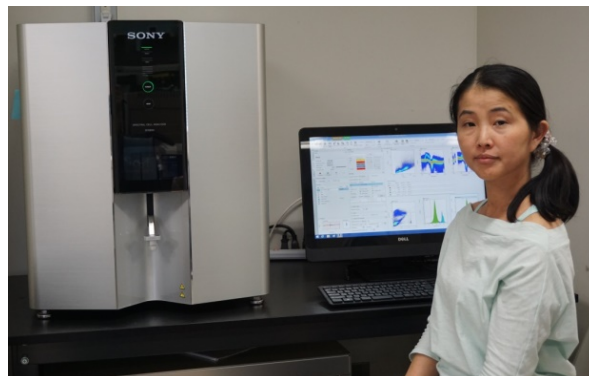


ユーザーボイス

東北大学 加齢医学研究所 遺伝子導入研究分野

伊藤亜里先生



伊藤亜里先生は、東北大学で研究をされている気鋭の若手免疫研究者です。2014年には東北大学医学系研究科五十嵐和彦教授とともに、転写因子Bach2とBach1によるB細胞分化のメカニズムに関する論文を発表され、一躍世界中から注目されました。現在は、東北大学加齢医学研究所遺伝子導入研究分野の高井俊行教授のラボで研究をされています。

今回は、伊藤先生に現在の研究内容と今後の展望について、お聞きしました。

—現在、どのような研究をされていますか？

免疫記憶の研究をしています。例えば、ワクチンが長続きするシステムなどです。抗体を産出する形質細胞は脾臓で作られ、最初は外来の抗原に対応して免疫能を獲得し、抗体を産出します。そのあと、ほとんどの形質細胞は死んでしましますが、一部が骨髄に流れ着いて生存ニッチに保持され長生きすることが知られていまして、ヒトでは10年以上生きていると言われています。そして、骨髄の形質細胞が血中抗体濃度を上昇させ、感染を防ぐメカニズムを構築します。形質細胞が骨髄に到達して、長寿命を獲得するメカニズムを現在調べています。

もともと、遺伝子発現解析が専門でしたので、脾臓と骨髄の形質細胞における転写発現の違いを、DNAマイクロアレイを用いて比較解析しています。その結果、骨髄の形質細胞で特異的に発現している遺伝子候補を同定できましたので、ノックアウトマウスや、培養細胞を用いたCRISPR-Cas9のゲノム編集技術によるノックアウトを用いて解析しています。

候補遺伝子としては、セリンプロテアーゼや亜鉛の取込みに関与する遺伝子などが見出されました。現在、ノックアウトマウスでフェノタイプの解析を実施しており、興味深い結果を得ています。

—目指されている先には、疾患メカニズムの解明や治療への応用があると思いますが、どのようなことを考えられますか？

免疫記憶が原因となる疾患としては、アレルギー疾患や自己免疫疾患があります。たとえば、アレルギー抗原に対する抗体を産出する形質細胞を、骨髄において機能喪失させることができれば、アレルギー疾患の治療などにつながる可能性はあると思います。自己免疫疾患の場合はさらに複雑です。例えば、全身性エリテマトーデスや関節リウマチのモデルマウスでは、形質細胞が脾臓で長生きするとされています。そのメカニズムを解明するためには、脾臓と骨髄の形質細胞の違いを細胞レベルで調べる必要があると考えています。

—細胞レベルの解析は、どのような実験をされていますか？

細胞レベルの解析には、フローサイトメトリーを用いています。形質細胞の同定には、表面抗原マーカーを用いていますが、さらに踏み込んで脾臓と骨髄の形質細胞の差異を調べるため、細胞がもつ自家蛍光の性質に着目して研究を実施しています。細胞の自家蛍光を調べることで、その構造的な違いや機能的な特徴を研究できないかと考えています。無染色で細胞を調べることができるのは、大変魅力的です。現在使用しているスペクトル型のセルアナライザーですと、表面抗原マーカーと同時に自家蛍光のデータを取ることができるので、他のフローサイトメトリーにはできない解析が可能です。自家蛍光を分離することで、ノイズの除去をすることができます。また、自家蛍光を生物学的なマーカーとして捉えることもできます。また、細胞集団に関しては、脾臓の形質細胞はヘテロ集団なのに対し、骨髄細胞の形質細胞の方が、均一にまとまっている印象があります。この違いにも着目して研究を進める予定です。

形質細胞はマウスを飼育する時の周囲の環境に依存して、細胞の数が変わります。あまりきれいではない環境のマウスにおいては形質細胞が増加し、クリーンな環境ですと形質細胞は減少します。そのあたりは、形質細胞の研究を進めていく上での障害になりますが、少ない細胞数でも、より感度のよい系が必要です。スペクトル型のセルアナライザーは、シグナルの分離が従来のセルアナライザーと比較して良好で、NegativeとPositiveが明確に区別することができます。

—2016年6月から海外留学されると聞いています。

米国サンディエゴにあるスクリプス研究所 (The Scripps Research Institute) のMichael McHeyzer-Williams教授のラボに短期留学する予定です。免疫記憶や一細胞レベルの研究で優れた論文を発表しているラボなので、その研究ができたらと思っています。

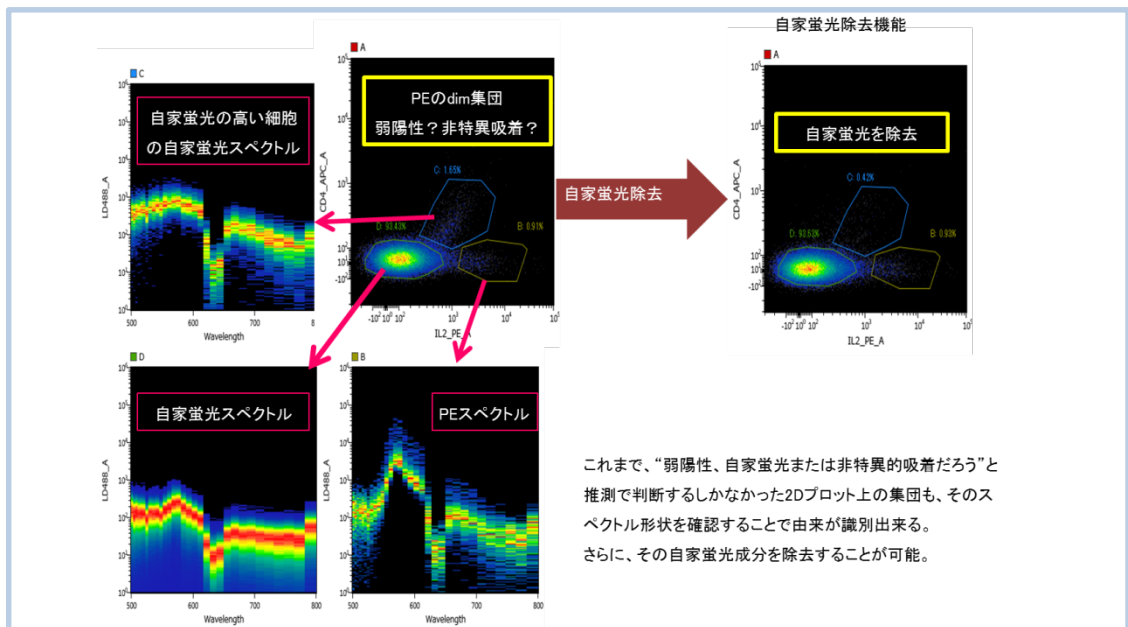
—先生の次ステップの展望は？

—細胞レベルに興味があります。平均値を見るのではなく、一つの細胞のキャラクターを解析したいと思っています。骨髄にはニッチと呼ばれる空間があり、間質細胞が色々な細胞が集めているといわれています。造血幹細胞も形質細胞も間質細胞に保持されており、キャラクターが違う細胞がニッチに集まってきて、相互作用しているといわれています。造血幹細胞と形質細胞がニッチに存在しているので、同じメカニズムで維持されているのか？ 骨髄における形質細胞のメカニズムに影響を与えるのではないかと興味を持っています。

—ありがとうございました。



参考資料



参考文献

Bach2とBach1によるB細胞分化のメカニズムに関する研究
Itoh-Nakadai, A. Hikota, R. Muto, A. Kometani, K. Watanabe-Matsui, M. Sato, Y. Kobayashi, M. Nakamura, A. Miura, Y. Yano, Y. Tashiro, S. Sun, J. Ikawa, T. Ochiai, K. Kursaki, T. & Igarashi, K. The transcription repressors Bach2 and Bach1 promote B cell development by repressing the myeloid program. *Nature Immunology* **15**, 1171-1180 (2014).

Igarashi, K. & Itoh-Nakadai, A.
Orchestration of B lymphoid cells and their inner myeloid by Bach.
Curr Opin Immunol. 2016 Apr;39:136-42.

Spectral Cell Analyzer Sp6800Z

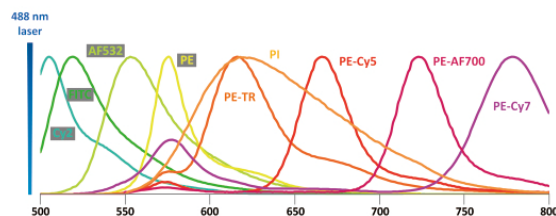
無限の可能性を搭載した世界初のスペクトル型セルアナライザー



Spectral analysis – 世界初、スペクトル解析

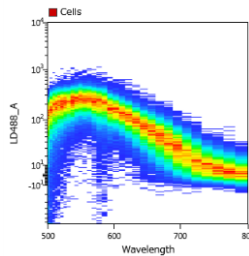
■ 客観的なマルチカラー解析

スペクトル・アンミキシングにより、各色素の蛍光スペクトルに基づいた多色分離計算が可能。これにより客観的で簡便な解析が実現。



■ 自家蛍光スペクトル解析

自家蛍光を色として識別可能。これにより不可能であった自家蛍光ノイズの除去やラベルフリー解析が実現。



蛍光スペクトルデータ

■ 近接蛍光の分離

FITCとGFPのような近接した蛍光色素の組み合わせでも測定可能。

■ シングルステイン不要のワークフロー

リファレンス・スペクトル機能を活用することで、実験デザインごとにシングルステイン計測する手間を軽減。

Fluorochrome Name	Matrix Name
Alexa Fluor 488	FPC 0.056/0.72
Alexa Fluor 532	FPC 0.056/0.73
PE	FPC 0.056/0.73
PE eFlour 610	FPC 0.056/0.73
PerCP-Cy5.5	FPC 0.056/0.73
PE-Cy7	FPC 0.056/0.73
BV421	FPC 0.056/0.73
PacificBlue	FPC 0.056/0.73
Qdot 345	FPC 0.056/0.73
Qdot 565	FPC 0.056/0.73
Qdot 605	FPC 0.056/0.73

リファレンス・スペクトル設定画面

ソニー株式会社 メディカル事業ユニット
ライフサイエンス事業部 営業部

〒243-0014 神奈川県厚木市旭町4-14-1
TEL: 0120-667-010 / FAX: 0120-388-060
MAIL: cytometry@sony.co.jp
http://www.sony.co.jp/LS