

2020年12月24日

東北大学大学院医学系研究科

リンパ球の一種 B 細胞による抗体産生に重要な因子を発見
- PC4 タンパク質を介したクロマチン制御による B 細胞分化制御機構の解明 -

【研究のポイント】

- B 細胞^{注1} が抗体^{注2} を産生する細胞に分化するにあたり、クロマチン^{注3} 制御タンパク質 PC4 が重要であることを明らかにした。
- B 細胞において PC4 が働くためには、転写因子^{注4} IKAROS と IRF4 との協調的な働きが不可欠であることを発見した。
- PC4 は、B 細胞が関与する免疫不全において抗体の産生を促進するための標的になり得る。

【研究概要】

白血球の一つである B 細胞は抗体を産生する細胞に分化して病原体などを排除する役割を持っています。東北大学大学院医学系研究科生物化学分野の落合恭子(おちあい きょうこ)助教、五十嵐和彦(いがらし かずひこ)教授らのグループは、B 細胞における抗体産生において、クロマチン構造を制御するタンパク質である PC4 が重要であることを明らかにしました。

本研究により、PC4 が B 細胞で転写因子 IKAROS とともに、抗体獲得に必要なクロマチン状態を制御していることを明らかにしました。さらに、PC4 と IKAROS は、転写因子 IRF4 とともに抗体産生細胞の分化と抗体獲得を促すことが分かりました。本研究は、抗体産生細胞分化に重要な B 細胞のクロマチン制御を初めて明らかにした重要な報告で、本研究によって、B 細胞が関与する免疫不全において抗体獲得改善法の発展に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2020年12月22日午前11時(現地時間、日本時間12月23日午前1時)に Cell Reports 誌(電子版)に掲載されました。

【研究内容】

白血球の一つである B 細胞は、病原菌やウイルスなどの病原体に対する抗体産生を司る獲得免疫において重要な役割を担う細胞です。病原体が体内に侵入すると、B 細胞は抗体を産生する細胞に分化し、この抗体の働きにより病原体が排除されます。近年、抗体獲得には個体差があることが問題になっていますが、詳細な要因には不明点が多く存在します。

東北大学大学院医学系研究科生物化学分野の落合恭子(おちあい きょうこ)助教、五十嵐和彦(いがらし かずひこ)教授、情報遺伝学分野の有馬隆博(ありま たかひろ)教授、創生応用医学研究センターの中山啓子(なかやま けいこ)教授らのグループは、クロマチン構造を制御するタンパク質である PC4 が B 細胞の抗体産生細胞への分化に重要であることを発見しました。

PC4 を B 細胞特異的に欠損させたマウスでは B 細胞の数が減少しており、これらの B 細胞の抗体産生細胞への分化効率は極めて低く、マウス個体レベルでも抗体産生量が低下することがわかりました。詳細な分子機構を解析したところ、PC4 は転写因子 IKAROS や IRF4 とともにクロマチン構造を制御することで、B 細胞の機能を維持し、抗体産生細胞分化に貢献することが明らかになりました。

結論:本研究によって B 細胞でのクロマチン制御が抗体産生に重要であることが明らかになりました。今後、免疫応答における個体差の理解や、抗体産生能が低下した個体で抗体の産生を促進する方法の開発が進むことが期待されます。

支援:本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金(研究代表者:落合恭子、五十嵐和彦)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED-CREST、研究代表者:五十嵐和彦)、東北大学男女共同参画などの支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. B 細胞:ウイルスなどの病原体を認識し、抗体を産生する細胞へ分化する。
- 注2. 抗体:病原体を認識し、抗体産生細胞に分化した B 細胞が産生するタンパク質。病原体に結合して中和するなどして無毒化したり、他の白血球による病原体の消化(食細胞による貪食)を助けるなどのはたらきがある。
- 注3. クロマチン:遺伝子情報は DNA 上にコードされていて、DNA の総長は 2メートル程にもなる。クロマチンは、DNA を細胞核内に収納するための構造で、ヒストンと呼ばれるタンパク質とヒストンに巻き付いた DNA から成る。
- 注4. 転写因子:遺伝子発現を制御するスイッチとなるタンパク質。B 細胞が抗体産生細胞へ分化するためには、転写因子 IKAROS や IRF4 の機能が重要。

