

SLE に特徴的な LILRB4 陽性 B 細胞の性状解析

[1] 組織

代表者：乾 匡範

(愛知医科大学医学部)

対応者：高井 俊行

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 13 万円

[2] 研究経過

自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス

(Systemic lupus erythematosus, SLE) は、血管炎や糸球体腎炎など全身性の重篤な炎症を特徴とする難病指定疾患である。SLE の病因として、抗体産生を担う B 細胞の自己寛容機構が破綻することによる病原性自己抗体の異常産生が引き金となることが挙げられ、このことから抗体産生 B 細胞による病原性自己抗体の産生を特異的に制御しうる分子標的を同定し、調節することができれば、SLE の次世代治療法の開発に繋がると期待できる。

申請者は免疫制御受容体である LILRB4 (Immunoglobulin-like Receptor B4) が SLE 患者の抗体産生細胞であるプラズマブラスト/プラズマセル (PB/PC) において、健常者と比較して高頻度に、且つ高く発現していることを遺伝子導入研究分野、高井俊行教授らと共に発見している (Inui M et al. *Int Immunol*, 2015)。また SLE 患者の LILRB4 を高発現する PB/PC は病原性自己抗体を産生する活性が健常者や SLE 患者の LILRB4 陰性 PB/PC より有意に高いことを見出ししている。さらに、LILRB4 の新規リガンドとしてフィブロネクチンの同定に成功しており、LILRB4 とフィブロネクチンの結合阻害、および LILRB4 の遺伝子欠損は自己免疫疾患モデルマウスにおいてその症状を緩和させることを報告している (図 1) (Wong YL et al. *Int Immunol*, 2019, Su MT et al. *Int Immunol*, 2021)。このように LILRB4-フィブロネクチンの相互作用が SLE の病態に何らかの影響を及ぼす可能性が示されている。

本研究では、LILRB4 とフィブロネクチンの相互作用が自己反応性 B 細胞の出現にどのような役割を果たしているのか、またこの相互作用が SLE の病態にどのような効果を与えるのか、さらには SLE の治療標的としての可能性の有無を検証することを目指して、LILRB4 の B 細胞における機能の解明に取り組む。

以下、研究活動状況の概要を記す。

所内対応者である高井俊行教授および研究室メンバーとは、電子メールによる研究打ち合わせを行っている。

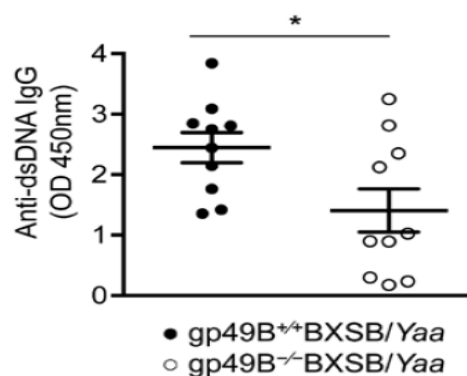


図 1. LILRB4 遺伝子を欠損した BXSB マウスは有意に減少した抗 dsDNA 抗体価を示す

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

これまでに、フィブロネクチンが LILRB4 を介して免疫抑制効果を発揮するか否かを検証し、マウス LILRB4 がフィブロネクチンをリガンドとして分子間相互作用すること、SLE 患者と同様に自己免疫モデルマウスでの LILRB4 の発現亢進を確認している。また、フィブロネクチンの N 末端の 30-kDa フラグメント (FN30) が LILRB4 との結合に必須であることを明らかにしており、この FN30 融合タンパク質が自己免疫モデルマウスにおいて、抗 dsDNA IgG 抗体価を減弱させることを確認している。

B 細胞における LILRB4 の役割を明らかにするため、LILRB4 の発現の有無により 2 つの集団に分け

ることができる B 細胞株 BALL-1 を LILRB4 の陽性集団と陰性集団に分けてソーティングを行い、それぞれの性状を解析した。フローサイトメトリー解析において種々の細胞表面タンパクの発現程度を比較したが、特に有意な違いを見出すことはできていない。細胞増殖能についても差を認めなかったが、LILRB4 陽性 BALL-1 は陰性 BALL-1 と比較して恒常的な IgM 産生能が高いことが確認できた (図 2)。このように LILRB4 は抗体産生能を増強させる役割を有することが示唆された。

disease in BXSB/Yaa mice. *Int Immunol* 33, 447-458 (2021)

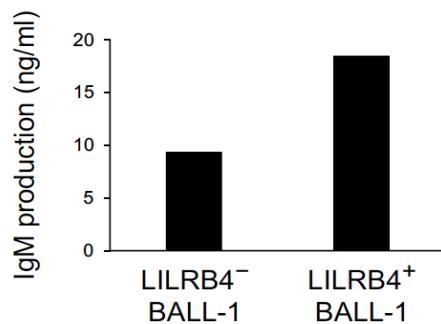


図 2. LILRB4 陽性 B 細胞株 BALL-1 は陰性 BALL-1 より IgM 産生能が亢進している

(3-2) 波及効果と発展性など

現行の SLE 治療薬はステロイドや免疫抑制剤など対処療法に加え、近年開発された生物学的製剤 (抗 BAFF 抗体, ベリムマブ) などによる治療が注目されているが、これらはいずれも非特異的な抗体産生細胞を標的としていることから、重篤な副作用の懸念が残る。本研究において提案する LILRB4 を標的とする治療法は、病原性自己抗体を産生する細胞に特異的であると推測されるため、副作用の懸念が著しく改善されると予想でき、これらが治療標的として応用できれば、画期的な治療法の提案に繋がる可能性がある。さらに、LILRB4 は腫瘍免疫との関係も報告されており、新たな免疫チェックポイント阻害剤としての開発も注目されている。

[4] 成果資料

1. Su MT, Inui M, Wong YL, Takahashi M, Sugahara-Tobinai A, Ono K, Miyamoto S, Murakami K, Itoh-Nakadai A, Kezuka D, Itoi S, Endo S, Hirayasu K, Arase H, Takai T. Blockade of checkpoint ILT3/LILRB4/gp49B binding to fibronectin ameliorates autoimmune