

研究課題名 老化に伴うB細胞分化の変容とRegulome調節

研究者氏名 宮崎 正輝 (京都大学 医生物学研究所 准教授)

研究領域「加齢による生体変容の基盤的な理解」
(研究総括: 三浦 正幸、2022年度発足 2期生)

研究の概要

免疫反応は病原体に対する防御機構であり生体ロバストネスの重要な一役を担う。老化に伴い免疫機構が変容することは健康寿命の延伸において大きな問題である。老化により抗体産生するB細胞の産生は低下し、またワクチンによる高親和性中和抗体の誘導も低下する。本研究では、老化に伴うB細胞分化のコア転写因子群 (E2A, Ebf1, Erg) の変動の分子機構を解明し、老化B細胞の反応低下について新しいシングルセル解析を行い、加えて抗体の高親和性を司るAID遺伝子エンハンサーの老化による影響についても研究する。この様に老化に伴うB細胞の分化変容をRegulome調節の観点から解き明かすことを目指す。

提案研究終了時の達成目標(簡潔に記載)

老化に伴うB細胞の分化・活性化の変容の分子機構を明らかにする。

提案研究の独創性、新規性・優位性 (国内外の類似研究との比較のうえ記述)

これまでの免疫老化研究ではT細胞の疲弊化が注目されてきたが、抗体を産生するB細胞の分化・活性化への影響はあまり研究されていない。本研究は、申請者の持つ老化に伴う骨髄B細胞分化の独自のエンハンサー・ゲノム構造解析結果を基にコア転写因子群の変動を解析する(優位性)。またシングルセルMultiome解析という新しい技術を用いることで老化B細胞のsignatureを明らかにし、従来にはない基盤的で新しい理解を目指す(新規性)。そしてAID遺伝子のエンハンサー領域を同定し、さらに老化がこのAIDエンハンサーに及ぼす影響を研究する。こうした研究は全く新しい試みであり非常に独創的である。

提案研究の挑戦性

老化に伴う細胞分化の変容を、転写因子の変動によるエンハンサー形成とゲノム構造の変化の観点から解明を試みる先行研究は殆どなく、非常に挑戦性が高い。

研究の将来展望

(1) 学術研究としての、さががけ研究成果の将来展開

本研究により、コア転写因子の活性調節を変動させることで骨髄B細胞分化の回復を目指す(免疫若返り)。またAIDエンハンサーの制御機構を解明し、AIDの発現調節による”高親和性の中和抗体の誘導”の研究へと発展させたい。

(2) さががけ研究成果と社会との将来の接点(新技術の創出・知的財産権の取得及び活用、又は社会普及・社会受容等)

本研究の研究成果は、高齢者でのワクチン効果低下の分子機構の解明に繋がると考えられ、研究の発展は大きな社会的意義を持つと言える。

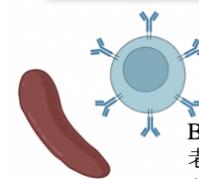
老化に伴うB細胞分化・活性化の変容

① 骨髄でのB細胞分化の低下
(新規抗原に対する反応が低下)



分化系列の減少?
前駆細胞の増殖低下?

② 末梢B細胞の活性化の変容
(高親和性抗体の低下)



B細胞サブセット?
老化B細胞とは?
AIDの発現量の減少?

【研究計画】

- コア転写因子群(E2A/Erg/Ebf1)の活性変動によるスーパーエンハンサー形成とゲノム構造の制御機構の解析
- Dox誘導E2A/Erg発現マウスによる生体内でのB前駆細胞の分化・増殖の増加の分子機構の解明
- シングルセル(sc) Multiome解析によるB細胞における老化の影響の分子基盤の解明
- AID遺伝子のエンハンサー制御の解析と、老化に伴うエンハンサー機能の変容を解明

Regulome調節による応用研究

免疫機能の”若返り”

高親和性の中和抗体の誘導