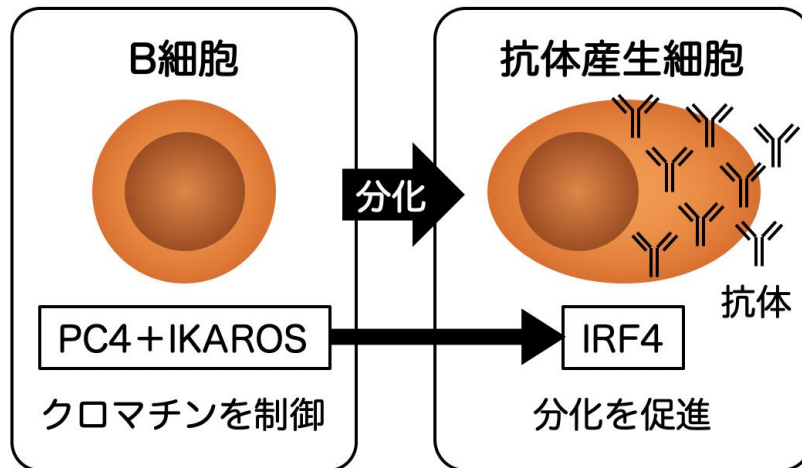


図 1. B 細胞の抗体産生細胞への分化

B 細胞のクロマチンは PC4 と IKAROS によって制御されており(左)、これらが IRF4 とともに抗体産生細胞の分化と抗体獲得を促進する(右)。

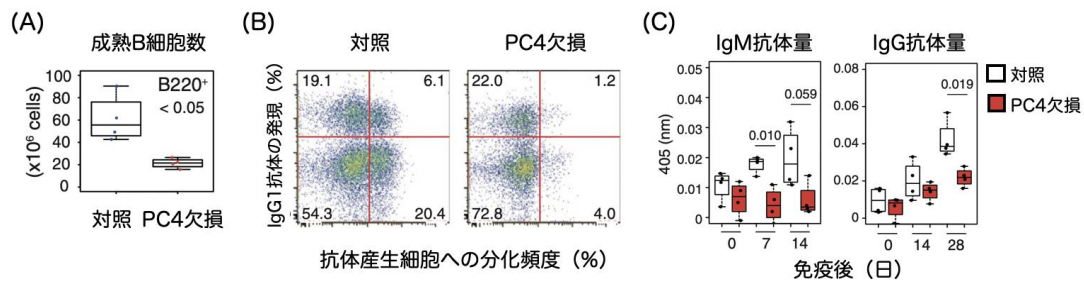


図 2. PC4 の B 細胞における重要性

対照マウスと B 細胞特異的 PC4 欠損マウスの比較。(A) PC4 欠損マウスでは対照マウスと比較して脾臓における成熟 B 細胞数が減少する(B220:B細胞マーカー)。(B) 分化誘導した PC4 欠損 B 細胞は抗体産生細胞への分化頻度が著しく低かった。(C) マウス個体を免疫して血液中の抗体産生量を調べると、PC4 欠損マウス(赤)では IgM 抗体と IgG 抗体の産生量が低かった(Ig: Immunoglobulin、イムノグロブリンの略)。

【論文題目】

Title: Chromatin Protein PC4 Orchestrates B Cell Differentiation by Collaborating with IKAROS and IRF4

Authors: Kyoko Ochiai, Mari Yamaoka, Amrutha Swaminathan, Hiroki Shima, Hitoshi Hiura, Mitsuyo Matsumoto, Daisuke Kurotaki, Jun Nakabayashi, Ryo Funayama, Keiko Nakayama, Takahiro Arima, Tomokatsu Ikawa, Tomohiko Tamura, Roger Sciammas, Philippe Bouvet, Tapas K. Kundu and Kazuhiko Igarashi

タイトル:クロマチン制御因子 PC4 は転写因子 IKAROS および IRF4 と協調的に B 細胞分化を制御する

著者名:落合恭子、山岡茉莉、Amrutha Swaminathan、島弘季、樋浦仁、松本光代、黒滝大翼、中林潤、舟山亮、中山啓子、有馬隆博、伊川友活、田村智彦、Roger Sciammas、Philippe Bouvet、Tapas K. Kundu、五十嵐和彦

掲載誌名:Cell Reports

DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108517

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科生物化学分野

助教 落合 恭子

電話番号: 022-717-7597

Eメール: kochiai@med.tohoku.ac.jp

教授 五十嵐 和彦

電話番号: 022-717-7598

Eメール: igarashi@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp