

PRESS RELEASE (2026/04/22)

ヒト末梢血から免疫のブレーキ役「制御性 B 細胞」を増幅する技術を開発 制御性 T 細胞とは別経路による免疫抑制機序で、新たな免疫療法の確立に道

ポイント

- ① 自己免疫疾患や炎症性疾患を抑える制御性 B 細胞 (※1) は新しい細胞治療として期待されているが、ヒトでは数が少なく、安定して増やすことが難しいという課題があった。
- ② 遺伝子改変ストローマ細胞「MS5-3F」を用いた新しい共培養法を開発し、ヒト末梢血 (※2) 由来の B 細胞から IL-10 (※3) 産生制御性 B 細胞を効率よく誘導して大幅に増幅させることに成功した。
- ③ 本培養技術は、自己免疫疾患の患者由来 B 細胞を用いても有効であり、将来の B 細胞をベースとした全く新しい免疫療法の開発につながると期待される。

概要

自己免疫疾患では、本来は体を守る免疫系が暴走して自身を攻撃します。このため近年、免疫系の“ブレーキ役”が注目を集めています。中でも、抑制性サイトカイン IL-10 を産生する「制御性 B 細胞」は、自己免疫疾患や炎症性疾患に対する新たな免疫療法への応用が期待されています。しかし、ヒトではその数は少なく、培養も困難であることが基礎研究や治療応用の妨げとなっていました。

九州大学 生体防御医学研究所 馬場 義裕 教授、川上 亮 大学院生らの研究グループは、ヒトの末梢血から単離した B 細胞を制御性 B 細胞へ効率よく誘導する新規技術を開発しました。

研究グループは、マウス骨髄由来ストローマ細胞 MS5 に B 細胞の生存や分化に重要な因子を強制発現させ、この細胞上でヒト B 細胞を培養しました。その結果、IL-10 を産生する IgM (※4) 陽性プラズマブラスト (※5) 様の制御性 B 細胞を効率よく誘導し、大幅に増幅させることに成功しました。この制御性 B 細胞は、IL-10 を介して活性化した T 細胞の増殖を抑制しました。加えて、T 細胞を制御性 T 細胞へと分化させる作用も見いだされ、多様な抑制機序をもつことが示唆されました。さらにこの培養技術は、本来 B 細胞の IL-10 産生能が低下している自己免疫疾患・全身性エリテマトーデス (SLE) (※6) の患者由来 B 細胞についても、制御性 B 細胞への分化・増幅を可能にしました。

本研究で確立した培養系により、ヒト由来の制御性 B 細胞を安定して大量に得ることが可能となり、自己免疫疾患や炎症性疾患に対する新たな免疫療法の開発へつながることが期待されます。

本研究成果は、米国の学術誌「JCI Insight」へ 2026 年 4 月 22 日 (水) 午後 0 時 (日本時間) に掲載されました。

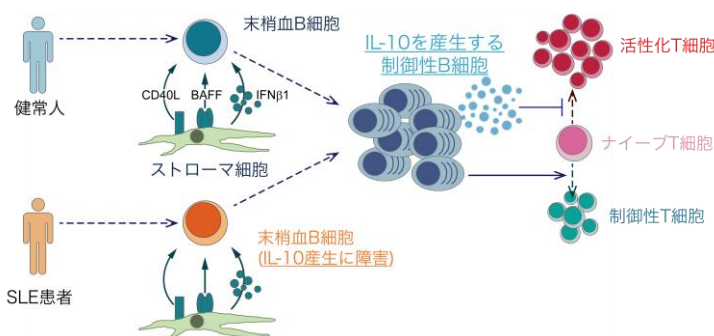


図1 ストローマ細胞を用いたヒト制御性 B 細胞の増幅

この B 細胞は、複数の機序で T 細胞にブレーキをかけた。

研究グループからひとこと：

制御性 B 細胞は、これまで“希少で培養困難な細胞”と考えられてきましたが、今回の培養プラットフォームにより、ヒト B 細胞から安定して大量に誘導できる見通しが立ちました。自己免疫疾患の患者さんに対して、免疫のバランスを整える新しい治療法へと発展させたいと考えています。

【研究の背景と経緯】

免疫とは感染症や悪性新生物といった有害なものから体を守る仕組みですが、何らかのきっかけで免疫の“ブレーキ”が働かないと自身を攻撃する自己免疫疾患を発症します。2025年、免疫のブレーキ役として働く「制御性T細胞（Treg）」を発見した坂口 志文 特任教授（大阪大学）らがノーベル生理学・医学賞を受賞し、免疫の暴走を防ぐ細胞の重要性が世界的に注目されています。

B細胞は、抗体を産生して標的のクリアランスを担う重要な細胞ですが、自己免疫疾患では自己反応性のB細胞が現れ、自己抗体を介して臓器障害等を引き起こすことが知られています。一方、免疫を抑制するサイトカイン・IL-10の産生を介して免疫応答を抑えるB細胞も発見され、「制御性B細胞」と呼ばれています（図2）。実際にSLE、全身性強皮症、関節リウマチ、多発性硬化症、1型糖尿病などの自己免疫疾患患者のB細胞はIL-10を産生する能力が低下していることから、B細胞のIL-10産生能の回復により自己免疫疾患を治療できる可能性が指摘されています。

しかし、末梢血中に存在する制御性B細胞の割合は極めて低く、従来の培養法ではその維持・増殖も困難でした。このため、制御性B細胞を用いた基礎研究やその医療応用には、制御性B細胞を安定的に増幅する新規培養技術の確立が期待されていました。

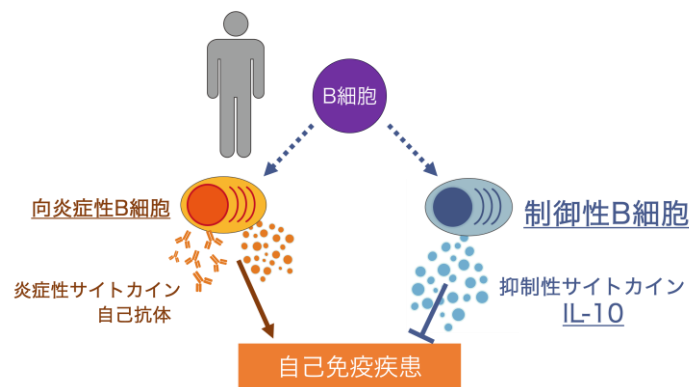


図2 自己免疫疾患とB細胞

B細胞には、過剰な免疫を抑えて疾患を防ぐ「制御性B細胞」がいる。

【研究の内容と成果】

研究グループは制御性B細胞の誘導・増幅を実現する戦略として、骨髄ストローマ細胞株であるMS5に、B細胞の生存・増殖をサポートするCD40L（※7）およびBAFF（※8）、さらにIL-10産生能を高めるIFN- β 1（※9）の3つの因子を強制発現させたMS5-3F（three factor）を開発しました（図3）。

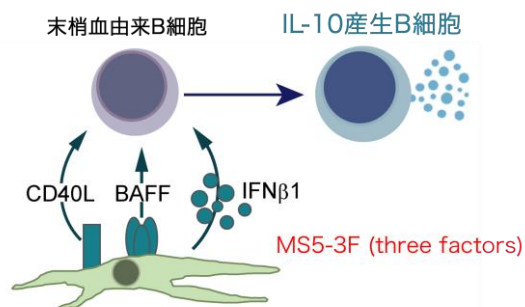


図3 制御性B細胞を増幅する戦略：MS5-3F 共培養プラットフォーム

末梢血由来のヒトB細胞を、新規開発したMS5-3Fと共培養することで、IL-10を産生する制御性B細胞の誘導と増幅を実現する。

この共培養プラットフォームの有効性を確認するため、健常者の末梢血由来 B 細胞を MS5-3F と共培養したところ、60%以上の B 細胞が IL-10 を発現するようになりました。また、IL-10 産生 B 細胞の数は培養を継続すると増加し、培養開始前と比較して 16 日間で約 1,200 倍に増幅しました。特に MS5 に発現する IFN- β 1 が IL-10 の発現誘導に重要であることも見いだされました (図 4)。

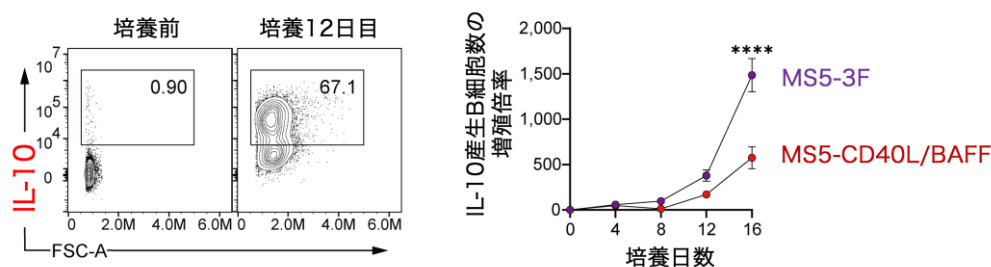


図 4 新規培養技術による IL-10 産生 B 細胞の増幅

IL-10 分泌能の評価には Flow cytometry を用いた。IL-10 産生 B 細胞の誘導効率、MS5 に CD40L と BAFF の 2 因子を導入した MS5-CD40L/BAFF と、IFN- β 1 も導入した MS5-3F で比較した。

さらに、MS5-3F で誘導された B 細胞の性状を調べるために、細胞表面マーカー・転写因子・細胞形態を解析した結果、プラズマブラスト様の表現型をもつことが判明しました。抗体産生能を検討したところ、これらの細胞は主に IgM を産生し、IgG はほとんど産生されないことも示されました (図 5)。SLE の病態には IgG 型の自己抗体が関与するため、IgG 陽性プラズマブラストが増えない点は重要です。

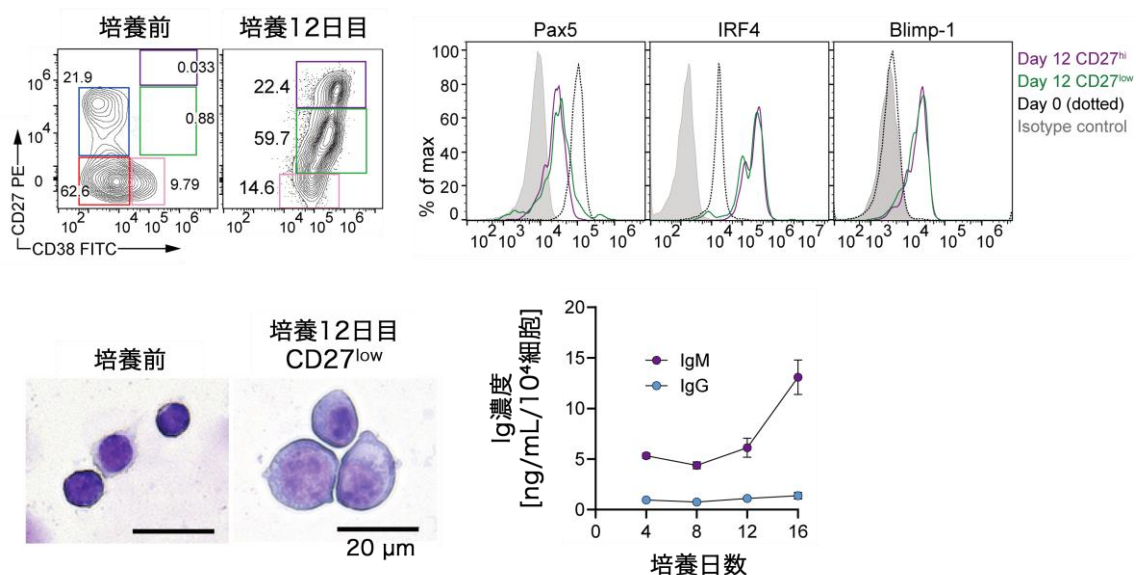


図 5 増幅した制御性 B 細胞は IgM⁺プラズマブラストであった

MS5-3F と共培養する前後において、B 細胞が発現するプラズマブラスト関連の細胞表面マーカーおよび転写因子を Flow cytometry にて評価した。細胞形態は May-Grünwald Giemsa 染色で確認した (倍率 400 倍)。B 細胞の抗体産生能について、培地中の IgM および IgG 濃度を ELISA にて測定した。

次に、MS5-3F で誘導された B 細胞が実際に免疫を抑制するか確認するため、T 細胞増殖アッセイを実施しました。T 細胞は刺激 (抗 CD3/CD28 抗体) を与えると活性化し増殖する性質がありますが、同時に誘導 B 細胞も加えて T-B 混合培養を行ったところ、T 細胞増殖が著しく抑制されることが

示されました (図6)。さらに、IL-10 および IL-10 受容体をブロックする中和抗体も加えたところ、T細胞増殖が部分的に回復したことから、誘導 B 細胞による T 細胞抑制効果は IL-10 依存的事であることが判明しました。また、T-B 混合培養後の T 細胞を解析したところ、一部に Treg と一致する表現型も認められました。これらの結果から、MS5-3F プラットフォームで誘導された制御性 B 細胞は、免疫系にブレーキをかける機能をもつことが示唆されました。

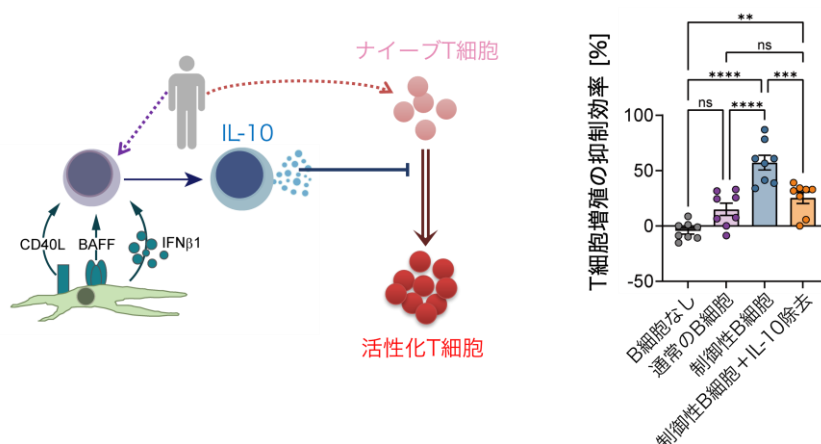


図6 制御性 B 細胞による免疫抑制メカニズム

MS5-3F プラットフォームで誘導された制御性 B 細胞を、刺激した T 細胞と混合培養することで、T 細胞の増殖を抑制するか検討した。

最後に、本培養系が自己免疫疾患の患者さんから単離された B 細胞を制御性 B 細胞へ分化させることができるか検討しました。自己免疫疾患の一種である SLE では、B 細胞の IL-10 産生効率が著しく障害されていることが知られています。そこで患者さん由来 B 細胞を MS5-3F と共培養したところ、培養開始 12 日目で健常人と同程度まで IL-10 産生能が復活することが示されました (図7)。

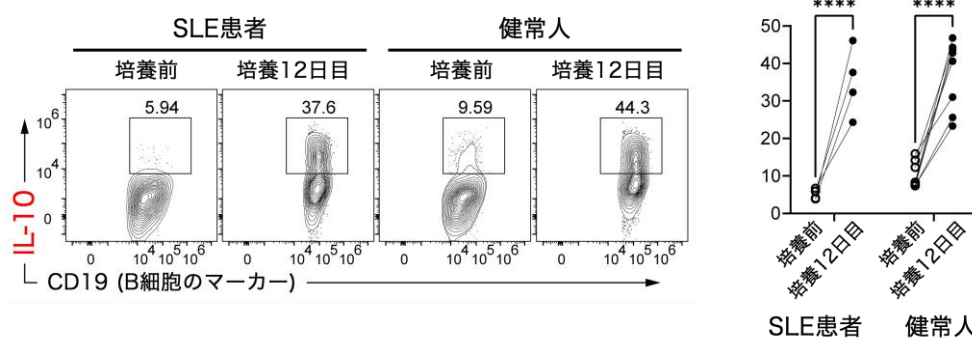


図7 自己免疫疾患の患者由来 B 細胞を制御性 B 細胞へ分化

SLE 患者・健常人の末梢血 B 細胞について、MS5-3F との共培養前後の IL-10 分泌能を検討した。

【今後の展開】

今回確立した新規培養プラットフォームは、これまで困難であった制御性 B 細胞の効率的な誘導と増幅を実現しました。さらに、本来なら免疫抑制能が阻害されている自己免疫疾患の患者さん由来の B 細胞も、同様に制御性 B 細胞へと分化させることに成功しました。これらの成果は、制御性 B 細胞の誘導・抑制メカニズムの詳細な解析といった基礎研究のみならず、患者さんの B 細胞を機能回復させて戻す新規細胞療法といった臨床応用においても幅広く利用できると考えられます。今後は、自己

免疫疾患モデル動物を用いた前臨床試験を通じて治療効果や安全性等を検証し、多様な自己免疫疾患の治療や移植免疫制御への応用可能性を検討していきます。

【用語解説】

(※1) 制御性 B 細胞

過剰な免疫を抑える B 細胞の一種。B 細胞も T 細胞同様、抗体産生や炎症性サイトカインの産生を介して免疫応答を促進する重要な細胞だが、制御性 B 細胞は逆に抑制性サイトカイン IL-10 の産生等を介して免疫応答を抑える。Treg とは異なる B 細胞由来のブレーキ役として着目されている。

(※2) 末梢血

血管中を流れる血液のこと。上腕等の静脈から採取する。採血による負担が比較的少なく、繰り返し採取することができる。

(※3) IL-10

インターロイキン 10 (Interleukin-10)。免疫応答は多種多様なサイトカイン（細胞が作る化学伝達物質）によって促進・抑制されるが、中でも IL-10 は免疫応答の抑制に働く。

(※4) IgM

免疫グロブリン M (Immunoglobulin M)。抗体の一種で、免疫応答の初期に作られる。

(※5) プラズマブラスト

抗体産生細胞である形質細胞（プラズマ細胞）へと分化する途中段階の B 細胞。分化に伴い、細胞表面マーカーである CD27 や CD38 の発現が亢進する。また転写因子では、ナイーブ B 細胞を規定する Pax5 の発現が低下する一方、抗体産生を制御する IRF4 や Blimp-1 などの発現が亢進する。

(※6) 全身性エリテマトーデス

Systemic lupus erythematosus、SLE ともいう。自己免疫疾患の一種で、全身の広範な臓器に炎症を来し、多種多様な症状を引き起こす指定難病。若年女性に好発する。詳細な発症機序は未解明だが、その病態には自己抗体（病原体ではなく自身に反応する抗体）を産生する病的な B 細胞が関与する。

(※7) CD40L

B 細胞の表面にある CD40 分子と結合して B 細胞を活性化するタンパク質。免疫応答のスイッチを入れる重要なシグナルを伝達する。

(※8) BAFF

B 細胞の活性化・生存・増殖を支える因子。

(※9) IFN- β 1

炎症性サイトカインである I 型インターフェロンの一種。主にウイルス感染防御に関与するが、既存の研究から制御性 B 細胞の誘導においても重要性が指摘されている。

【謝辞】

本研究の一部は、JSPS 科研費（JP16K15217、JP18H02626、JP21K18256、JP21H02753、JP24K02297）、革新的先端研究開発支援事業 AMED-PRIME（JP20gm6110004）、革新的先端研究開発支援事業 AMED-LEAP（JP24gm0010010）、多階層生体防御システム研究拠点、高深度オミクス医学研究拠点整備事業、学際領域展開ハブ形成プログラム（JPMXP1323015486）、革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST（JP23gm1810008、JP24gm1810008）の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：JCI Insight

タイトル：A stromal platform for robust expansion of functional IL-10-producing B cells for immune regulation

著者名：Ryo Kawakami, Keisuke Imabayashi, Akemi Baba, Yuichi Saito, Kazuhiko Kawata, Yutaro Yada, Airi Shibata, Rinka Ito, Ryo Kurasawa, Ryota Higuchi, Sungyeon Park, Hiroaki Niino, Shinya Tanaka, Yoshihiro Baba

D O I : 10.1172/197393

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 教授 馬場 義裕（ババ ヨシヒロ）

TEL : 092-642-6838 FAX : 092-642-6844

Mail : baba.yoshihiro.050@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp