

## 記念講演要旨

### 抗体の分子進化(親和性成熟)の研究: 面白い結果は思いがけなく訪れる!

Studies on the molecular evolution (affinity maturation) of antibodies:  
unexpected encounter with exciting results

大森 齊

Hitoshi Ohmori

岡山大学大学院自然科学研究科

Okayama University Graduate School of Natural Science and Technology

**SUMMARY:** Antibodies are unique proteins in that they improve their affinity for antigens during antibody responses. This process termed “affinity maturation” is the result of random hypermutation of immunoglobulin genes in B cells followed by selection of the clones that acquired high-affinity antibodies. However, what mechanisms are responsible for the induction of hypermutation and the subsequent B cell selection in germinal centers has remained unknown in many respects. I would like to talk about our long-lasting studies on these immunologic mechanisms focusing on the functional role of follicular dendritic cells

免疫系は、抗原を感知して、その抗原に特異的に結合する抗体を作り出す。産生される抗体分子の際立った特徴は、免疫応答の過程で分子進化し、抗原に対するより高い親和性を獲得することである(親和性成熟と呼ばれる過程)。親和性成熟は、抗原刺激されたB細胞が胚中心内で活発に増殖する間に導入される高頻度突然変異による多様化と、生じた高親和性獲得クローンの選択によって進行するが、この過程で濾胞樹状細胞(follicular dendritic cell (FDC))が重要な役割を演じる(図1. 参照)。

導入に必須であることを発見した(1)。

一方、胚中心でのB細胞の急速な分裂と変異導入を誘導する刺激の本体が何かは解明されていない。一つの理由は、FDCの単離と維持が困難であり、この過程を再現できるin vitroの実験系が確立されていないことによる。我々は、FDCの親和性成熟における役割を解明する目的で、マウスのFDC細胞株FL-Yを樹立することに世界で初めて成功し(2)、この細胞株が胚中心でのFDCの役割を解析するための有用なツールとなることを実証した(2,3)。FL-Y細胞はその生存・

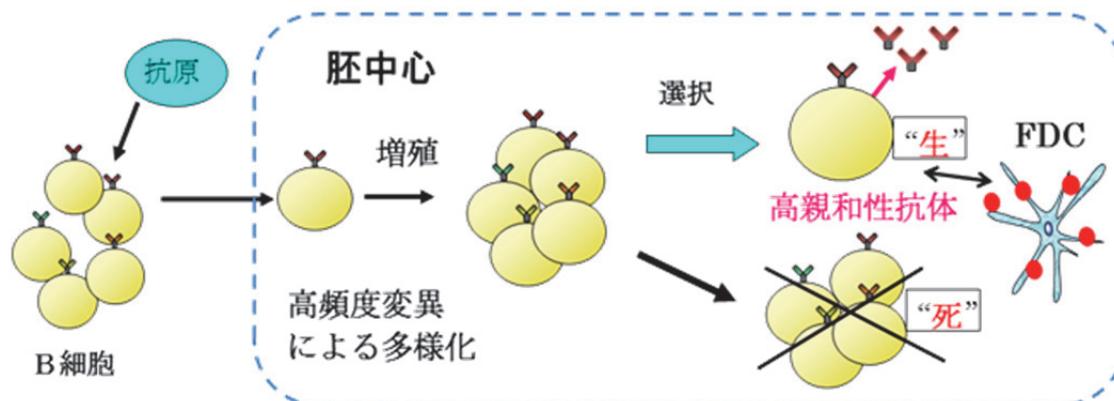


図1. 胚中心におけるB細胞の増殖、高頻度変異および高親和性クローンの選択

抗体遺伝子への高頻度変異の導入は、AID (activation-induced cytidine deaminase) によるシチジンのウラシルへの脱アミノ化によって開始されるが、AIDの機能発現には種々の補助因子が必要であり、何が、AIDの標的的特異性を決めているかは重要な問題である。我々は、培養中に自発的に抗体遺伝子の変異を行うニワトリB細胞株DT40を用いて、splicing factorの仲間であるSRSF1-3がAIDの抗体遺伝子特異的な変異

増殖が $TNF\alpha$ と $LT\beta$ 受容体刺激に依存するというFDCに特徴的な性質を保持していた。

FL-Yの免疫機能を調べる過程で、偶然に脾臓中のc-kit陽性細胞と共培養すると、新規な単球系細胞が分化してくることを見出し、この細胞をFDMC (FDC-induced monocytic cell)と名付けた(図2)。FDMCの役割を種々検討した結果、B細胞の分裂を強く促進するという既知の単球系細胞には見られない性質を示し、この細胞が胚

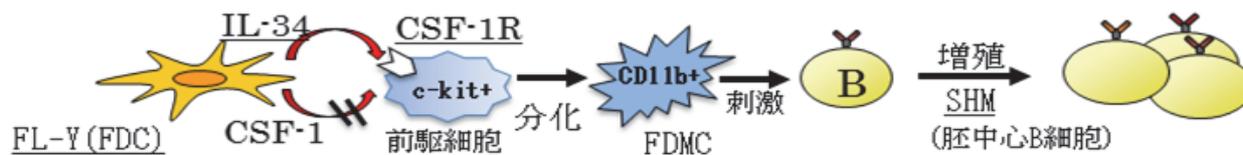


図2. FDC 細胞株 FL-Y による新規単球系細胞 FDMC の誘導と、その B 細胞活性化機能

中心において、B 細胞の増殖と高頻度突然変異の誘導に必要な刺激を与える有力な候補となることを示した(4)。

単球/マクロファージ系細胞の分化は一般的には CSF-1 (別名 M-CSF) によって誘導される。我々は、FDMC の分化は前駆細胞上の CSF-1 受容体(CSF-1R)への刺激に完全に依存することを確認した。CSF-1R は CSF-1 以外に IL-34 をリガンドとすることが 2008 年に報告されており、CSF-1R はいずれのサイトカインシグナルも同等に伝達するとされている。興味あることに、FL-Y 細胞の産生する IL-34 と CSF-1 のうち、IL-34 のみが FDMC の分化誘導活性を示し、CSF-1 は全く無効であった(図2)。これは、IL-34 のみに選択的に応答する CSF-1R シグナル経路の初めての発見である(4)。この IL-34 特異性の分子機構については研究中であるが、この研究を通して、IL-34 や CSF-1 が関与する自己免疫疾患や腫瘍の治療法の開発について重要な知見が得られると期待される。

以上、抗体の親和性成熟の機構を FDC の機能解析に焦点を当てて研究した結果について簡潔に述べた。この研究の過程で予期しない新発見に多く遭遇し、研究は思いがけない方向に展開したが、私のごとき研究者であっても、研究というものの奥深さと興奮を十分に味わうことができた。

謝辞:長年にわたりお世話になった岡山実験動物研究会の先生方、会員の皆様に御礼申し上げます。本研究は岡山大学大学院自然科学研究科 細胞機能設計学研究室のスタッフ、学生の方々の力強い共同研究によるものであり、文部科学省および NEDO からの補助金によって支援されました。

#### 参考文献

- (1) Kanehiro, Y. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **109**, 1216-1221 (2012).
- (2) Nishikawa, Y. et al. *J. Immunol.* **177**, 5204-5214 (2006)
- (3) Magari, M. et al. *J. Immunol.* **187**, 4210-4218 (2011).
- (4) Yamane, F. et al. *J. Leukoc. Biol.* **95**, 19-31 (2014).