



制御性 B 細胞を「時限的」に誘導する

～感染症のリスクを抑えた免疫寛容の誘導法～

ポイント

- ① アレルギー疾患や抗薬物抗体（ADA）の治療・予防では、寛容性樹状細胞（tDC）による免疫寛容誘導が期待されているが、免疫抑制が長期化し感染症リスクが高まる懸念があった。
- ② 本研究では、制御性 B 細胞（Breg）に着目し、速やかに代謝消失する Breg 誘導剤 FICZ などを見出した。Breg は誘導剤消失後にもとの B 細胞へ戻るため、「時限的」な免疫寛容誘導が可能となる。
- ③ FICZ 内包ナノ粒子を抗原タンパク質とともにマウスに投与すると、Breg-Treg 経路を介した免疫寛容を誘導した。一方で 24 時間後のワクチン応答は阻害されず、ADA 予防およびアレルギー性気道炎症の治療効果も確認した。

概要

アレルギー疾患やバイオ医薬品に対する抗薬物抗体（ADA）の産生は、免疫系が望まない抗原に対して抗体産生することで起こる。その治療・予防には、樹状細胞—制御性 T 細胞（Treg）経路による抗原特異的な免疫寛容の誘導が使われる。この経路に適した寛容性樹状細胞（tDC）を誘導する薬物によりこの経路を増強する方法が提案され、臨床研究に進んでいるが、tDC の状態が長く続くことで望まない免疫寛容が起こり、感染症のリスクが高まるなどの問題があった。

九州大学の大学院工学研究院、大学院薬学研究院、生体防御医学研究所、および北九州工業高等専門学校からなる研究グループは、tDC に代わる寛容誘導に適した抗原提示細胞として、従来、あまり注目されてこなかった制御性 B 細胞（Breg）に注目した。Breg は芳香族炭化水素受容体（AhR）のアゴニストにより誘導されるが、アゴニストは Breg 自身によって代謝・消失し、Breg はもとのナイーブ様 B 細胞に戻る。したがって免疫寛容を「時限的」に誘導するのに適していると考えられた。

この仮説のもと、研究グループは代謝・消失の速い AhR アゴニストとして FICZ などを見出した。FICZ をナノ粒子に内包し脾臓の B 細胞への送達効率を高めたところ、Breg-Treg 経路を増強し、同時に投与した抗原タンパク質に対して免疫寛容を誘導した。本ナノ粒子製剤をマウスモデルに適用したところ、バイオ医薬品に対する ADA 産生の予防効果、およびアレルギー性喘息の治療効果が示された。

本研究は、Breg を寛容性樹状細胞とすることで、初めて「時限的な」免疫寛容の誘導に成功した。望まない抗体産生に起因する疾患に対して、正常な免疫応答への影響を抑えた予防・治療薬として魅力的であり、ヒトへの臨床応用が期待される。

本研究成果は、Controlled Release Society の学術誌「Journal of Controlled Release」に 2026 年 8 月 10 日号に掲載予定であり、5 月 28 日にオンライン公開されている。

【研究の背景と経緯】

アレルギー疾患やバイオ医薬品投与に伴う抗薬物抗体（ADA）の産生は、免疫系が望まない抗原に対して抗体産生することで起こる。その治療には、樹状細胞を介して Treg を誘導し、抗原に対して免疫寛容を起こす必要がある。この樹状細胞—Treg 経路を増強するために、Treg を誘導しやすいタイプの樹状細胞（寛容性樹状細胞：tDC）を誘導する薬物を用いる方法が開発され、米国で臨床研究が進められている。しかし、この薬物は代謝が遅く、長期にわたって tDC の状態が続くため、望まない免疫寛容による感染症のリスクなどが懸念されていた。

【研究の内容と成果】

九州大学大学院工学研究院の森健 教授、同大学大学院システム生命科学府の細川尊夏 博士（現 Imperial College London 博士研究員）、同大学大学院薬学研究院の松永直哉 教授、同大学生体防御医学研究所の馬場義裕 教授、および北九州工業高等専門学校の前山佳樹 校長らの研究グループは、抗原提示細胞としてこれまで十分に注目されてこなかった B 細胞に注目し、これを薬物により短時間だけ制御性 B 細胞（Breg）に変えて「時限的に」免疫寛容を誘導する方法を開発した。

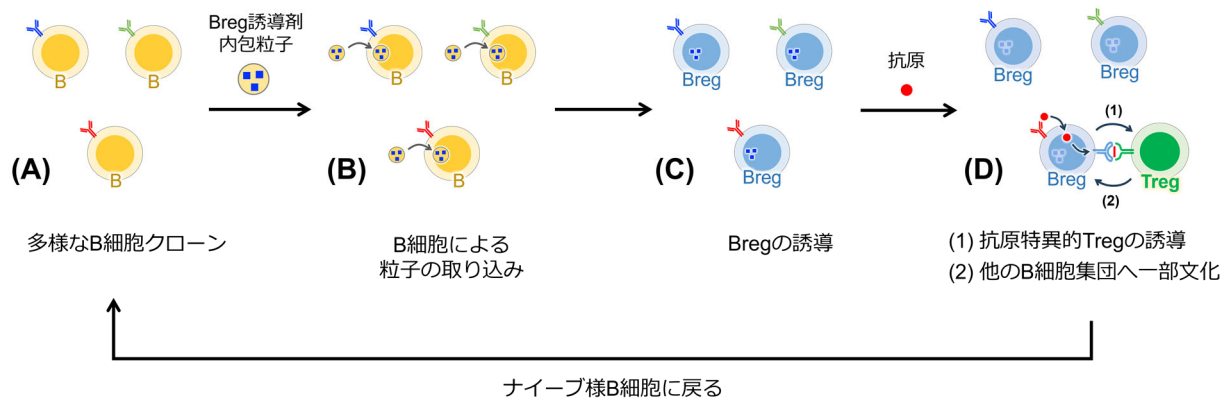
Breg は、IL-10 などの免疫抑制性サイトカインを産生する細胞であり、自己免疫疾患やアレルギー性炎症の抑制に関わることが示されてきた。B 細胞の抗原提示細胞としての魅力は、（１）DC とは異なり、B 細胞受容体（BCR）を介して標的抗原を「選択的」に取り込んで抗原提示すること、（２）自身が抗体産生性の形質細胞に分化することにある。しかしながら、Breg が生体内で抗原を提示し、抗原特異的な Treg を直接誘導できるかどうかは、これまで明確に示されていなかった。

本研究では、まず、さまざまな免疫細胞に対して寛容を誘導し、かつ代謝・消失の速い分子群について、Breg 誘導能を指標にスクリーニングを行い、芳香族炭化水素受容体（AhR）アゴニストである FICZ などを選出した。次に、体内の主要な B 細胞源である脾臓の B 細胞を標的とするため、FICZ を生分解性ポリマーに内包したナノ粒子製剤とした。これを用いてマウスモデルにより以下を示した。（１）ナノ粒子を静脈内投与すると脾臓の B 細胞が取り込み、Breg が誘導された。重要なこととして、Breg は抗体産生に必要な増殖能と形質細胞への分化能を保持していた。（２）Breg が抗原提示し、制御性 T 細胞（Treg）を誘導することを初めて生体内で示した。（３）投与した FICZ は速やかに代謝・消失するため、ナノ粒子と抗原を同時に投与すると抗原に対して免疫寛容を誘導したが、その 24 時間後に別の抗原に対して免疫誘導（ワクチン接種）したところこれを阻害しなかった。（４）マウスを用いた本製剤の治療・予防効果として、タンパク質医薬に対する免疫寛容を誘導することで ADA 産生の予防に成功した。また、アレルギー性喘息モデルに対しては、ナノ粒子とアレルゲンの同時投与により、治療指標が大きく改善した。

【今後の展開】

Breg-Treg 経路を時限的に活用する、安全な免疫寛容の誘導製剤を開発した。ヒトにも制御性機能を示す B 細胞集団が存在し、FICZ を代謝する仕組みも保存されていることから、本技術をヒトへ応用できる可能性がある。今後、ヒト由来 B 細胞を用いて、有効性と安全性を検証する。

【参考図】



(図 1) 本製剤による Breg-Treg 経路の時限的な増強

Breg 誘導剤を内包したナノ粒子を投与すると、(B) B 細胞がナノ粒子を取り込み、(C) IL-10 を産生する制御性 B 細胞 (Breg) に分化する。(D) これらの Breg が抗原を取り込み、抗原提示細胞としてはたらくことで抗原特異的な制御性 T 細胞 (Treg) を誘導する。Breg 誘導剤は速やかに代謝され、(A) Breg はもとの B 細胞に戻り、通常の免疫応答を回復する。

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費 (JP20H05876、JP20H05872、JP24K02297、JP22H00504、JP25K21795) の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Journal of Controlled Release

タイトル：A transient, B cell-targeted tolerance switch using nanoparticles loaded with metabolizable AhR agonists for antigen-specific immune regulation

著者名：Takanatsu Hosokawa*, Takuro Yamada, Gyeongwoo Lee, Kengo Hamamura, Yuya Yoshida, Daisuke Takahashi, Teruki Nii, Akihiro Kishimura, Daisuke Murakami, Naoya Matsunaga, Koji Hase, Yoshiaki Katayama*, Yoshihiro Baba*, Takeshi Mori*

D O I : 10.1016/j.jconrel.2026.115059

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院工学研究院 教授 森 健 (モリ タケシ)

TEL : 092-802-2849

Mail : mori.takeshi.880@m.kyushu-u.ac.jp

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

Mail : babay@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

北九州工業高等専門学校 総務課

TEL : 093-964-7200

Mail : s-soumu@kct.ac.jp

 **VISION 2030**
総合知で社会変革を牽引する大学へ