

PRESS RELEASE (2024/06/20)

抗体産生細胞の新たな分化メカニズムを解明

～ヒストンバリエントの低下が抗体産生細胞誘導の決め手～

ポイント

- ① 抗体産生を担うプラズマ細胞※1)分化の仕組みは感染防御や自己免疫疾患病態の理解に重要
- ② プラズマ細胞分化には、エピジェネティック※2)記憶を司るヒストンバリエント H3.3 ※3)の発現低下が重要であることを世界で初めて発見
- ③ 本発見により、抗体産生の制御メカニズムの解明が期待される

概要

B細胞は刺激を受けると、プラズマ細胞へと分化し、大量の抗体を産生します。抗体はウイルスなどから身を守るために必要不可欠です。一方で、自分自身を攻撃する自己抗体は様々な自己免疫疾患の発症に深く関わっています。よって、プラズマ細胞分化のプロセスを理解することは非常に重要で、世界中で研究が進められています。これまで、プラズマ細胞への分化には様々な転写因子が関与することが知られていましたが、これらを統合するエピジェネティック制御については知られていませんでした。

九州大学生体防御医学研究所の馬場義裕教授、大川恭行教授、齋藤雄一大学院生（当時）らの研究グループは、B細胞からプラズマ細胞への分化の過程で、主要型ヒストンの亜種であるヒストンバリエント H3.3 が減少していき、この減少を食い止めるとプラズマ細胞分化が阻害されることを発見しました。H3.3 の持続的な発現は、B細胞のアイデンティティーを決める遺伝子の維持とプラズマ細胞分化を誘導する遺伝子の抑制を同時に制御し、プラズマ細胞に特徴的なクロマチン構造変化を妨げていることが判明しました。

今回の研究で、B細胞の終末分化であるプラズマ細胞への分化が、「遺伝子発現の記憶」を担う H3.3 の欠落で制御されることが明らかになりました。本成果により、抗体産生の仕組みの理解を通じて、ワクチンや抗体医薬の開発への応用などが期待されます。

本研究成果は 英国の雑誌「Nature Communications」に 2024 年 6 月 20 日 (木)午後 6 時(日本時間)に掲載されました。また本研究は AMED-CREST 等の助成を受けたものです。

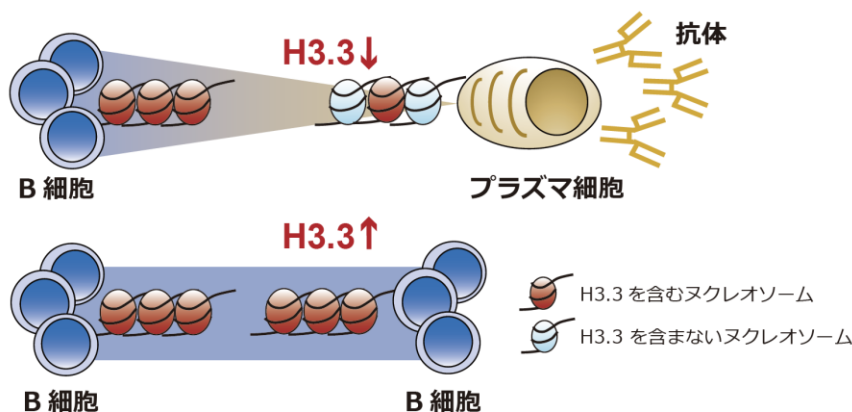


図 1. ヒストンバリエント H3.3 によるプラズマ細胞分化制御

B細胞から抗体産生プラズマ細胞へ分化する過程で H3.3 発現が低下していくことで、H3.3 が適切な限られたクロマチンへ取り込まれる。H3.3 の量が維持されたままだと、B細胞の状態で維持され、プラズマ細胞分化が進まない。

【研究の背景と経緯】

私たちの体には、免疫という生体防御機能が備わっており、ウイルスなどの病原体から身を守ってくれています。そのなかでも、リンパ球の一種であるB細胞は、活性化するとプラズマ細胞という抗体を分泌する細胞へと分化します。プラズマ細胞はB細胞の最終分化型であり、増殖することなく抗体産生のみを行う特殊な細胞です。抗体は感染防御に役立つだけでなく、逆に、自分自身の正常な細胞や組織を攻撃したり、アレルギー発症の原因になることもあります。したがって、どのようにしてB細胞が抗体産生プラズマ細胞に分化するのかを理解することは、非常に重要であり、世界中で研究が進められています。

B細胞からプラズマ細胞への分化の過程で、転写およびエピジェネティックな大規模な変化が起こります。遺伝子発現の変化には、プラズマ細胞分化プログラムに特有の遺伝子（例：Irf4、Prdm1、Xbp1 など）の発現が増加し、B細胞に特有の遺伝子（例：Pax5、Bach2 など）の発現抑制がみられます。エピゲノムの変化としては、DNAメチル化やヒストン後翻訳修飾が動的に変化しますが、ヒストンバリエーションの役割についてはほとんど知られていません。特に、ヒストンH3のバリエーションであるH3.3は発生や細胞分化など様々な生命現象で重要な役割を果たしています。H3.3は複製に依存せずに転写が活性化している遺伝子上に取り込まれ、細胞分裂後も維持されることから、遺伝子発現（転写）の記憶に関与していると考えられています。しかし、プラズマ細胞分化におけるH3.3の役割は不明でした。

【研究の内容と成果】

研究グループは、プラズマ細胞分化に伴いH3.3の発現とクロマチンへの取り込みが著減することを発見しました（図2）。H3.3抗体によるChIP-seqとATAC-seq解析により、B細胞からプラズマ細胞分化に移行する過程でH3.3のクロマチンへの取り込みがダイナミックに変化し、クロマチン構造変化を伴うことを示しました（図3）。さらに、H3.3を強制的に発現させ、H3.3の発現低下を妨げると、B細胞からプラズマ細胞への分化が阻害されることがわかりました（図4）。この作用は、H3.3に特徴的なアミノ酸配列（AIGモチーフ）に依存しました。このAIGモチーフは、ヌクレオソーム形成を促進するヒストンシャペロン（※4）に結合する部位であることから、H3.3のゲノムの取り込みが重要であることを示唆しています。H3.3を強制的に発現させると、B細胞の状態を維持するための遺伝子群が保持され、プラズマ細胞分化を促進するための遺伝子群が発現できなくなるだけでなく、分化に伴うクロマチン構造変化が阻害されることが判明しました。

