

2006年3月22日

独立行政法人 理化学研究所

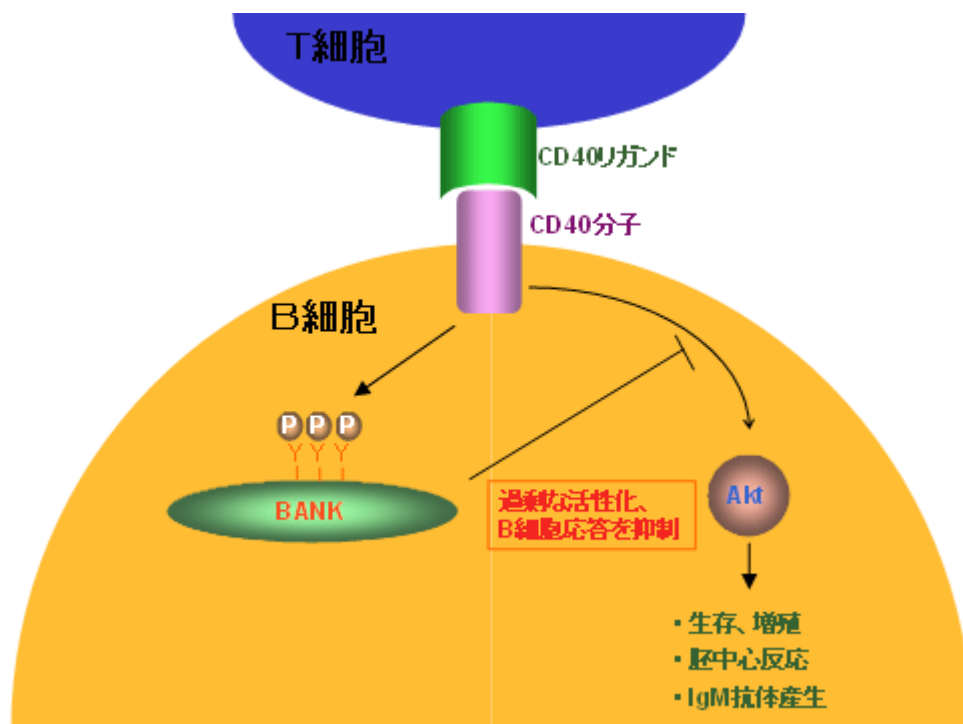
## 免疫応答を制御している新たな機構を発見

### - アダプター分子「BANK」の機能を解明 -

生体は、花粉や病原菌など、外界から進入した異物と戦って生体を防御する仕組みを持っています。「免疫応答」と呼ばれるこの生体反応では、「B細胞」という細胞が作った「抗体」が、異物である「抗原」を攻撃、生体から排除しています。

免疫応答は、大きすぎず小さすぎないように、適度に調節される必要があります。免疫・アレルギー科学総合研究センターの分化制御研究グループは、免疫応答が調節される仕組みの一つを新たに明らかにしました。調節の鍵は、B細胞だけに発現するタンパク質「BANK」が握っていました。

「BANK」は、B細胞表面上の分子から「抗原による刺激」という情報を受けとったあと、細胞の生存や増殖を司る細胞内分子の働きを抑え、免疫反応を抑える働きをしていました。今回得られた知見は、免疫疾患の解明に大きく貢献するでしょう。



(図) BANK分子によるAkt活性化とB細胞応答の抑制

2006年3月22日  
独立行政法人 理化学研究所

## 免疫応答を制御している新たな機構を発見

### -アダプター分子「BANK」の機能を解明-

#### ◇ポイント◇

- ・機能未知のタンパク質「BANK」はB細胞活性化の抑制に関与
- ・B細胞表面にある接着分子を介する抑制機構も解明
- ・免疫疾患の病態解明・治療への手がかり

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、Bリンパ球（B細胞）<sup>\*1</sup>で特異的に発現している「BANK<sup>\*2</sup>」と呼ばれるタンパク質が、免疫応答を抑制していることを明らかにしました。これは、理研横浜研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター（谷口克センター長）分化制御研究グループ 黒崎知博グループディレクターらによる研究の成果です。

