

本件配布先：文部科学記者会、科学記者会、本町記者会

※本件に係る報道解禁

テレビ・ラジオ・インターネット：日本時間 2月1日（水）午前0時

新聞：日本時間 2月1日（水）朝刊

# プレス通知資料（研究成果）



国立大学法人

東京医科歯科大学

TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2023年1月25日

国立大学法人東京医科歯科大学

## 「感染時に出現する調節性B細胞が自然免疫細胞の供給を高めることを発見」 — まったく新しい獲得免疫と自然免疫相互作用の存在 —

### 【ポイント】

- 通常、骨髄では骨髄系細胞<sup>1)</sup>とリンパ系細胞<sup>2)</sup>がバランスよく作られています。感染初期には骨髄系細胞を増産して全身に供給する必要があります（緊急時骨髄系細胞増産<sup>3)</sup>）。
- 緊急時骨髄系細胞増産におけるリンパ系細胞の役割は不明でした。
- 研究グループは、感染初期にユニークな調節性B細胞<sup>4)</sup>が出現することを発見しました。
- この調節性B細胞は骨髄系細胞に特徴的な複数の分子を発現しており、IL-10<sup>5)</sup>を産生して造血幹前駆細胞<sup>6)</sup>からの骨髄系細胞の増産に寄与していました。
- この研究成果は、脊椎動物以降に進化獲得した獲得免疫系<sup>7)</sup>が自然免疫系<sup>8)</sup>前駆細胞に作用することによって感染防御力が強化されることを示しており、これまで知られていた成熟免疫細胞同士の相互作用とは異なる新たな視点と進化学的意義を提示するものです。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・生体防御学分野の橋木俊聡（おおてき としあき）教授、金山剛士（かなやま まさし）助教らの研究グループは、慶應義塾大学医学部微生物・免疫学教室、ドイツハイデルベルグ大学免疫研究所との共同研究により行った研究成果として、感染時に出現する調節性B細胞の産生するインターロイキン10（IL-10）が骨髄系細胞の供給を増強することを発見しました。この研究成果は、国際科学誌 Journal of Experimental Medicine（ジャーナルオブエクスペリメンタルメディシン）の2023年1月31日午前10時（米国東部時間）にオンライン速報版で発表されます。

### 【研究の背景】

免疫細胞はその大半が骨髄の造血幹細胞を起源とし、分化経路や機能の違いから「骨髄系」と「リンパ系」の細胞に大別されます。骨髄系細胞は好中球や単球、マクロファージ、樹状細胞など自然免疫系を司る細胞であるのに対し、リンパ系細胞に属するT細胞やB細胞は獲得免疫系を担っています。これまで、成熟した自然免疫細胞・獲得免疫細胞間のさまざまな相互作用は知られていましたが、免疫細胞産生（造血）過程と成熟獲得免疫細胞の相互作用についてはわかっていませんでした。

全身的な感染症では、体内に侵入した病原体を速やかに排除するために骨髄系細胞の産生が著しく亢進し

自然免疫を増強します。これは緊急時骨髄系細胞増産(emergency myelopoiesis)と呼ばれる造血応答であり、様々な炎症性サイトカインがその誘導に関与していることが知られていました。一方、緊急時骨髄系細胞増産ではリンパ系細胞の産生が代償的に著しく減少してしまうため、この造血応答におけるリンパ系細胞の役割はまったく注目されていませんでした。

**【研究成果の概要】**

研究グループは、LPS<sup>9)</sup>投与あるいは盲腸結紮穿孔モデル<sup>10)</sup>を用いて緊急時骨髄系細胞増産を誘導したマウスの骨髄において、リンパ系細胞である B 細胞のなかに、骨髄系細胞に特徴的な分子や遺伝子を発現するユニークな細胞集団が出現することを見出し、この細胞をミエロイド様 B 細胞(M-B 細胞)と名付けました(図1)。M-B 細胞は調節性 B 細胞の新しい亜集団であり、感染症によって惹起された炎症を引き金として、主に B 細胞系前駆細胞から産生されることが分かりました。興味深いことに、M-B 細胞は高い IL-10 産生能を有している一方、M-B 細胞以外の B 細胞は IL-10 産生能を示しませんでした。そこで、緊急時骨髄系細胞増産において、M-B 細胞の産生する IL-10 がどのような役割を担っているか B 細胞特異的 IL-10 欠損マウスを用いて検証したところ、同マウスでは緊急時骨髄系細胞増産が減弱することが分かりました。これは M-B 細胞の産生する IL-10 が感染時の骨髄系細胞の増産を促進することを示しています(図2)。さらに、盲腸結紮穿孔モデルではこの骨髄系細胞の増産が病原体の排除を促進することを確認しました。

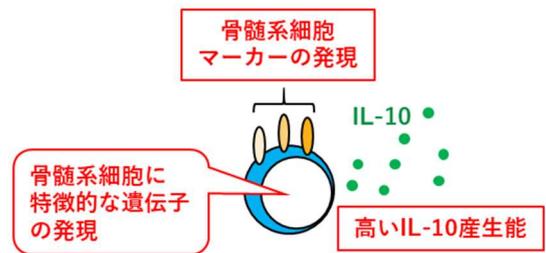


図1 M-B細胞の特徴

では、M-B 細胞由来の IL-10 はどのように骨髄系細胞の増産を促進するのでしょうか？研究グループは、IL-10 が造血幹前駆細胞を直接刺激することで、これらの細胞を炎症による細胞死から保護するとともに、骨髄系細胞産生に偏った造血応答を誘導することを明らかにしました(図2)。

では、M-B 細胞由来の IL-10 はどのように骨髄系細胞の増産を促進するのでしょうか？研究グループは、IL-10 が造血幹前駆細胞を直接刺激することで、これらの細胞を炎症による細胞死から保護するとともに、骨髄系細胞産生に偏った造血応答を誘導することを明らかにしました(図2)。

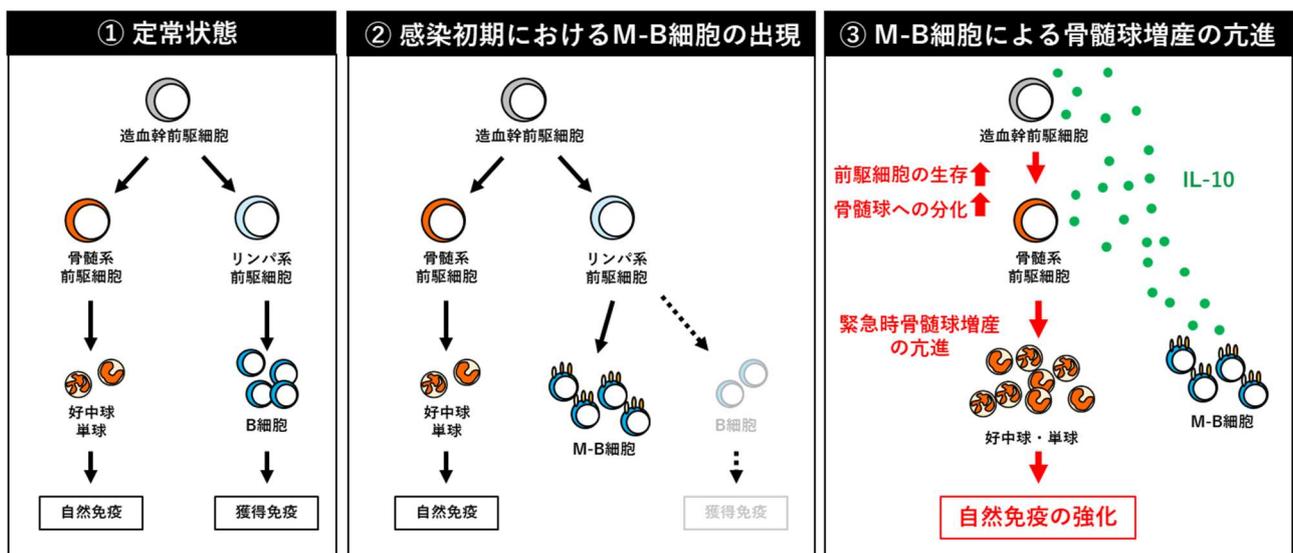


図2 緊急時骨髄球増産におけるM-B細胞の役割

## 【研究成果の意義】

本研究では、感染初期の骨髄に出現する特殊な B リンパ球を新たに同定し、骨髄系細胞に特徴的なマーカーや遺伝子を発現することから M-B 細胞と定義しました。また、M-B 細胞が IL-10 の産生を介して造血前駆細胞に作用することで骨髄系細胞産生を促進するという、新たな自然免疫系-獲得免疫系の相互作用を明らかにしました。一般的に炎症抑制性サイトカインとして知られている IL-10 が緊急時骨髄系細胞増産の誘導因子として機能するという、IL-10 の新たな生理学的役割を示す結果です。

