

(様式 1-2)

提出日：2021 年 5 月 25 日

2020 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	IgE 抗体の親和性成熟を制御する IL-4/IL-13 シグナル依存性転写ネットワークの解明		
研究代表者	氏名	久保允人	
	所属機関名・部局名	東京理科大学 生命医科学研究所	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	岡田 眞理子	(研究室名：細胞システム研究室)	
<p>経皮感作は、上皮細胞からサトカイン IL-33 や Thymic stromal lymphopietin (TSLP) が遊離されることで 2 型免疫反応を誘導するメカニズムである。なかでも皮膚での TSLP の発現上昇は、皮膚局在性の樹状細胞を活性化することで、2 次リンパ組織において TH2 細胞を積極的に誘導する。しかしながら、TH2 細胞がどのようにアナフィラキシーに関わる高親和性 IgE 抗体の産生に関与するのかについては、不明な点が多い。我々は、経皮感作で誘導された TH2 細胞は、2 次リンパ組織内で IL-13 を産生する TFH2 細胞へと変化することで、重度のアナフィラキシーを起こす高親和性 IgE 抗体産生を誘導する事を見だしている。</p> <p>我々は、TH2 細胞が抗原感作により可塑的に分化して、Bcl6 と GATA3 など TFH と TH2 細胞から由来する両方の特性を併せ持つ新しい TFH サブセット TFH2 になることを時系列的トランスクリプトーム解析から明らかにした。この TH2 細胞から分化する TFH2 細胞は、TFH とは異なり IL-13 を産生することで高親和性 IgE 抗体産生を誘導することで、重度のアナフィラキシーを引き起こす。TFH2 細胞によって作られる高親和性 IgE 抗体は、高親和性 IgG1 抗体が出現する以前に存在する。また、IL-13 を欠損した TFH2 細胞では、IgE の親和性成熟が障害された。これら実験事実、TFH2 細胞から分泌された IL-13 が、IgE + GC-B 細胞の親和性成熟に直接的影響を与える可能性が示された。このことから、高親和性 IgG1 からクラススイッチ介して作られる高親和性 IgE の経路とは別に、TFH2 細胞由来の IL-13 が直接的に親和性成熟を調節する役割を果たす新しいメカニズムの存在が分かってきた。そこで、抗ハプテン IgE 抗体産生 B 細胞を対象とした scRNAseq を用い、抗原結合に関わる CDR3 の配列と B 細胞のトランスクリプトームの関係を、IL-13 存在下・非存在下で検討した。IL-13 は GC においてレセプターを発現した IgE+B 細胞に作用して、NFkB を含む特徴的なシグナルを導入することで、高親和性を規定する IgE 抗体レパトワを制御することが明らかになった。</p>			