

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01028

研究課題名(和文)変異ウイルスに対して有効な液性免疫記憶形成機序

研究課題名(英文)Mechanisms for effective humoral memory against variant viruses

研究代表者

黒崎 知博(Tomohiro, Kurosaki)

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授(常勤)

研究者番号：50178125

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,300,000円

研究成果の概要(和文)：従来のモデル、即ち「最初のウイルス感染で高親和性メモリーB細胞が選択される」というモデルは、正しくないことが判明し、低・中親和性で、変異ウイルスにも反応するようなB細胞もメモリー各群に選択されることが判明した。又、選択されたメモリーB細胞の中では、2度目に感染した変異ウイルスに対して最も高親和性を有すものが選択的に活性化されプラズマ細胞へ分化し中和抗体を産生することが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インフルエンザウイルス、HIVウイルス等、変異ウイルスに対しても防御活性を有するワクチン開発が待望されている。本研究で得られた結果はワクチン後にも、獲得された血清の質・量のみならず、メモリーB細胞の質・量が変異ウイルス感染時に重要な役割を担っていることが判明し、従来の血清タイトルの測定のみでは、ワクチンの能力、特に変異ウイルス感染時における能力の検定には不十分であることが判明した。

研究成果の概要(英文)：Our results do not support the previous concept that high affinity B cells are selected into memory B cell compartment after virus infection. Rather, low to intermediate affinity B cells were indeed selected into this compartment. Because such low/intermediate affinity memory B cells are not so much committed to the primarily infected viruses, some of the memory B cells are still capable of being activated by secondary infection of variant viruses. Among the memory B cells possessing cross-reactivity for the variant viruses, the most high affinity memory B cells were get activated, making plasma cells and subsequent neutralizing antibodies against variant viruses.

研究分野：免疫学 感染症学

キーワード：液性免疫記憶 メモリーB細胞 中和抗体 ウイルス感染

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、既にモデル抗原 NP-CGG を用いた液性免疫反応で、従来考えられていた「胚中心反応(GC 反応)で作られた抗原に対する高親和性 B 細胞がメモリー細胞として選択される」のは間違いで、寧ろ低 中親和性 B 細胞が選択されることを見出してきていた。

2. 研究の目的

しかしながら、感染免疫に重要な局面で、モデル抗原同様のことが起こっているのかどうか？ 起こっているとしたら、その生物学的意義は何なのか？ を本研究で明らかにしようと意図した。

3. 研究の方法

感染モデルとしてインフルエンザ感染を用いた。まず、H1N1 Narita 型ウイルスを一次感染として用い、液性免疫記憶を成立させた後、変異型である H1N1 PR8 型ウイルスを 2 次感染として用いた。一次感染後、どのような液性免疫が成立しているかを解析し、又 2 次変異ウイルス感染後、活性化される B 細胞を詳細に検討した。

4. 研究成果

4-1 同じウイルスの再感染にはメモリー細胞は必要とされず、すでに産生している中和抗体で十分な生体防御活性を有していた。

ウイルス感染が生じると液性免疫記憶コンパートメントとして、常に抗体を産生し続ける長期生存性プラズマ細胞(LLPC)と、依然として細胞表面に抗体レセプターを有しているメモリーB細胞と2種類の細胞が新たにでき、生体内で長期に生存する。

2 次感染を一次感染と同じウイルス、H1N1 Narita 型を用いた時には、LLPC から常に産生されている抗体が感染防御に必須であり十分であった。

4-2 変異ウイルスの感染にはメモリー細胞が必要とされた

2 次感染として変異ウイルス H1N1 PR8 型を用いると、LLPC から産生されている抗体は感染防御に無効で、メモリーB細胞が活性化され作られたプラズマ細胞から産生される抗体が感染防御に必須であった。

4-3 メモリーB細胞は、モデル抗原の時と同様に、感染したウイルスに対する低 中親和性細胞が選択されていた。

メモリーB細胞の抗体親和性をシングルセルを用いて調べてみると、NP-CGG の時と同様に低 中親和性のものが選択されていた。又特徴的なことは、このメモリーB細胞には変異型(PR8 型)にもクロス反応するものが含まれていた。

4-4 PR 型にクロスするメモリーB 細胞の中では、一番高親和性 B 細胞が選択的に活性化されプラズマ細胞になり中和抗体を産生していた。

どのようなメモリーB 細胞が変異型(PR8 型)2 次感染時に選択的に活性化されるかを検索すると、変異型に対して最も高親和性を有するメモリー細胞が特異的に活性化されていた。

これらマウスを用いた変異型インフルエンザ感染の系を用いても、申請者らが、モデル抗原を用いた見つけた現象、「メモリーB 細胞は寧ろ低 中親和性のものが選択される」ことを確かめた。その生物学的重要性は、「たとえ変異ウイルスが再来しても反応できる抗体レパトアーの多様性を確保する」ことが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 10件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Lee Michelle Sue Jann, Natsume Kitatani Yayoi, Temizoz Burcu, Fujita Yukiko, Konishi Aki, Matsuda Kyoko, Igari Yoshikatsu, Tsukui Toshihiro, Kobiyama Kouji, Kuroda Etsushi, Onishi Motoyasu, Marichal Thomas, Ise Wataru, Inoue Takeshi, Kurosaki Tomohiro, Mizuguchi Kenji, Akira Shizuo, Ishii Ken J, Coban Cevayir	4. 巻 49
2. 論文標題 B cell intrinsic MyD88 signaling controls IFN mediated early IgG2c class switching in mice in response to a particulate adjuvant	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1433 ~ 1440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.201848084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Leach Sarah, Shinnakasu Ryo, Adachi Yu, Momota Masatoshi, Makino-Okamura Chieko, Yamamoto Takuya, Ishii Ken J, Fukuyama Hidehiro, Takahashi Yoshimasa, Kurosaki Tomohiro	4. 巻 31
2. 論文標題 Requirement for memory B-cell activation in protection from heterologous influenza virus reinfection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 771 ~ 779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Adachi Yu, Tonouchi Keisuke, Nithichanon Arnone, Kuraoka Masayuki, Watanabe Akiko, Shinnakasu Ryo, Asanuma Hideki, Aina Akira, Ohmi Yusuke, Yamamoto Takuya, Ishii Ken J., Hasegawa Hideki, Takeyama Haruko, Lertmemongkolchai Ganjana, Kurosaki Tomohiro, Ato Manabu, Kelsoe Garnett, Takahashi Yoshimasa	4. 巻 10
2. 論文標題 Exposure of an occluded hemagglutinin epitope drives selection of a class of cross-protective influenza antibodies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11821-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Usui Ryota, Yabe Daisuke, Fauzi Muhammad, Goto Hisanori, Botagarova Ainur, Tokumoto Shinsuke, Tatsuoka Hisato, Tahara Yumiko, Kobayashi Shizuka, Manabe Toshiya, Baba Yoshihiro, Kurosaki Tomohiro, Herrera Pedro Luis, Ogura Masahito, Nagashima Kazuaki, Inagaki Nobuya	4. 巻 9
2. 論文標題 GPR40 activation initiates store-operated Ca ²⁺ entry and potentiates insulin secretion via the IP3R1/STIM1/Orai1 pathway in pancreatic β -cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52048-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Cossarizza Andrea et al.	4. 巻 49
2. 論文標題 Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (second edition)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 1457 ~ 1973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/eji.201970107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sato Ryota, Makino-Okamura Chieko, Lin Quingshun, Wang Muying, Shoemaker Jason E, Kurosaki Tomohiro, Fukuyama Hidehiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Repurposing the psoriasis drug Oxarol to an ointment adjuvant for the influenza vaccine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxaa012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sidwell Tom, Liao Yang, Garnham Alexandra L., Vasanthakumar Ajithkumar, Gloury Renee, Blume Jonas, Teh Peggy P., Chisanga David, Thelemann Christoph, de Labastida Rivera Fabian, Engwerda Christian R., Corcoran Lynn, Kometani Kohei, Kurosaki Tomohiro, Smyth Gordon K., Shi Wei, Kallies Axel	4. 巻 11
2. 論文標題 Attenuation of TCR-induced transcription by Bach2 controls regulatory T cell differentiation and homeostasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-14112-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mesin Luka, Schiepers Arien, Ersching Jonatan, Barbulescu Alexandru, Cavazzoni Cecilia B., Angelini Alessandro, Okada Takaharu, Kurosaki Tomohiro, Victora Gabriel D.	4. 巻 180
2. 論文標題 Restricted Clonality and Limited Germinal Center Reentry Characterize Memory B Cell Reactivation by Boosting	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 92 ~ 106.e11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2019.11.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanaka S, Ise W, Inoue T, Ito A, Ono C, Shima Y, Sakakibara S, Nakayama M, Fujii K, Miura I, Sharif J, Koseki H, Pandelakis K, Raman I, Li Q, Kubo M, Fujiki K, Nakato R, Shirahige K, Araki H, Miura F, Ito T, Kawakami E, Baba Y, and Kurosaki T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Tet2 and Tet3 in B cells are required to repress CD86 and prevent autoimmunity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat. Immunol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ise Wataru, Kurosaki Tomohiro	4. 巻 288
2. 論文標題 Plasma cell differentiation during the germinal center reaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunological Reviews	6. 最初と最後の頁 64 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/imr.12751	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Kurosaki, T.
2. 発表標題 Generation of humoral memory compartments
3. 学会等名 The 10th JSH INTERNATIONAL SYMPOSIUM 2019 in Ise-Shima (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurosaki, T
2. 発表標題 Roles of epigenetic modification in B cell tolerance
3. 学会等名 2nd International Symposium on "B cell responses in immunity and autoimmunity (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒崎 知博
2. 発表標題 「B細胞・抗体を介する免疫制御」
3. 学会等名 第55回日本移植学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurosaki, T
2. 発表標題 Function of Tet proteins in B cell tolerance
3. 学会等名 the International Symposium of Korean Autoimmunity-Synovitis Study Group（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurosaki, T
2. 発表標題 Function of humoral memory compartments and their generation mechanism
3. 学会等名 New Horizons in B Cell Biology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kurosaki, T
2. 発表標題 Two functional humoral memory compartments and their generation mechanism
3. 学会等名 B Cell Renaissance: Epigenetics, Regulation and Immunotherapy,Keystone Symposia（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Laboratory of Lymphocyte Differentiation
<http://lymph.ifrec.osaka-u.ac.jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------