免疫応答に重要な役割を担っているB細胞は、外界から侵入した異物である抗原に対して、抗原を攻撃・排除する「抗体」と呼ばれるタンパク質を産生します。このB細胞を活性化するためのシグナル伝達が欠如すると免疫不全に陥り、シグナル伝達が過剰になるとアレルギーや自己免疫疾患を引き起こします。このため、生体は、シグナル伝達が過剰・過小にならないような適切な制御を必要としています。

研究グループは、最近同定されながら、免疫系への関与が謎であった「BANK」の免疫制御機構の解明に取り組みました。具体的には、BANKを産生できなくしたノックアウトマウスを作製し、このマウスでの免疫機構を解析する実験を行いました。その結果、BANKがB細胞によるシグナル伝達、すなわち免疫応答の行き過ぎを抑制していることを明らかにしました。BANKの欠損したマウスで、一次免疫応答を担う抗体「IgM」の産生が亢進したことから、BANKがB細胞の働きを抑制していたことがわかったのです。また、B細胞表面にある接着分子「CD40<sup>\*3</sup>」を介してB細胞の活性化を抑制していたことも明らかにしました。

今回解明したBANKによる制御機構は、さまざまな感染症や免疫不全症、自己免疫疾患などの治療を目的とした人為的な免疫制御やこれらの疾患の病態の解明に役立つことが期待されます。本研究成果は、米国の科学雑誌『*Immunity*』（3月21日号）に掲載されます。

## 1. 背景

Bリンパ球（B細胞）は、細菌やウイルスなどの異物（抗原）が進入してきたときに、その異物を攻撃・排除する「免疫」という生体防御の重要な役割を担っています。このB細胞が発揮する免疫（液性免疫<sup>\*4</sup>）は、B細胞の表面にある抗原受容体（BCR）<sup>\*5</sup>に抗原が結合することと、T細胞からの活性化刺激がB細胞へ伝えられることの二つのステップが非常に重要です。後者のT細胞からの活性化刺激は、B細胞上のCD40という膜タンパク質を通してB細胞に伝わり、B細胞の増殖、分化、一次・二次免疫応

答などの液性免疫に必要な多様な機能を発揮させます。(図1)

近年、東京大学医科学研究所の山本グループによって同定された「BANK (B cell scaffold protein with ankyrin repeats)」と呼ばれるタンパク質は、B細胞に特異的に発現している「アダプター分子<sup>\*6</sup>」です。BANKは、何らかの機能を発揮し、液性免疫に関与しているのではないかと考えられていましたが、その機能は謎のままでした。

## 2. 研究手法と成果

研究チームは、BANKの機能を明らかにするために、BANKを欠損させたノックアウトマウスを作製し、このBANK欠損マウスと正常マウス(野生型)を比較して調べました。

リンパ節に存在する胚中心<sup>\*7</sup>という組織には、B細胞が多く存在し、抗体の産生に重要だと考えられています。BANK欠損マウスに抗原を投入し免疫させると、この胚中心の大きさや胚中心に存在するB細胞の数が正常マウスよりも約2倍程度増加し、胚中心の過形成が起きることがわかりました(図2)。

次に、抗体産生の変化について調べました。具体的には、抗原による刺激を受けて初めに起きる、一次免疫応答の初期を担当する抗体「IgM」と、一次免疫の後期応答と2回目以降の刺激で起きる二次免疫応答を担当する抗体「IgG」について調べました。抗原を免疫すると、BANK欠損マウスのIgMが、野生型よりも3倍増加し、IgGの増加は認められませんでした。そこで、抗原刺激を2回行いBANK欠損マウスの二次免疫応答を調べたところ、野生型と比べてIgGの変化は認められませんでした。これらのことから、BANK欠損マウスでは、抗原の刺激に対して一次免疫応答が主に亢進していることが明らかとなりました。以上のことから、BANKは、免疫反応に抑制的に働くことがわかりました。

次に、BANKはB細胞上に発現しているどの受容体、また、その受容体のどのシグナル経路に働きかけて、結果的に免疫反応を抑制しているのかを調べました。T細胞からの活性化刺激は、B細胞上のCD40という膜タンパク質を通してB細胞に伝わるので、CD40分子を刺激する「抗CD40抗体」をBANK欠損マウスの脾臓B細胞の培養液に添加してみました。すると、B細胞の生存や増殖が亢進し、このことから、BANKが、CD40を介したB細胞の生存に関わると予想されました。

また、CD40は様々なシグナル伝達系を活性化し、多様な生理現象を引き起こすことが知られています。そこで、BANKがCD40の下流のどのシグナル伝達系に関与するのかを解析しました。BANK欠損マウスの脾臓B細胞培養液中に抗CD40抗体を添加すると、細胞の生存に必須である「Akt<sup>\*8</sup>」と呼ばれる細胞生存をつかさどっている分子が正常より活性化されていることが明らかになりました(図3)。

すなわち、1) BANKはCD40を介するAkt活性化を抑制することにより、B細胞の生存を負に調節していること、2) その調節により胚中心の形成・免疫の過剰反応を抑えていることが明らかになりました。

## 3. 今後の期待

CD40やB細胞受容体を介したシグナルが増加すると、自己抗体の産生、慢性的な皮膚感染、腸管感染といった疾患を引き起こす一方、欠損すると免疫不全状態が

引き起こされることが知られています。適切な免疫応答には CD40 や BCR を介するシグナルの調節が必須と考えられます。このため、CD40、BCR を介するシグナルを制御する分子の探索が広範に行われてきました。特に負に調節する分子は Act1 をはじめとして、4~5 個が知られています。しかし、これらの分子は B 細胞以外の細胞でも発現して機能しており、B 細胞特異的に免疫を制御するには困難と予測されていました。

しかし今回の研究から、BANK は B 細胞特異的に発現して免疫を制御していることが明らかになりました。今後、自己免疫疾患や感染症などの治療のために B 細胞特異的に免疫制御を行う際のターゲットとして、また、様々な免疫疾患の病態解明の手がかりとして、本研究で解明された BANK による免疫制御機構が役立つことが期待されます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所  
免疫アレルギー科学総合研究センター  
分化制御研究グループ

グループディレクター 黒崎 知博  
Tel : 045-503-7019 / Fax : 045-503-7018

横浜研究推進部 溝部 鈴  
Tel : 045-503-9117 / Fax : 045-503-9113

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715  
Mail : koho@riken.jp

## <補足説明>

### ※1 B リンパ球(B 細胞)

抗原に特異的に反応する免疫細胞。発現する抗原受容体の構造の違いによって、T リンパ球 (T 細胞) と B リンパ球 (B 細胞) に大きく分けられる。

### ※2 BANK(B cell scaffold protein with ankyrin repeats)

アダプター分子の一つ。B リンパ球 (B 細胞) に特異的に発現している。

### ※3 CD40

B 細胞や単球が細胞表面に持つ接着分子。活性化した T 細胞の細胞表面にある CD40 リガンドと結合することで、T 細胞から活性化刺激を受け取る。BCR の共受容体として働き、B 細胞の増殖や分化を引き起こす。

#### ※4 液性免疫

抗体を介した免疫応答。B細胞が分裂、増殖した後に形質細胞に分化し、抗体が分泌される。

#### ※5 B細胞抗原受容体(BCR)

B細胞が細胞表面にもつ受容体。一つ一つのB細胞のBCRはそれぞれ異なった抗原特異性をもち、無数ともいえる抗原に対応している。

#### ※6 アダプター分子

細胞表面の受容体と細胞内のシグナルとを橋渡しする役割を持つ分子のこと。アダプター分子自体は酵素活性を持たないが、種々のタンパク結合構造を持ち、この構造にシグナル伝達分子が結合することで、細胞内シグナルネットワークに情報が伝わる。

#### ※7 胚中心

B細胞の増殖・分化や免疫グロブリンのクラススイッチが起きる場所。リンパ節に形成され、その形成にはB細胞に発現するCD40と活性化T細胞に発現するCD40リガンドの相互作用が必要である。

#### ※8 Akt

シグナル伝達分子のひとつでプロテインキナーゼBともよばれる。Aktが活性化することによって細胞の生存や増殖に関わるシグナルが伝えられる。

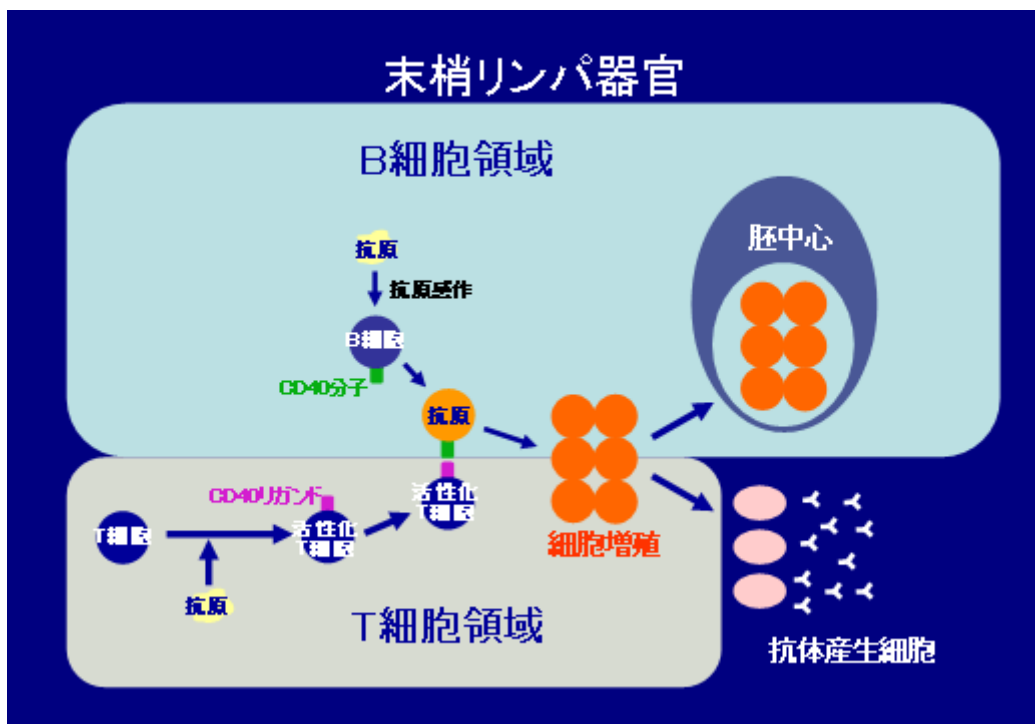


図1 末梢リンパ器官における B 細胞の抗原応答

B 細胞領域で抗原により感作された B 細胞は、T 細胞領域に移動する。抗原感作された B 細胞は、CD40 リガンドを発現する活性化 T 細胞との相互作用により、CD40 分子からの刺激をうけとる。CD40 刺激により活性化された B 細胞は、生存が促進するとともに増殖を繰り返し、胚中心 B 細胞、あるいは抗原産生細胞へと分化する。

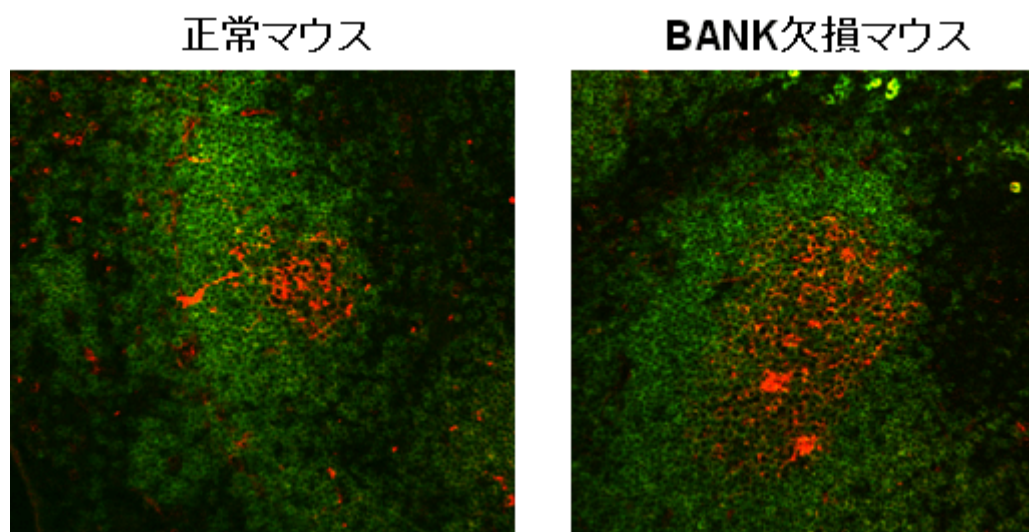


図2 BANK 欠損マウスにおける胚中心過形成

抗原を免疫した正常マウス (左) および BANK 欠損マウス (右) の脾臓染色組織像。BANK 欠損マウスでは、赤で染色される胚中心の過形成が見られる。

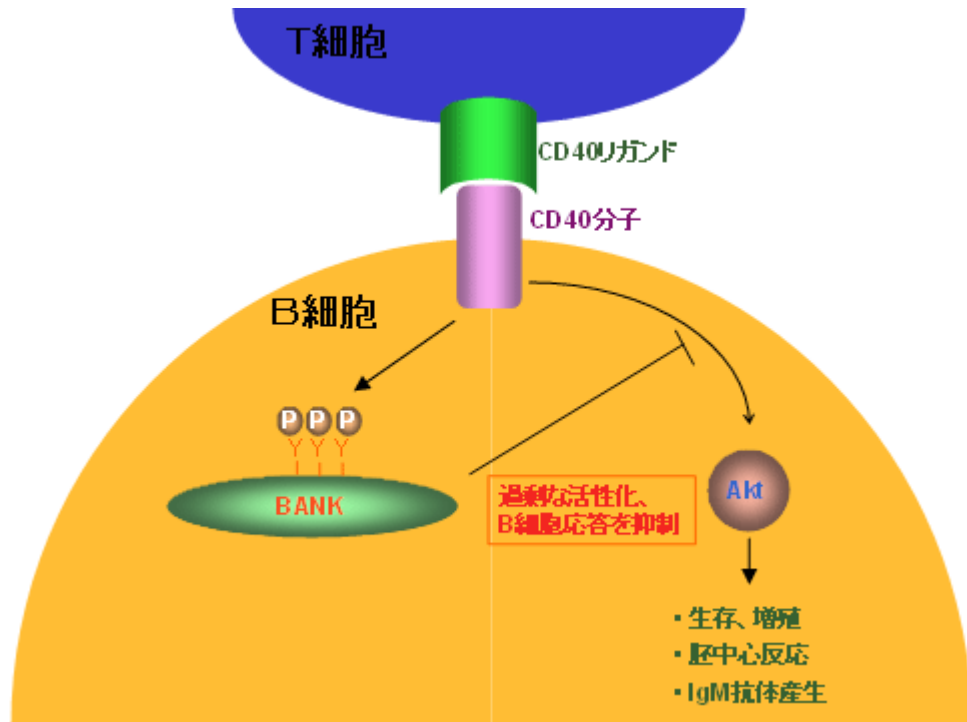


図3 BANK分子によるAkt活性化、B細胞応答の抑制

B細胞上のCD40分子は、T細胞上のCD40リガンドと結合し、Aktの活性化を誘導する。活性化したAktはB細胞の増殖、生存を促進するが、CD40分子からの刺激によりリン酸化を受けたBANK分子は過剰なAkt活性化を抑制する。BANKによるAkt活性の抑制は、胚中心反応やIgM抗体産生などのB細胞免疫応答を適正なレベルに保つために重要であると考えられる。