

令和8年10月20日

各報道機関文教担当記者 様

自然抗体の量を調節する Aire の新たな働きを解明 —胸腺で免疫の自己反応を防ぐ分子が自然 IgM 産生細胞の数を制御—

金沢大学医薬保健研究域医学系／ナノ生命科学研究所（WPI-NanoLSI）の山野友義准教授と、ドイツのルートヴィヒ・マクスミリアン大学ミュンヘン（LMU Munich）の Ludger Klein 教授らの国際共同研究グループは、自己免疫の抑制に重要な分子「Aire」（※1）が、自然抗体の一種である「自然 IgM」（※2）をつくる細胞の数を調節することを、マウスを用いた研究で明らかにしました。

Aire はこれまで、胸腺で免疫細胞に「自分自身の体を攻撃しない」ように働きかける分子として研究されてきました。しかし、胸腺以外の組織でどのような役割を担うのかは、十分に分かっていませんでした。一方、自然 IgM は、感染やワクチン接種による免疫応答が起こる前から体内に存在する抗体で、病原体への初期防御や体内で不要になった細胞の除去などに関わっています。

本研究では、脾臓や骨髄にある自然 IgM 産生細胞で Aire が発現していることを見いだしました。さらに、B 細胞の系統だけで Aire を欠損させたマウスでは、自然 IgM 産生細胞の数が増加し、血中の IgM 量も上昇することを示しました。これらの結果から、Aire が自然 IgM 産生細胞自身の中で働き、その数や抗体量を適切な範囲に保つ仕組みの一端が明らかになりました。

本研究は、これまで胸腺での働きが知られていた Aire に、自然抗体の量を調節する新たな役割があることを示した成果です。

本研究成果は、2026 年 10 月 1 日午前 0 時（日本時間）に、国際学術誌『Immunity』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

免疫には、病原体を排除する一方で、自分自身の組織を攻撃しないようにする仕組みがあります。Aire は、T 細胞が育つ胸腺で、通常は体のさまざまな臓器に存在するタンパク質を胸腺上皮細胞につくらせます。これにより、発達中の T 細胞が自己の成分に触れる機会が生まれ、自己を強く攻撃する T 細胞が除去されます。このようにして Aire は、免疫寛容（※3）の成立に重要な役割を果たしています。ヒトの AIRE 遺伝子の異常は、自己免疫性多内分泌腺症候群 1 型（APS1）の原因となることが知られています。

一方、近年の研究から、Aire は胸腺以外の免疫細胞にも発現することが報告されています。しかし、それらの細胞でどのような働きを担っているかは十分に分かっていませんでした。自然 IgM には、さまざまな病原体の成分や傷んだ自己の成分を幅広く認識する性質があり、日常的な生体防御や組織の維持に役立っています。しかし、この抗体をつくる細胞の数がどのように調節されるのか、そこに Aire が関わるのかは明らかではありませんでした。

【研究成果の概要】

本研究グループは、Aire の発現を追跡できるマウスを用いて、脾臓と骨髄の抗体産生細胞を解析しました。その結果、IgM をつくる形質芽細胞や形質細胞（※4）で Aire が強く発現していることを発見しました。これらの細胞は T 細胞の助けがなくても生じ、抗体遺伝子にも自然 IgM に特徴的な性質が認められました。細胞移入実験では、自然免疫に近い応答を担う B-1a 細胞や脾臓の辺縁帯 B 細胞（※5）から、Aire を発現する IgM 産生細胞が効率よく生じることを確認しました。

さらに培養実験により、微生物由来の成分を感知する Toll 様受容体（TLR）への刺激と、B 細胞の生存や分化を支える因子「BAFF」または「APRIL」（※6）の刺激が協調して働くと、Aire の発現が強く誘導されることを明らかにしました。これは、自然 IgM 産生細胞で Aire が誘導される経路を示す成果です。

