

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	形質細胞を維持する骨髄ニッチの解析				
研究テーマ (欧文) AZ	Analysis of bone marrow niche maintaining plasma cells				
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓) イトウ	名) アリ	研究期間 B	2016 ~ 2017年
	漢字 CB	伊藤	亜里	報告年度 YR	2017年
	ローマ字 CZ	Itoh-Nakadai	Ari	研究機関名	東北大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	東北大学加齢医学研究所遺伝子導入研究分野・助教				
<p>概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)</p> <p>免疫記憶は、抗原特異的な抗体を産生する細胞が長寿命を獲得することによって以前に遭遇した病原体に対する記憶を維持し、二次免疫応答に備えることができるシステムであり、生体が病原体を効率よく排除するための最も重要な機構の一つである。現在、抗原特異的な抗体記憶の規模と期間を人為的に制御するための効果的な方法はまだ確立されておらず、形質細胞ニッチにおける形質細胞の長期生存を構築する分子メカニズムを解明することは重要である。そこで、本研究では、抗体を産生する形質細胞の <i>In vitro</i> および <i>In vivo</i> 維持実験系を構築し、形質細胞が骨髄ニッチで長寿命形質細胞として安定に維持される仕組みを解明することを目的とした。</p> <p>MSC の形質細胞に対する機能を検討するため、マウス骨髄から PDGFRα⁺Sca-1⁺ MSC および CD138⁺B220⁻形質細胞をフローサイトメトリー法により単離し、共培養を行った。その結果、MSC は形質細胞の生存率維持および抗体産生促進を行うことが明らかとなった。形質細胞の機能の維持に重要な IL-6 を欠損したマウスの MSC と野生型マウスの形質細胞を共培養したところ、生存率および抗体産生量は野生型 MSC との共培養に比べて有意に減少したが、形質細胞単独よりは上昇傾向にあった。したがって、形質細胞の機能支持に寄与する MSC 由来の因子は、IL-6 の効果が大部分ではあるが、他の因子が関与する可能性も残された。IL-6 以外の分泌因子の機能を探るため、サイトカインアレイにより MSC と骨髄ストローマ細胞である OP9 の培養上清中の因子を解析したところ、いくつかの MSC 特異的な因子を同定したが、これらの組換えタンパク質を添加して形質細胞を培養しても、生存や抗体産生に顕著な効果はなかった。形質細胞の機能に作用する MSC 産生因子を探索するため、1細胞 RNA-Sequencing (scRNA-Seq) をおこなったところ、MSC はその遺伝子発現様式により、複数の集団に分類できることがわかり、IL-6 を産生する細胞は、ごく一部の細胞群であった。さらに、MSC は、形質細胞の生存に寄与するとの報告がある、ヒアルロン酸の合成と分泌が活発であることが scRNA-Seq と ELISA 法の解析から明らかになった。骨髄で MSC と形質細胞が近接する割合を組織染色により解析したところ、23%の形質細胞が MSC の近傍に存在した。以上の結果から、MSC は、<i>In vitro</i> および <i>In vivo</i> の双方で形質細胞の生存を支持することが考えられた。MSC を使用した培養系は、形質細胞の機能の評価に有用であることが期待された。</p>					
キーワード FA	形質細胞	免疫記憶	骨髄間葉系幹細胞	抗体産生	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

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	論文標題 ^{GB}	Bone Marrow PDGFR α +Sca-1+ Enriched Mesenchymal Stem Cells Support Survival of and Antibody Production by Plasma Cells in vitro through IL-6							
	著者名 ^{GA}	Kayaba A., 他 9 名	雑誌名 ^{GC}	International Immunology					
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	印刷中
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Plasma cells (PCs) acquiring with long lives in bone marrow (BM) play a pivotal role in the humoral arm of immunological memory. The PCs reside in a special BM niche and produce antibodies against past-encountered pathogens or vaccine components for a long time. In BM, cysteine-X-cysteine (CXC) chemokine receptor type 4-expressing PCs and myeloid cells such as dendritic cells are attracted to and held by CXC chemokine ligand 12-secreting stromal cells, where survival of the PCs is supported by soluble factors such as IL-6 and a proliferation-inducing ligand or APRIL produced by neighboring myeloid cells. Although these stromal cells are also supposed to be involved in the support of the survival and antibody production, the full molecular mechanism has not been clarified yet. Here we show that BM PDGFR α +Sca-1+ enriched mesenchymal stem cells (MSCs), which can contribute as stromal cells for hematopoietic stem cells, also support in vitro survival of and antibody production by BM PCs. IL-6 produced by MSCs was found to be involved in the support. Immunohistochemistry of BM sections suggested a co-localization of a minor population of PCs with PDGFR α +Sca-1+ MSCs in the BM. We also found that the sort-purified MSC preparation was composed of multiple cell groups with different gene expression profiles, as found on single-cell RNA sequencing, to which multiple roles in the in vitro PC support could be attributed.