自然免疫系はすべての多細胞生物が有していますが、獲得免疫系は脊椎動物以降(約 5 億年前)に進化獲得されたものです。成熟した自然免疫細胞と成熟した獲得免疫細胞の相互作用はよく知られています。本研究成果は、自然免疫系細胞の動員が求められる感染初期において、獲得免疫細胞(M-B 細胞)が骨髄からの自然免疫細胞の供給力を強化するという、これまでの概念とはまったく違った視点を提供するものです。また、獲得免疫系が脊椎動物において抗原特異的な免疫応答や免疫記憶<sup>1)</sup>を実現しただけでなく、免疫細胞の供給源である骨髄に働きかけて時期適切に免疫力を強化するという本研究成果は、獲得免疫系の進化的意義を考察する上でも重要な知見であると言えます。

## 【用語解説】

### 1) 骨髄系細胞(ミエロイド系細胞)

共通ミエロイド系前駆細胞から分化する血球細胞の総称。マクロファージや単球、顆粒球など、自然免疫細胞の大部分が含まれる。

### 2) リンパ系細胞

共通リンパ系前駆細胞から分化する血球細胞の総称。T 細胞や B 細胞などの獲得免疫細胞に加えて、自然リンパ球のような自然免疫細胞の一部が含まれる。

### 3) 緊急時骨髄系細胞増産(emergency myelopoiesis)

全身性の感染症において、自然免疫による病原体排除を促進するために誘導される造血応答であり、劇的な骨髄系細胞産生の亢進と、リンパ系細胞や赤血球の産生現象を特徴とする。複数の炎症性因子が緊急時骨髄球増産の誘導に関与することが知られている。

### 4) 調節性 B 細胞

炎症や免疫を抑制する機能を有する B 細胞の総称。

### 5) IL-10

インターロイキン 10。炎症や免疫応答を抑制する働きを有するサイトカインの一つ。

### 6) 造血幹前駆細胞

様々な血液細胞へ分化できる能力(多能性)を有する造血前駆細胞群。造血幹細胞や多能性幹細胞などが含まれる。

#### 7) 獲得免疫系

T細胞やB細胞などの、高度に抗原を識別する受容体を有する細胞(獲得免疫細胞)によって構成される免疫系。自然免疫細胞による抗原提示によって誘導される一方、自然免疫を強力に促進、あるいは抑制する。

#### 8) 自然免疫系

高度に抗原を識別する受容体を持たない細胞(自然免疫細胞)による免疫系。マクロファージや好中球、樹状細胞といった貪食細胞による病原体や異物の排除を行うとともに、獲得免疫を誘導する役割を担っている。自然免疫細胞の多くは骨髄系細胞であり、その供給量は骨髄における造血に大きく影響を受ける。

#### 9) LPS

リポポリサッカライドの略称。グラム陰性菌の細胞壁の構成成分であり、Toll様受容体(TLR)-4のリガンドとして、炎症や免疫の活性化を誘導する。LPSの投与は全身的な細菌感染に対する免疫応答や造血応答を惹起出来るため、感染症や敗血症の研究に広く用いられている。

#### 10) 盲腸結紮穿孔モデル

盲腸を結紮し、穿孔によって穴をあけることで、腸内の微生物を腹腔内へと漏出させ、多菌誘導性の全身的な感染症を誘導するモデル。敗血症や感染症の研究に広く用いられている。

#### 11) 免疫記憶

獲得免疫細胞の高度な抗原識別能力と、メモリーT細胞、メモリーB細胞と呼ばれる長期生存型の獲得免疫細胞によって、一度獲得免疫を活性化した抗原(病原体や異物)が免疫系に記憶される機構。これにより、抗原が再度体内に侵入した場合に、一度目よりも速やかに強力な獲得免疫応答の誘導が可能となる。

### 【論文情報】

掲載誌: Journal of Experimental Medicine

論文タイトル: Myeloid-*like* B cells boost emergency myelopoiesis through IL-10 production during systemic infection

## 【研究者プロフィール】

榑木 俊聡(おおてき としあき) Ohteki Toshiaki

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

生体防御学分野 教授

・研究領域:免疫学、組織幹細胞学

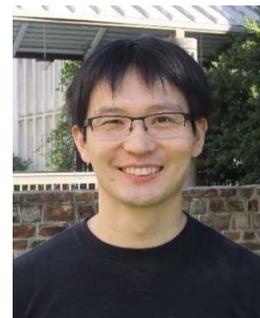


金山 剛士(かなやま まさし) Kanayama Masashi

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

生体防御学分野 助教

・研究領域:免疫学、血液学



## 【問い合わせ先】

### <研究に関すること>

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 先端分子医学研究部門

生体防御学分野 榑木 俊聡(おおてき としあき)

金山 剛士(かなやま まさし)

TEL 03-5803-4746/4762

E-mail: ohteki.bre@mri.tmd.ac.jp / kanayama.bre@mri.tmd.ac.jp

### <報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp