

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02753

研究課題名(和文) 加齢に伴い変動するB細胞サブタイプの病態生理学的役割

研究課題名(英文) Pathophysiological role of B cell subtypes that change with age

研究代表者

馬場 義裕 (Baba, Yoshihiro)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号：20415269

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、加齢性B細胞で発現が高い遺伝子としてFcr15を同定した。Fcr15のB細胞特異的トランスジェニックマウス(Fcr15-BTg)の解析を行なった。その結果、Fcr15-BTgマウスが老化により自己免疫疾患を自然発症することがわかった。さらに、イミキモド誘導性のSLE様の自己免疫疾患が野生型に比べて病態が増悪することも観察された。メカニズムとして、HEL-BCR/sHELのB細胞アナジーモデルを用いることで、Fcr15の発現上昇がアナジー破綻を誘発することが判明した。異常なFcr15発現上昇がB細胞免疫寛容の異常を引き起こし、自己免疫疾患発症に関わると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫老化の研究は、加齢の影響を大きく受ける臓器が胸腺であることから、T細胞老化の研究が精力的に行われている一方で、液性免疫を司るB細胞に関する知見は極めて乏しい。加齢に関連したB細胞サブタイプとして唯一報告されている加齢性B細胞は、その病原性や分化の仕組みは不明である。CD11c+加齢性B細胞に発現が高いFcr15が、自己反応性B細胞の活性化を誘導することを示す我々の知見は、今後、自己免疫疾患の病態の理解や新規治療候補となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We have identified Fcr15 as a gene that is highly expressed in CD11c+ age-associated B cells. We conducted an analysis using B cell-specific transgenic mice with Fcr15 (Fcr15-BTg), and the results showed that these mice spontaneously develop autoimmune diseases with age. Additionally, we found that imiquimod-induced SLE-like autoimmune disease was more severe in Fcr15-BTg mice compared to wild-type mice. Mechanistically, using a B cell anergy model of HEL-BCR/sHEL, we discovered that increased expression of Fcr15 led to anergy break. Given that Fcr15 expression is normally low in asymptomatic B cells, the abnormally elevated Fcr15 expression may disrupt B cell immune tolerance and contribute to the development of autoimmune diseases.

研究分野：免疫学

キーワード：B細胞 ABCs 自己免疫疾患

1. 研究開始当初の背景

日本を含む多くの先進国では、超高齢化社会に直面し、医療や介護の面で大きな社会問題が生じています。健康長寿を維持することが重要な課題となっており、特に老化に伴う免疫機能の低下(免疫老化)による感染症や自己免疫疾患の増加、ワクチンの効果低下の解決が急務です。しかし、「加齢に伴う免疫機能の低下と自己免疫疾患のリスク増大」という現象は知られているものの、そのメカニズムはまだわかっていません。

これまでの免疫老化の研究は主に T 細胞に焦点を当てており、老化 T 細胞の特定や、加齢に伴う T 細胞機能の低下による免疫力の低下について理解が進んでいますが、全体像はまだ不明です。特に、液性免疫の重要な役割を果たす B 細胞に関する加齢による免疫機能低下には多くの未解明な点があります。近年、B 細胞には異なる機能を持つサブタイプが存在し、さまざまな疾患の病態に関与する可能性が示唆されています。加齢に伴って増加する特殊な B 細胞サブタイプとして加齢性 B 細胞(ABCs)が報告され、自己反応性 B 細胞が含まれることが示されています(文献 1-4)。これが自己免疫疾患の発症と関係があると考えられていますが、このサブタイプの分化や機能については不明な点が多いのが現状です。

2. 研究の目的

本研究では、加齢に伴って変化する B 細胞サブタイプの機能の違いを調べ、新しい B 細胞サブタイプを特定し、各サブタイプの分化や活性化の仕組み、そして免疫寛容への影響を明らかにし、老化による免疫機能低下や自己免疫病発症の原因を解明することを目指します。

3. 研究の方法

本研究では、網羅的トランスクリプトーム解析を用いて、加齢に伴って変化する B 細胞サブタイプの同定と機能解析を行い、免疫老化に関連する B 細胞サブタイプの変動の意義を明らかにします。

- 1) 加齢とともに誘導される新たな B 細胞サブタイプを特定し、各サブセットの特異的な遺伝子発現に基づいて、分子・細胞・個体レベルでの機能解析を行う。
- 2) 候補遺伝子の欠損マウスや過剰発現モデルを作成し、B 細胞サブタイプの分化・活性化の仕組みや免疫寛容への関与を解明する。
- 3) B 細胞レセプター (BCR) レパトアの性状解析を含め、B 細胞サブタイプの免疫応答および自己免疫疾患発症への関与を検証する。

4. 研究成果

- 1) B 細胞サブタイプの加齢変化の同定と遺伝子発現解析

若齢と老齢のマウスを用いて、骨髄、脾臓、リンパ節、肺、腹腔など様々な臓器における B 細胞サブセットの加齢変動を調べました。その結果、B 細胞サブセットによって加齢による変化の感受性が異なることがわかりました。特に、加齢性 B 細胞 (ABCs) は老化に伴って著しく増加し、組織ごとの分布の特徴も明らかになりました。また、脾臓の ABCs はアナジー様の応答を示すことも確認されました。さらに、若齢および老齢マウス由来の各 B 細胞サブタイプについて、RNA-seq による網羅的な遺伝子発現解析を行いました。その結果、B 細胞の機能に関与する遺伝子発現の変動を検証し、特徴的な変動遺伝子を同定することができました (図 1)。

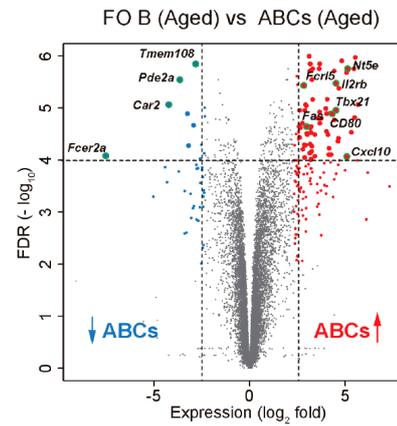


図 1. 老化マウスの濾胞 B 細胞と ABCs の RNA-seq. ABCs で発現が上昇または減少する遺伝子を volcano plot で示した。

2) CD11c+加齢性 B 細胞に特徴的な遺伝子の解析

CD11c+加齢性 B 細胞で発現が高い遺伝子の中でも、特に *Fcrl5* に注目しました。*Fcrl5* の B 細胞特異的トランスジェニックマウス (*Fcrl5*-BTg) の解析を行った結果、*Fcrl5*-BTg マウスが老化により自然に自己免疫疾患を発症することがわかりました (図 2)。さらに、イミキモドによって誘導される SLE 様の自己免疫疾患が、野生型マウスと比べて病態が悪化することも観察されました。

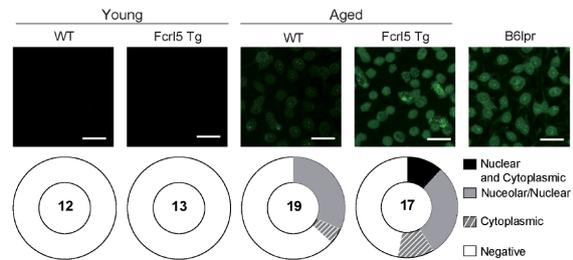


図 2. 若齢と老化 *Fcrl5*-BTg マウスにおける抗核抗体産生。抗核抗体は HepG2 の細胞内染色で評価した。

3) メカニズムの解明

メカニズムの解明のために、HEL-BCR/可溶性 HEL の B 細胞アナジーモデルを用いて研究を進めました。HEL を認識する BCR を持つトランスジェニック MD4 と可溶性 HEL を発現 ML5 を交配すると、その子の B 細胞はアナジーとなる実験系である。さらに、*Fcrl5* BTg を交配し、免疫寛容を調べると、*Fcrl5* の発現上昇がアナジーの破綻を誘発することが判明しました。通常、アナジー B 細胞では *Fcrl5* の発現は低レベルであることを考えると、異常な *Fcrl5* の発現上昇が B 細胞の免疫寛容の異常を引き起こし、自己免疫疾患の発症に関与していると考えられます。

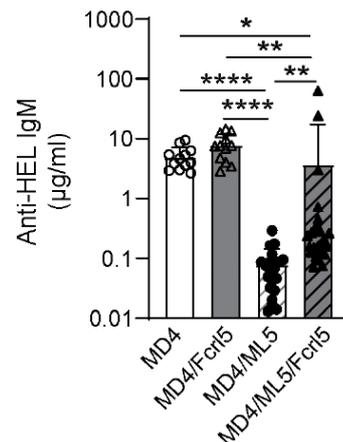


図 3. MD4/ML5/*Fcrl5*-Btg マウスはアナジーが破綻し、抗 HEL 抗体を分泌した。

<引用文献>

- Hao Y, O' Neill P, Naradikian MS, Scholz JL, Cancro MP. A B-cell subset uniquely responsive to innate stimuli accumulates in aged mice. *Blood* (2011) 118:1294-304. doi:

10.1182/blood-2011-01-330530

2. Rubtsov AV, Rubtsova K, Kappler JW, Jacobelli J, Friedman RS, Murrack P. CD11c-expressing B cells are located at the T cell/B cell border in spleen and are potent APCs. *J Immunol* (2015) 195:71-9. doi: 10.4049/jimmunol.1500055

3. Li Z, Cai M-L, Qin Y, Chen Z. Age/autoimmunity-associated B cells in inflammatory arthritis: An emerging therapeutic target. *Front Immunol* (2023) 14:1103307. doi: 10.3389/fimmu.2023.1103307

4. Mouat IC, Goldberg E, Horwitz MS. Age-associated B cells in autoimmune diseases. *Cell Mol Life Sci* (2022) 79:402. doi: 10.1007/s00018-022-04433-9

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Higuchi Ryota, Tanaka Kaori, Saito Yuichi, Murakami Daisuke, Nakagawa Takashi, Nutt Stephen L, Ohkawa Yasuyuki, Baba Yoshihiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Type I interferon promotes the fate of Toll-like receptor 9?stimulated follicular B cells to plasma cell differentiation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 PNAS Nexus	6. 最初と最後の頁 e
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/pnasnexus/pgae152	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 -
1. 著者名 Ono Chisato, Tanaka Shinya, Myouzen Keiko, Iwasaki Takeshi, Ueda Mahoko, Oda Yoshinao, Yamamoto Kazuhiko, Kochi Yuta, Baba Yoshihiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Upregulated Fcrl5 disrupts B cell anergy and causes autoimmune disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 e
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2023.1276014	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 -
1. 著者名 Hosokawa Takanatsu, Tanaka Shinya, Mori Takeshi, Baba Yoshihiro, Katayama Yoshiki	4. 巻 45
2. 論文標題 Quiescent B Cells Acquire Sensitivity to Cell Cycle Arresting Agents by B Cell Receptor Stimulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 847 ~ 850
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b22-00176	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ono Chisato, Kochi Yuta, Baba Yoshihiro, Tanaka Shinya	4. 巻 in press
2. 論文標題 Humoral responses are enhanced by facilitating B cell viability by Fcrl5 overexpression in B cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 e
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/intimm/dxae028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 馬場義裕
2. 発表標題 自己免疫疾患における病原性B細胞
3. 学会等名 第15回日本血液疾患免疫療法学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 馬場義裕
2. 発表標題 B細胞を起点とする免疫応答制御と疾患病態
3. 学会等名 Neuroimmunology Web conference（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 馬場義裕
2. 発表標題 B細胞の免疫応答制御
3. 学会等名 第22回日本免疫学会サマースクール（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 今林慶祐、馬場義裕	4. 発行年 2022年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 腎臓内科	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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