

第43回日本免疫学会学術集会

C5: Clinical Seminar 5

日時 2014年12月11日(木) 13:00~14:00

会場 G会場 (国立京都国際会館 1F Room D)
〒606-0001 京都市左京区岩倉大鷲町422番地

The bright and the dark side of somatic mutations

座長

坂口 志文 先生

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学 教授

演者

Antonio Lanzavecchia, M.D.

Institute for Research in Biomedicine,
Bellinzona, and Institute of Microbiology,
ETHZ, Zürich, Switzerland

The bright and the dark side of somatic mutations

Antonio Lanzavecchia

Institute for Research in Biomedicine, Bellinzona,
and Institute of Microbiology, ETHZ, Zürich, Switzerland



Using high throughput cellular screens we interrogate human memory B cells and plasma cells to isolate human monoclonal antibodies and to address the mechanism of affinity maturation. We succeeded in isolating antibodies of exceptional breadth, such as a pan-influenza A neutralizing antibody (1) and an antibody that neutralizes human respiratory syncytial virus and metapneumovirus (2). Interestingly, the breadth of these antibodies was generated through somatic mutations, since the unmutated common ancestor showed a restricted pattern of reactivity. By targeting conserved structures, these broadly neutralizing antibodies are less prone to select escape mutants and are therefore promising candidates for prophylaxis and therapy and can be used as tools to design improved vaccines. To understand the role of somatic mutation in affinity maturation we reconstructed the developmental pathways of several clones of broadly influenza neutralizing antibodies and found that a single mutation is sufficient to achieve maximal binding and neutralizing activity against the eliciting antigen, but additional favorable mutations continue to accumulate in antigen-stimulated clones, increasing the breadth of reactivity and making the initial mutation redundant (3). We are also investigating the possibility that somatic mutations might break B cell tolerance leading to the generation of autoantibodies.

With this aim we have isolated autoantibodies from patients with pemphigus (4), pulmonary alveolar proteinosis and rheumatoid arthritis. We found that in most cases reversion of the VH and/or VL to the germline configuration was sufficient to abolish binding to the self-antigens. These results suggest that certain autoantibodies derive from memory rather than naive B cells.

(1) D. Corti et al. Science 333, 850 (2011); (2) D. Corti, et al., Nature 501, 439 (2013);

(3) L. Pappas et al., Nature DOI: 10.1038/nature13764 (2014); (4) G. Di Zenzo et al., J Clin Invest 122, 3781 (2012).

我々はハイスループットの細胞スクリーニングを用いて、ヒトメモリーB細胞と形質細胞からヒトモノクローナル抗体を単離し、親和性成熟の機序を明らかにすることを試みた。本研究では汎インフルエンザA中和抗体(1)やヒトRSV及びメタニューモウイルス(2)を中和する抗体など、非常に広範なターゲットに対し作用を発揮する抗体の単離に成功した。興味深いことに、共通する未変異の親細胞は限定的な反応性を示したことから、この抗体の広い反応性は体細胞変異に起因していた。保存された領域を標的とするため、これら広域に作用する中和抗体ではエスケープ変異体を選択されにくく、予防や治療への応用における有望な候補や、より優れたワクチンを開発するためのツールにもなりうる。我々は親和性成熟における体細胞変異の役割を理解するために、広範インフルエンザ中和抗体の複数のクローンの成熟経路を再構築した。その結果、単一の変異によって誘発抗原に対し最大の結合性及び中和活性が得られること、また抗原刺激を受けたクローンではそれに加えてさらに好ましい変異が蓄積することで反応性が広がり、最初の変異が冗長なものとなることが明らかとなった(3)。一方で、我々は体細胞変異がB細胞の免疫寛容を破綻させ、自己抗体産生を誘導するという可能性についても、天疱瘡(4)、肺胞蛋白症、関節リウマチの患者から自己抗体を単離し検討している。その結果、多くの症例で、VHおよび/またはVLを生殖系列の配置に戻すことで、自己抗原に対する結合能が失われることが明らかとなった。これらの結果から、自己抗体のいくつかは、ナイーブB細胞ではなくメモリーB細胞に由来することが示唆される。

(出典：2014日本免疫学会総会・学術集会記録第43巻)