8/27)
All-trans-retinoic acid suppresses age-associated B cell generation and ameliorates autoimmunity.
(ポスター発表)
第 26 回生医研リトリート 2024, 福岡.
4. Kazuhiko Kawata, Yoshihiro Baba. (2024/8/27)
Essential role of ER membrane complex subunit 1 (EMC1) in B cell homing and humoral
immunity. (口頭発表)
第 26 回生医研リトリート 2024, 福岡.
5. Rinka Ito, Yutaro Yada, Yasuhiro Kazuki, Yoshihiro Baba. (2024/8/28)
Humanized BCR mice are a useful tool for analysis of autoreactive B cells. (ポスター発表)
第 26 回生医研リトリート 2024, 福岡.
6. Keisuke Imabayashi, Hiroaki Niino, Yoshihiro Baba. (2024/10/10-11)
Essential role of chronic BCR signaling in the generation and maintenance of age-associated B
cells from anergic B cells. (ポスター発表)
第 19 回 生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム, 仙台.
7. Yoshihiro Baba. (2024/10/16)
Development of pathogenic B cells in autoimmune diseases. (口頭発表)
THE IMMUNE ALLIANCE - A GERMAN-JAPANESE COOPERATION IN IMMUNOLOGY,
web 開催.
8. Yutaro Yada, Masanori Matsumoto, Shouichi Ohga, Tomohiro Kurosaki and Yoshihiro Baba.
(2024/10/16-19)
STIM-mediated store-operated calcium influx regulates positive selection of germinal center B

- cells. (ポスター発表)
21st Biennial Meeting of The European Society for Immunodeficiencies, Marseille, France
9. Yutaro Yada, Masanori Matsumoto, Tomohiro Kurosaki and Yoshihiro Baba. (2024/10/29)
STIM-mediated store-operated calcium entry regulates positive selection and affinity maturation of germinal center B cells. (口頭発表)
第 33 回ホットスプリングハーバー国際シンポジウム, 福岡.
10. 吉里倫, 本村良知, 大賀正一. (2024/11/16-17)
RS ウイルス及びヒトメタニューモウイルス感染後の児における受動喫煙と気管支喘息との関連性. (口頭発表)
第 56 回日本小児感染症学会総会・学術集会, 長崎.
11. 河田和彦, 菊竹智恵, 須山幹太, 馬場義裕. (2024/11/27-29)
B 細胞ホーミングと体液性免疫における小胞体複合体サブユニット 1(EMC1)の重要性. (ポスター発表)
第 47 回日本分子生物学会年会, 福岡.
12. Taisei Fukushima, Shun Ohki, Rin Yoshizato, Tomoharu Yasuda. (2024/11/27-29)
Novel EBV classification for disease risk prediction by large-scale variant analysis. (ポスター発表)
第 47 回日本分子生物学会年会, 福岡.
13. Yuri Matsuoka, Shun Ohki, Rin Yoshizato, Yasuo Kitajima, Keita Yamane, Yohei Kawano, Tomoharu Yasuda. (2024/11/27-29)
Development of therapeutic and diagnostic monoclonal antibodies recognizing a pancreatic cancer-specific surface antigen. (ポスター発表)
第 47 回日本分子生物学会年会, 福岡.
14. Rinka Ito, Yutaro Yada, Yasuhiro Kazuki, Yoshihiro Baba. (2024/12/4)
Humanized BCR mice are a useful tool for analysis of autoreactive B cells. (口頭発表)
第 53 回日本免疫学会学術集会, 長崎.
15. Keisuke Imabayashi, Yoshihiro Baba. (2024/12/3-5)
All-trans-retinoic acid suppresses age-associated B Cells and ameliorates autoimmunity. (口頭発表)
第 53 回日本免疫学会学術集会, 長崎.
16. Kazuhiko Kawata, Chie Kikutake, Mikita Suyama, Yoshihiro Baba. (2024/12/3-5)
Essential role of ER membrane complex subunit 1 (EMC1) in B cell homing and humoral immunity. (口頭発表)
第 53 回日本免疫学会学術集会, 長崎.

17. Yumi Tamura, Shun Ohki, Yohei Kawano, Rin Yoshizato, Haruna Nagai, Shizuku Nishi, Yuqi Jin, Yasuo Kitajima, Yun Guo, Tomoharu Yasuda. (2024/12/3-5)
Co-expression of CD276 and Lag3 are cell surface markers for functional cytotoxic CD4 T cells in humans. (ポスター発表)
第 53 回日本免疫学会学術集会, 長崎.
18. Airi Shibata, Keisuke Imabayashi, Eri Ishikawa, Tomoharu Yasuda, Sho Yamasaki, Yoshihiro Baba. (2024/12/4)
Protein kinase D is essential for B cell activation and humoral immunity. (ポスター発表)
第 53 回日本免疫学会学術集会, 長崎.
19. Yoshihiro Baba. (2024/12/5)
Essential role of constitutive BCR signaling in the generation of age-associated B cells. (口頭発表)
The 53rd Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Nagasaki.
20. 馬場義裕. (2025/2/27)
病原性記憶 B 細胞による自己免疫応答メカニズムと疾患病態の理解. (口頭発表)
AMED-CREST 領域会議, 東京.