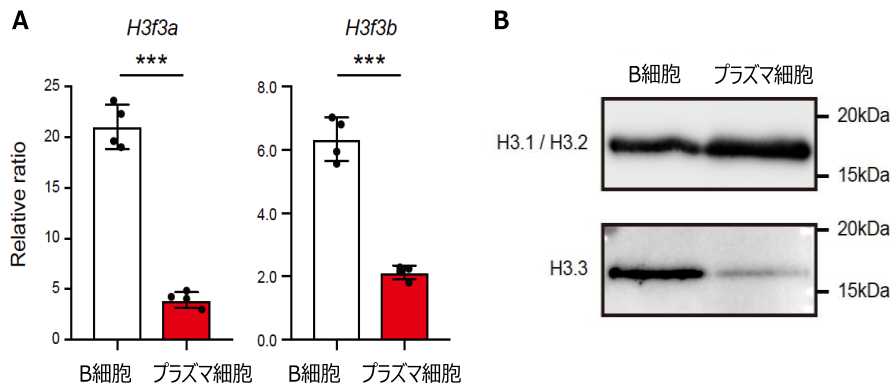


図2. A) B細胞とプラズマ細胞におけるH3.3遺伝子 (H3f3aとH3f3b)の発現。
B) B細胞とプラズマ細胞におけるH3.3タンパク質の発現。

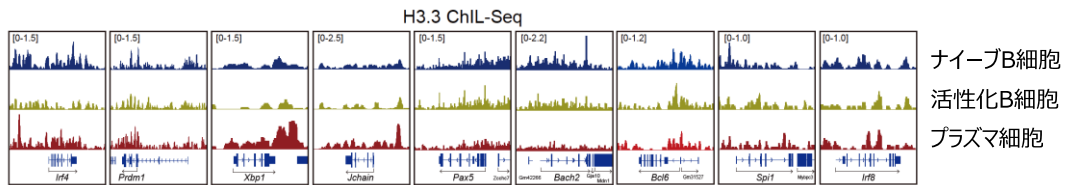


図3. ゲノムワイドにみたH3.3のクロマチンへの取り込み。
 ナイーブ細胞、活性化B細胞、プラズマ細胞における代表的な遺伝子を示している。

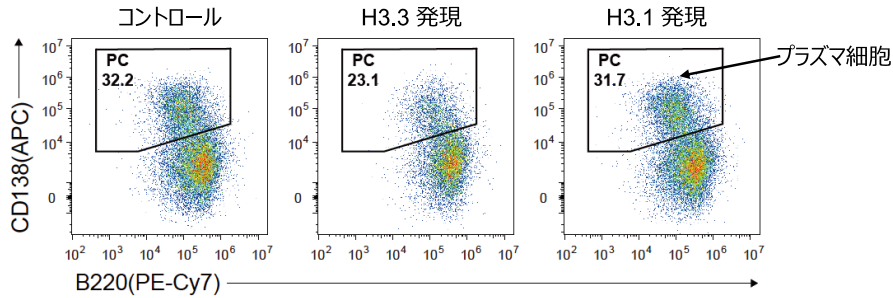


図4. H3.3を発現させるとプラズマ細胞への分化が抑制された。H3.1発現は変化がなかった。

【今後の展開】

今回の成果は、従来から知られていたプラズマ細胞分化に伴う転写因子の発現制御に加えて、H3.3の分布やクロマチン構造変化といったエピジェネティックなリモデリングという新たな階層で、プラズマ細胞分化が制御されるというメカニズムを提唱するものです。この結果は、抗体産生応答の根底にある基本原理の理解を深めるとともに、ワクチンや抗体医薬の開発への貢献が期待されます。

【用語解説】

(※1) プラズマ細胞

B細胞が最も成熟した段階で、抗体の合成・分泌に特化した細胞で、抗体産生細胞と同義です。これは形質細胞とも呼ばれる。

(※2) エピジェネティック

DNAの配列変化を伴うことなく、クロマチンへの後天的な修飾により遺伝子発現が制御される現象

(※3) ヒストンバリエント

ヒストンは、真核生物のクロマチンを構成する主要なタンパク質であり、主要型ヒストン（H2A, H2B, H3, H4）と比べて相同性が高いが、別の遺伝子にコードされている亜種のことをヒストンバリエントと呼ぶ。

(※4) ヒストンシャペロン

ヒストンに結合しヌクレオソームへヒストンをリクルートし再構成するための介助タンパク質。ヒストンバリエントに特異的なヒストンシャペロンが必要とされ、H3.3ではHIRAやDAXXが機能する。

【謝辞】

本研究の一部は、JSPS 科研費 (JP20H05368, JP21H05292, JP23H00372, JP24H02323, JP18H02626, JP19K22537, JP21H02753)、JST PRESTO (JPMJPR19K7)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) BINDS (JP22ama121017j0001)、AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業「免疫アレルギー疾患の克服に結びつく独創的な病態解明研究」(JP19ek0410044)、革新的先端研究開発支援事業 AMED- PRIME「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」(JP19gm6110004)、革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST「免疫記憶の理解とその制御に資する医療シーズの創出」(JP23gm1810008)、多階層生体防御システム研究拠点、高深度オミクス医学研究拠点整備事業、学際領域展開ハブ形成プログラム (JPMXP1323015486)、グラクソ・スミスクライン医学教育事業助成、公益財団法人アステラス病態代謝研究会および公益財団法人上原記念生命科学財団の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Nature Communications

タイトル：Plasma cell differentiation is regulated by the expression of histone variant H3.3

著者名：Yuichi Saito, Akihito Harada, Miho Ushijima, Kaori Tanaka, Ryota Higuchi, Akemi Baba, Daisuke Murakami, Stephen Nutt, Takashi Nakagawa, Yasuyuki Ohkawa, Yoshihiro Baba

D O I : 10.1038/s41467-024-49375-x

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 教授 馬場 義裕 (ババ ヨシヒロ)

TEL : 092-642-6838 FAX : 092-642-6844

Mail : babay@bioreg.kyushu-u.ac.jp

九州大学 生体防御医学研究所 教授 大川 恭行 (オオカワ ヤスユキ)

TEL : 092-642-4534 FAX : 092-642-6526

Mail: yokawa@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp