

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	末梢 B 細胞より発生する貪食性細胞の生理機能の解明		
研究テーマ (英文)	Elucidation of the physiological roles of the phagocytic cells developed from peripheral B cells.		
研究期間	2019年 ~ 2020年		研究機関名 国立大学法人滋賀医科大学
研究代表者	氏名	(漢字)	藤堂 景史
		(カタカナ)	トウドウ カゲフミ
		(英文)	Kagefumi Todo
	所属機関・職名	国立大学法人滋賀医科大学・助教	
共同研究者 (1名をこえる 場合は、別紙追 加用紙へ)	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	
		(英文)	
	所属機関・職名		

概要 (600字~800字程度にまとめてください。)

液性免疫を担う B 細胞は、末梢リンパ組織で抗原に感作されると胚中心と呼ばれる微小環境で親和性成熟により高親和性の抗体を分泌する B 細胞が創出される。親和性成熟は、B 細胞の抗原受容体の抗原に対する特異性・親和性に基づく正・負の選択の結果であり、選択から漏れた B 細胞は細胞死へ陥り、tingible body macrophage (TBM) と呼ばれる胚中心に常在している貪食細胞によって速やかに処理される。この TBM による細胞の処理メカニズムが破綻すると重篤な自己免疫疾患を引き起こすことから、TBM によるアポトーシス細胞の貪食は極めて重要な生理的過程であると考えられる。しかしながら、TBM の分化やその由来については全く明らかではない。

両生類などでは貪食能を持つ B 細胞サブセットが存在し、哺乳類においてもそのカウンターパートである B-1 細胞はマクロファージ様の細胞に分化できることから、B 細胞と貪食細胞は密接に関係していると考えられる。そこで、抗 CD40 抗体と IL-4 で活性化した脾臓 B 細胞にマクロファージの分化誘導因子(M-CSF)を加えたところ、興味深いことに貪食性の付着細胞が出現することを明らかにした。これらの細胞は、マクロファージマーカーである CD68 や CSF1R を発現するが、B 細胞マーカーである IgM や Pax5 の発現が認められないことから、極めてマクロファージに似た表現型を示す。一方でこれらの細胞は抗体遺伝子座の組換えを起こした痕跡を持つことから、B 細胞より分化したものである。加えてこの貪食性細胞は TBM のマーカーである MFG-E8 遺伝子の発現が認められた。また、この貪食性付着性細胞は、胚中心 B 細胞から効率よく分化誘導できたことから、TBM は胚中心 B 細胞を由来とし分化してきた貪食細胞である可能性が示唆された。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）					
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年		総ページ
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年		総ページ

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

B cells responsible for humoral immunity produce antibodies with high affinity to antigens in the germinal center (GC) of peripheral lymphoid tissues. This machinery termed affinity maturation is the result of the selection of the B cells based on the specificity and affinity to the antigens of the antigen receptor. Unselected B cells are finally dead, and immediately eliminated by phagocytic cells called tingible body macrophages (TBMs). The phagocytosis of dead cells by TBMs is an extremely important physiological process because the failure of the mechanism causes serious autoimmune diseases. However, the origin of TBM is completely unclear.

Because some kind of B cell such as B-1 cells can differentiate into macrophage-like cells, we thought that B cells and phagocytes are closely related to each other. Interestingly, the activated B cells were stimulated with M-CSF, then the adherent cells with a macrophage-like phenotype, such as the phagocytosis activity and the expression of some marker genes of macrophages. Moreover, these phagocytic cells expressed the MFG-E8 gene, which is a marker of TBM. These findings indicate that TBMs might be differentiated from B cells.