

23 長寿命プラズマ細胞の分離と分子マーカーの同定

伊勢 渉

【目的】 ウイルスや細菌の排除に必要不可欠な抗体分子は B 細胞から分化したプラズマ細胞によって産生される。抗体の半減期は数日から 20 日程度であるが、感染・ワクチン接種後に抗体産生応答は時に数十年に渡って持続する。これはプラズマ細胞の一部が骨髄で長期に渡って生存し続けるからだと考えられている。実際にヒトで 50 年前に感染したと考えられる麻疹に対する抗体を作り続けるプラズマ細胞の存在が報告されている。このような長寿命プラズマ細胞の特性を明らかにすることは、効率の良いワクチン開発のために非常に重要である。しかし、長寿命プラズマ細胞を識別可能な分子マーカーが存在しないために研究が進展していないのが現状である。そこで本研究では長寿命プラズマ細胞の同定・分離を可能とする新規実験系を開発し、長寿命プラズマ細胞の特性を明らかにすることを目的とした。

【方法】 プラズマ細胞特異的転写因子である *Blimp-1* 遺伝子座に *ERT2cre* をノックインした *Blimp-1-ERT2cre* マウスを作製し、これを *Rosa-stop-tdTomato* (Ai14) マウスと交配した（以下、*Blimp-1-ERT2cre* x Ai14 マウスと呼ぶ）。このマウスにタモキシフェンを投与することで、マウス体内に存在する全てのプラズマ細胞を誘導的に赤色蛍光 *tdTomato* でラベルした。その後タモキシフェンの投与を中止し、経時的に骨髄に存在する *tdTomato* 陽性プラズマ細胞の細胞表面分子の発現パターンなどを解析した。また長期生存を果たしたプラズマ細胞を分離し、RNA シークエンス解析を行った。

【結果】 タモキシフェンの投与を中止して 7 日目には骨髄内に *tdTomato* 陰性プラズマ細胞が観察されたことから、新たに産生されたプラズマ細胞の骨髄への流入が起きていることが示唆された。一方骨髄プラズマ細胞中の *tdTomato* 陽性細胞の割合は時間とともに減少し、56 日後には約 30% であった。56 日以降でその割合はほぼ一定であったことから、56 日後に存在する *tdTomato* 陽性細胞は長寿命プラズマ細胞であると考えられた。この長寿命プラズマ細胞はほぼ全てが B220^{neg}MHC クラス II^{neg} であった。またタモキシフェン投与直後、28 日後、56 日後に生存している *tdTomato* 陽性プラズマ細胞を分離し、RNA シークエンス解析を行った。その結果、長寿命プラズマ細胞では増殖や細胞周期に関わる遺伝子群の発現が低下していることが判明した。

長寿プラズマ細胞の蛍光ラベル

