

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21518

研究課題名（和文）B細胞による骨髄恒常性維持機構の解明

研究課題名（英文）The mechanism to maintain hematopoietic homeostasis through B lymphocytes

研究代表者

金山 剛士（Kanayama, Masashi）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教

研究者番号：80811223

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：感染症において自然免疫細胞は病原体を除去するとともに、炎症の進展にも寄与している。好中球や単球などの自然免疫細胞の数は造血系からの供給によって大きく影響を受けることから、感染時の造血応答を理解することは、炎症や感染症のコントロールに役立つと期待できる。感染症によって誘導される造血応答では自然免疫細胞の産生が亢進し、リンパ球系細胞の産生が抑制されるため、リンパ球が感染誘導性の造血応答に及ぼす影響は不明であった。本研究ではB細胞が感染時の造血系の維持や造血応答に及ぼす影響を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではB細胞が感染時の造血系の維持や造血応答に及ぼす影響を明らかにした。これは新たな造血応答機構の発見であり、将来的に造血系を標的とした感染症や炎症の治療法開発に繋がると期待できる。（研究内容の詳細は論文公表まで差し控える。）

研究成果の概要（英文）：Innate immune cells contribute to host protection and inflammation induced by infection. Since the number of innate immune cells such as neutrophils and monocytes is greatly affected by hematopoiesis, understanding the mechanism of infection-induced hematopoiesis may serve to control the diseases. In infection-driven hematopoiesis, the generation of lymphocytes is decreased, although the generation of innate immune cells is enhanced. Therefore, the role of lymphocytes in infection-driven hematopoiesis has not been fully elucidated. In this study, we examined the impact of B lymphocytes in the maintenance of hematopoietic system and hematopoietic responses under infection.

研究分野：免疫学、血液学

キーワード：B細胞 造血 感染症

1. 研究開始当初の背景

骨髄は赤血球や免疫細胞を産生することで生命維持や免疫系に必須の役割を果たす造血器官である。播種的な感染症では骨髄造血において好中球の産生が著しく促進され、赤血球や B 細胞などのリンパ球の産生は顕著に減弱する。このような造血応答は緊急造血応答 (Emergency myelopoiesis) と呼称され、その誘導機構について多くの報告が為されてきた (*Nat Rev Immunol.* 2014; 14: 302)。しかしながら、緊急造血応答において「好中球等のミエロイド系細胞の産生が促進される機構」は集中的に研究が行われてきた一方で、B 細胞の分化に与える影響は「減弱すること」を除いて、明らかにされていない。

申請者は、本研究の先行データとして、細菌感染やリポポリサッカライド (LPS) 投与によって緊急造血応答を誘導した成体骨髄において CD11b 陽性の B 細胞 (CD11b⁺CD19⁺B220⁺IgM⁺細胞) が著しく増加することを発見した。CD11b を発現する B 細胞サブセットとして B1 細胞が挙げられるが、B1 細胞は胎児期の肝臓や卵黄嚢で産生され、自己増殖することで数を維持し、腹腔や脾臓に局在する。重要なことに、骨髄における B1 細胞の産生は新生児期に限られ、6 週齢以上の成体ではその分化経路は失われるとされてきた (*J Immunol.* 2017, 199: 3387)。また、この骨髄の CD11b 陽性 B 細胞の出現は腹腔など多臓器からの流入に起因するのではなく、骨髄において緊急造血応答でのみ駆動する新規分化経路によって新たに産生されていたことから、感染症のような緊急時には骨髄でも B1 細胞が産生されるのではないかと仮説を立てた。また、この骨髄 CD11b⁺ B 細胞は抑制性サイトカインである IL-10 の高い産生能を有していたことから、この細胞が造血系に何らかの役割を担っていると考えた。

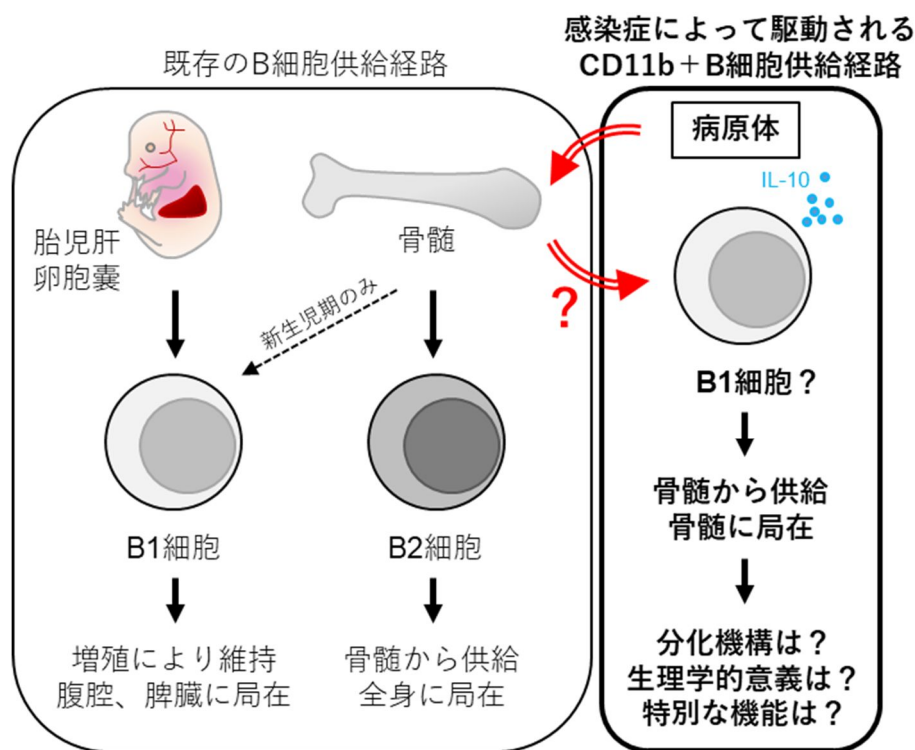


図 1 感染によって誘導される CD11b⁺B 細胞供給経路とその生理学的役割

2. 研究の目的

敗血症誘導後に骨髄で増加する CD11b 陽性 B 細胞が B1 細胞であるか検証するとともに、その病態生理学的な役割を明らかにする。

3. 研究の方法

LPS 投与後に骨髄で出現する CD11b 陽性 B 細胞において表面分子や転写因子の発現等を調べることで、この細胞が B1 細胞か検証した。また、B 細胞特異的な IL-10 の欠損マウスや、B 細胞の欠損マウスを用いて、LPS 投与や盲腸結紮穿刺モデルによる感染症誘導後の造血応答に、CD11b 陽性 B 細胞やこの細胞が分泌する IL-10 がどのような影響を与えるのか調べた。さらに、盲腸結紮穿刺モデルにおいて、自然免疫細胞による病原体排除に、CD11b 陽性 B 細胞やこの細胞が分泌する IL-10 が影響を与えるか調べた。また、造血前駆細胞における IL-10 受容体の欠損が緊急時造血応答に及ぼす影響を調べた。さらに、B 細胞やその前駆細胞を骨髄内に移植し、感染症を誘導することで、移植した細胞が CD11b 陽性 B 細胞に分化するか調べた。

4. 研究成果

論文発表まで、研究成果は公表を差し控える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金山剛士、泉湧太、秋山めぐみ、林豊貴、新幸二、Axel Roers
2. 発表標題 感染時に駆動する、B細胞依存的な自然免疫細胞分化促進機構
3. 学会等名 第30回東京免疫フォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masashi Kanayama, Yuta Izumi, Toshiaki Ohteki
2. 発表標題 Myeloid-like B cells boost emergency myelopoiesis during infection
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	榑木 俊聡 (Ohteki Toshiaki)		

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
---------	---------