Aire の機能を調べるため、正常な細胞と Aire を欠損した細胞を同じマウスの体内で比較したところ、Aire を欠損した細胞の方が IgM 産生細胞の集団内で優勢になりました。また、B 細胞の系統だけで Aire を欠損させたマウスでは、IgM 産生細胞の数と血中 IgM 量が増加しました。一方、胸腺上皮細胞だけで Aire を欠損させたマウスでは、同様の IgM 産生細胞の数の増加は認められませんでした。これらの実験から、Aire は胸腺を介して間接的に作用するのではなく、IgM 産生細胞自身の内部で働き、その数を抑えることが示されました。

遺伝子発現を詳しく解析したところ、IgM 産生細胞では、胸腺上皮細胞で見られるような Aire による多様な組織特異的遺伝子の発現誘導は認められませんでした。また、B

細胞系統での Aire 欠損によって血中 IgM 量は増えましたが、自己成分を認識する IgM が選択的に増える証拠は得られませんでした。以上の結果から、本研究は、Aire が胸腺における免疫寛容の維持に加え、自然 IgM 産生細胞の数と抗体量を調節する役割を担うことを明らかにしました。

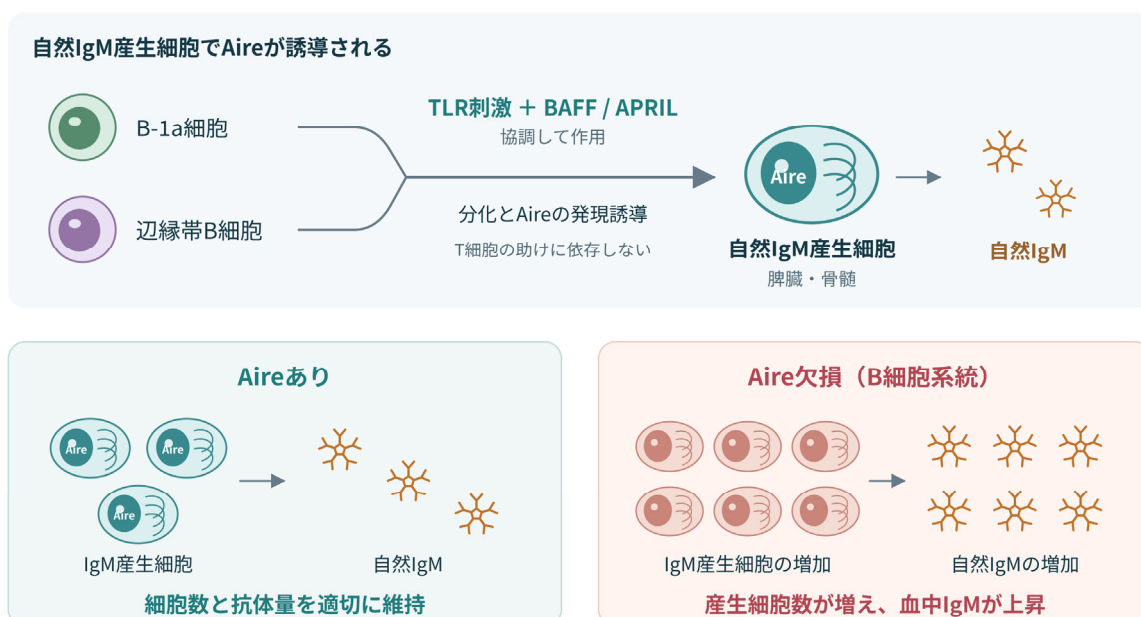
【今後の展開】

本研究により、Aire が担う免疫調節の役割に、自然抗体の量を保つ働きが加わりました。今後は、Aire が IgM 産生細胞の数を抑える詳しい分子機構や、ヒトでも同様の仕組みが働くかを調べる必要があります。こうした研究は、感染防御と自己反応性のバランスを維持する仕組みへの理解を深めるとともに、AIRE 遺伝子異常に伴う免疫の変化を、胸腺と抗体産生細胞の両面から解明する手掛かりになると期待されます。

本研究は、ドイツ研究振興協会 (DFG)、欧州研究会議 (ERC)、科学技術振興機構 (JST) 創発的研究支援事業 (JPMJFR2115)、日本医療研究開発機構 (AMED、JP256f0137001)、Boehringer Ingelheim Fonds、FAU Erlangen-Nürnberg の Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) などの支援を受けて実施されました。

Aireは自然抗体の量を調節する

自然IgM産生細胞の数を抑え、血中IgM量を調節



マウスでの研究結果を示す概念図。細胞数・抗体量は模式的に表示。

原著：Sayed et al., Immunity (2026), doi:10.1016/j.immuni.2026.09.003 をもとに日本語化・再構成

© 2026 The Authors / CC BY 4.0 / <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

図 1 : Aire による自然 IgM 産生細胞と抗体量の調節

B-1a 細胞や辺縁帯 B 細胞は、自然免疫の刺激に応じて IgM 産生細胞へと分化する。この過程で、TLR 刺激と BAFF または APRIL の刺激が協調し、Aire の発現を誘導する。Aire は IgM 産生細胞の内部で働き、その数を抑える。B 細胞系統で Aire が欠損すると、IgM 産生細胞が増え、血中の自然 IgM 量が上昇する。

【掲載論文】

雑誌名 : *Immunity*

論文名 : Aire is a cell-intrinsic regulator of natural IgM-secreting cells

(Aire は自然 IgM 分泌細胞を細胞内在的に制御する)

著者名 : Amina Sayed*, Tomoyoshi Yamano*, Madlen Steinert*, Elisabetta Petrozziello, Iliana Siamishi, Christine Federle, Rahvira Kalaycii, Sebastian Schulz, Katharina Pracht, Linus Rinke, Van Duc Dang, Florentina Porsch, Jasmin Huber, Seren Baygün, David Macháč, Simon Schäfer, Dominik Filipp, Anne Krug, Hans-Martin Jäck, Christoph J. Binder, Andreas Weinhäusel, Marc Schmidt-Supprian, Simon Fillatreau, Tobias Straub, Thomas H. Winkler, Wolfgang Schuh, Ludger Klein

* : Amina Sayed、Tomoyoshi Yamano (山野友義)、Madlen Steinert は同等に貢献。

責任著者 : Ludger Klein

掲載日時 : 2026 年 10 月 1 日午前 0 時 (日本時間) にオンライン版に掲載

DOI : 10.1016/j.immuni.2026.09.003

URL <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2026.09.003>

【用語解説】

※1 Aire (autoimmune regulator)

免疫の自己反応を防ぐ上で重要なタンパク質。胸腺髄質の上皮細胞では、多くの組織特異的遺伝子の発現を促し、自己成分に対する T 細胞の免疫寛容を支える。ヒトの遺伝子は AIRE、マウスの遺伝子は Aire と表記する。

※2 自然 IgM

特定の感染や免疫処置がなくても恒常的につくられる IgM 型の抗体。複数の異なる成分を認識する多反応性を持ち、病原体への初期防御や死細胞由来の成分の除去などに関わる。自己成分に反応する性質を持つことが、直ちに自己免疫疾患を引き起こすことを意味するわけではない。

※3 免疫寛容

免疫が特定の抗原に対して攻撃しない、または反応を抑える仕組み。特に自己の成分への免疫寛容は、自己免疫疾患を防ぐために重要である。

※4 形質芽細胞と形質細胞

B 細胞から分化し、抗体の分泌を担う細胞。形質芽細胞は増殖能力を持つ段階で、さらに成熟した形質細胞は抗体の産生に特化している。

※5 B-1a 細胞と辺縁帯 B 細胞

病原体などへの迅速な応答に関わる B 細胞の集団。マウスでは、B-1a 細胞は腹腔などに、辺縁帯 B 細胞は脾臓の辺縁帯に多く存在する。T 細胞の助けに依存しない抗体応答を担う。

※6 TLR と BAFF および APRIL

TLR は、微生物に特徴的な成分などを感知する受容体群。BAFF と APRIL は、B 細胞や抗体産生細胞の生存・分化を支えるタンパク質である。本研究では、これらの刺激の組み合わせが Aire 発現を誘導することを示した。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域医学系 准教授

山野 友義（やまの ともよし）

TEL : 076-265-2727

E-mail : tomoyoshi.yamano@med.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係

山田 里奈（やまだ りな）

TEL : 076-265-2109

E-mail : t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp