

強皮症におけるex vivo誘導性制御性B細胞の病態抑制作用と自己反応性に関する検討



東京大学大学院医学系研究科・医学部皮膚科学 講師 吉崎 歩

【研究の目的】

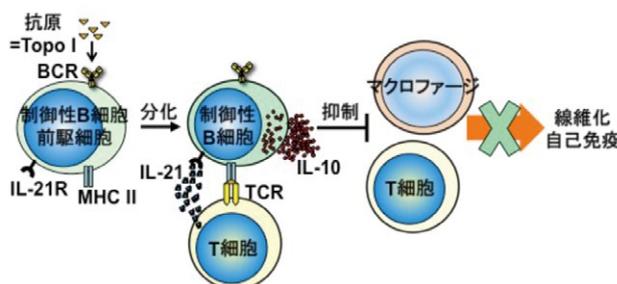
全身性強皮症（systemic sclerosis; SSc）は皮膚硬化と内臓諸臓器の線維化を主徴とする予後不良の自己免疫疾患であり、我が国の特定疾患（いわゆる難病）に指定されている。自己抗体の種類が病型や予後と大きく相関することが報告されており、自己抗原に対する反応性が病態の形成に深く関与することが示唆されているが、その機序は未だ不明瞭である。ステロイドや免疫抑制薬が症状の改善に有効であることも、自己免疫が病因であることを強く疑わせるが、これらの薬剤はSScを治癒するには至らず、また例え症状を改善させることが出来たとしても、患者は副作用のためにQOLを大きく障害されることになる。このため、更なる研究の発展と、新たな治療法の開発が急務である。

近年、申請者らによってB細胞上のMHC class II（MHC II）とT細胞受容体（TCR）を介した抗原特異的反応が、抑制性のサイトカインであるインターロイキン（IL）-10を産生する制御性B細胞を誘導し、自己免疫疾患の抑制に大きく関与することが示され、大きな注目を集めている（Yoshizaki A et al, Nature 491: 264-8, 2012）。本研究ではSScモデルマウスを用いて、制御性B細胞の機能解析を行い、SScに対する新たな治療ターゲットの同定と、新規治療法の開発を行った。

【研究結果】

SScマウスモデルを作成し、制御性B細胞の検討を行った。ブレオマイシン（bleomycin; BLM）誘発SScモデルマウスにおける制御性B細胞の数は、コントロールマウスと比較して有意に減少を認めていた。BLM投与前にコントロールマウスより得られた制御性B細胞を養子移入したところ、有意に皮膚硬化と肺線維化の抑制を認めた。さらに、BLM誘発SScモデルマウスより得られた制御性B細胞は、コントロールマウスの制御性B細胞より有意な皮膚硬化と肺線維化の抑制作用を発揮した。制御性B細胞の養子移入は、皮膚および肺におけるIL-4, IL-6, IL-17のmRNA発現と、血清中における蛋白発現を有意に抑制したが、その抑制効果はBLM誘発SScモデルマウスから得られた制御性B細胞で強く認められた。

SScにおける制御性B細胞の疾患抑制効果に関して、自己抗原特異性がどのように影響しているかを検討する目的で、topo I誘発SScマウスモデルを用いて検討を行った。Topo I特異的ex vivo誘導性制御性B細胞は、コントロールマウスより抽出したex vivo誘導性制御性B細胞よりも強く皮膚及び肺の線維化を抑制した。IL-4, IL-6, IL-17のサイトカインについても同様に、topo I特異的ex vivo誘導性制御性B細胞はtopo I非特異的なex vivo誘導性制御性B細胞よりも有意に皮膚および肺のmRNA発現と血清中の蛋白発現を抑制した。



【考 察】

B細胞から抑制性のサイトカインであるIL-10が産生されることは古くから知られており、2000年には潰瘍性大腸炎においてB細胞から産生されるIL-10が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。我々の所属するグループではIL-10を産生する新しいB細胞サブセットを同定し、制御性B細胞と名付けられたこの細胞が多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、接触性皮膚炎、糖尿病、関節リウマチの動物モデルに治療効果を示すことを報告してきた (Kalampokis I, Yoshizaki A et al, *Arthritis Res Ther* 15 Suppl 1: S1 Review, 2013)。しかし、その作用機序は不明確であり、制御性B細胞から産生される微量のIL-10がどのように炎症反応を抑制するのかの解明が課題であった。また、生体から得られる制御性B細胞の数は極めて少なく、これを用いた臨床応用は現実的ではなかった。我々はex vivoで制御性B細胞を誘導する独自の手法を開発し、制御性B細胞の機能発現には、T細胞から産生されるIL-21と、MHC IIを介した抗原特異的な相互作用が重要であることを発見した (Yoshizaki A et al, *Nature* 491: 264-8, 2012)。図に示した通り、今回の結果から、SScにおいても制御性B細胞はSScの主要な病態である皮膚硬化と肺線維化に対して疾患抑制効果を発揮し、しかもその効果は自己抗原特異的な機序で起こっていることが明らかとなった。今後、安全性などのさらなる検討を行い、SScの新たな治療法として、制御性B細胞を用いた細胞療法が確立されることが期待される。

【謝 辞】

本研究は公益財団法人難病医学研究財団平成26年度医学研究奨励助成事業からの支援を頂き、遂行することができました。本研究をさらに発展させ、難病克服の一助となりますよう、今後も精一杯頑張らせて頂きたいと思っております。最後になりましたが、財団のご関係の皆様、この場を借りて深くお礼申し上げます。

【文 献】

1. Yoshizaki A, Sato S: Abnormal B lymphocyte activation and function in systemic sclerosis. *Ann Dermatol.* 27 : 1-9, 2015.
2. Yoshizaki A. Blymphocytes in systemic sclerosis: Abnormalities and therapeutic targets. *J Dermatol.* 2016; 43(1): 39-45.
3. Yoshizaki A, Taniguchi T, Saigusa R, Fukasawa T, Ebata S, Numajiri H, Nakamura K, Yamashita T, Takahashi T, Toyama T, Asano Y, Tedder TF, Sato S. Nucleosome in patients with systemic sclerosis: possible association with immunological abnormalities via abnormal activation of T and B cells. *Ann Rheum Dis.* 2016, in press.