



プラズマ細胞の骨髄移動機構とその意義の解明

感染症総合教育研究拠点 生体応答学チーム

教授 伊勢 涉

Researchmap <https://researchmap.jp/wataruise>



研究の概要

ウイルス感染防御に必須の働きをする中和抗体は、プラズマ細胞によって産生される。プラズマ細胞は基本的に短命な細胞で、ほとんどが誕生から数日以内にリンパ組織内で死滅してしまう一方で、一部の細胞がリンパ組織を離れて骨髄へ移動し、長期生存することがわかってきた。しかしどのようなプラズマ細胞が骨髄へ移動する能力を持つのかについては不明であった。本研究では、リンパ組織で誕生したプラズマ細胞のうち、インテグリンβ7陽性プラズマ細胞が骨髄へ移動する能力を持つ細胞であることを初めて明らかにした。さらにそのようなプラズマ細胞の誘導に不可欠な転写因子としてKLF2を同定した。最後に、KLF2依存性のプラズマ細胞の骨髄移動は、持続的な抗体産生とウイルス感染防御に必要な不可欠であることも証明した。

研究の背景と結果

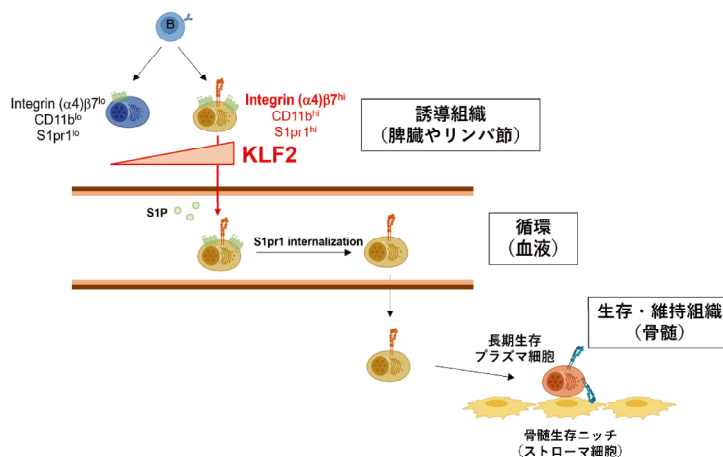
ワクチンで誘導される中和抗体は、ウイルス感染防御に必須の働きをする。抗体の半減期は数日から数週間と短いことから、ワクチンの持続効果は、中和抗体を産生するプラズマ細胞の寿命に依存していると考えられている。しかしリンパ組織で誕生したプラズマ細胞は本来短寿命であり、数日でそのほとんどが死滅する。一方、一部のプラズマ細胞が長期生存の場である骨髄へ移動し、生存ニッチで長期生存すると考えられてきた。しかしリンパ組織で誕生したプラズマ細胞の全てが等しく骨髄へ移動する能力を持ち、骨髄移動はstochasticに決定

されるのか、それとも一部のプラズマ細胞が選択的に骨髄へ移動する能力を持つのかについてはこれまで明らかにされていなかった。

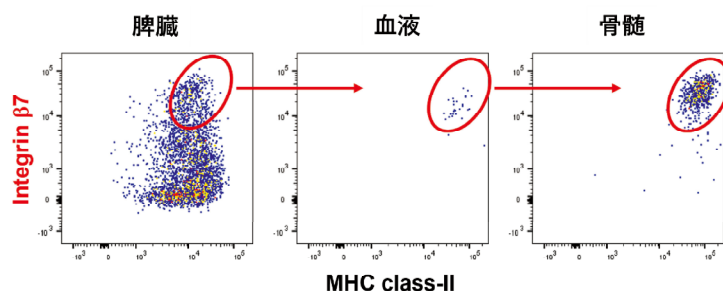
私達の研究グループは、マウスにタンパク質を免疫して誘導されるプラズマ細胞のうち、インテグリンβ7を発現するプラズマ細胞が優先的にリンパ組織から血液に流出し、最終的に骨髄に移動することを見出した。この骨髄移動能を持つインテグリンβ7発現プラズマ細胞の誘導には転写因子KLF2が必要であり、KLF2欠損プラズマ細胞はリンパ組織から血液、骨髄へと移動できないことが判明した。KLF2の標的分子を探索した結果、KLF2はGタンパク質共役受容体であるS1pr1の発現を誘導することで、リンパ組織から血液への流出が行われることも判明した。最後に胚中心B細胞特異的KLF2欠損マウスでは、インフルエンザワクチンによって誘導される特異的抗体応答が持続せず、インフルエンザ感染から防御されないことも明らかとなった。以上より、転写因子KLF2依存性にプラズマ細胞が骨髄へ移動することが、抗体応答の持続性と感染防御に重要であることが示された。

研究の意義と将来展望

本研究により、中和抗体を産生するプラズマ細胞が長期生存の場である骨髄へ移動するメカニズムが初めて明らかとなった。またプラズマ細胞が骨髄に移動し長期生存することが持続的な感染防御に必須であるという、プラズマ細胞の骨髄移動の生理的意義が明確に示された。本研究の成果は、プラズマ細胞の効率的な骨髄移動を狙ったワクチンの開発につながる可能性がある。



Integrin β7^{hi}プラズマ細胞が骨髄へ移動する



特許

論文

参考URL

キーワード

Ise, Wataru; Koike, Takuya et al. KLF2 expression in IgG plasma cells at their induction site regulates the migration program. Journal of Experimental Medicine. 2025, 222(5), e20241019. doi: 10.1084/jem.20241019

<https://sites.google.com/cider.osaka-u.ac.jp/iselab/home>

抗体、ワクチン、プラズマ細胞、感染症