

B lymphocyte

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/6679

総説

特集：自己免疫性疾患の病態形成に関わる細胞・分子と臨床応用

B 細胞

長谷川 稔

B lymphocyte

Minoru HASEGAWA

Department of Dermatology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

(Received August 4, 2005)

summary

Recent studies have revealed that B cells play a critical role in autoimmunity and disease expression through various functions, including autoantibody production, cytokine secretion, antigen presentation, and co-stimulatory effect. Selective targeting of B cells has been recently achieved using a chimeric monoclonal antibody against CD20 (Rituximab). Significant clinical efficacy has been demonstrated in several autoimmune diseases including rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus by the infusion of this antibody. Rituximab significantly improves the symptoms during the long period of complete B cell depletion. Understanding the dynamics of B cell involvement in autoimmune diseases will be crucial to the development of B cell-targeted strategies. Conversely, the findings derived from studies of anti-B cell therapy provide us a lot of important clues to clarify the pathogenesis of autoimmune diseases. This review focuses on recent data demonstrating the roles of B cells in autoimmune diseases as well as the current studies concerning the treatment of autoimmune diseases by Rituximab.

Key words——B lymphocyte; autoimmune; CD20; Rituximab; B cell depletion

抄 録

近年の研究は、B 細胞が自己抗体の産生、サイトカインの分泌、抗原提示、共刺激作用などを介して自己免疫とその発症に重要な役割を果たしていることを明らかにした。CD20 に対するキメラモノクローナル抗体（リツキシマブ）が作成され、これを用いることにより、B 細胞をターゲットとした選択的治療が可能になった。関節リウマチや全身性エリテマトーデスを含むいくつかの自己免疫疾患において、この抗体の有用性が続々と報告されてきている。リツキシマブは、B 細胞を消失させることにより長い期間症状の寛解を誘導する。自己免疫における B 細胞の役割を明らかにすることは、B 細胞をターゲットとした治療の開発に重要である。また、逆に B 細胞をターゲットとした実際の治療から、自己免疫の病態解明につながる鍵が得られる可能性がある。この総説では、自己免疫疾患における B 細胞の役割に関する最新の研究知見とリツキシマブによる自己免疫疾患の治療効果を中心に概説する。

1. はじめに

B 細胞は、適切な抗原と出会った場合に活性化・増殖し、抗原に対する抗体を産生する反応、いわゆる液性免疫を司る免疫担当細胞である。自己抗体は B 細胞により産生されるため、古くから B 細胞は自己抗体を介して自己免疫疾患の病態に関与していると考えられてきた。その後、20 年前位から自己免疫疾患の病態の鍵を握るのは T 細胞、あるいは

T 細胞から産生されるサイトカインと考えられるようになった。しかし、T 細胞をターゲットとした治療がいくつか試みられたものの、期待されたほどの成果は得られなかった。そして、近年の遺伝子改変マウスを用いた研究などから、自己免疫の中心的な役者として B 細胞が再び脚光を浴びることとなった^{1~3)}。自己免疫疾患の患者の B 細胞には、何らかの内在的な異常が存在し、その結果自律的に自己抗体産生をきたす可能性が指摘されている。さらに、B 細胞の自己免疫における役割としては、自己抗体の産生以外にも、抗原提示細胞としての役割、サイ

トカイン産生細胞など種々の役割を有していることがわかってきた。さらに、抗 CD20 抗体による B 細胞除去療法がヒトの自己免疫疾患に有用であるとの報告が相次ぎ、B 細胞をターゲットとした治療が自己免疫疾患の治療として現在最も注目されている。本総説においては、動物モデルから明らかになってきた B 細胞の自己免疫への関与と、ヒトの自己免疫疾患における B 細胞をターゲットとした治療の最新の知見を中心に概説する。

2. B 細胞と自己免疫（マウスの研究から）

外来抗原や自己抗原に対する B 細胞の反応は病的抗原に対する防御免疫を確立する一方で、自己抗原に対して反応が起きないように精密に制御されている。このような反応のバランスは、B 細胞抗原受容体 (BCR) と BCR のシグナル伝達に影響を及ぼす response regulator と呼ばれる種々の細胞表面蛋白や細胞内のシグナル伝達分子によって調整され、B 細胞の活性化や増殖がコントロールされている (図 1)⁴⁾。In vivo で B 細胞のシグナルの閾値を下げる (シグナルを増強する) 分子として、CD19,

CD21, Vav, Btk, CD45 などが知られている。逆にシグナルを抑制する分子として、CD22, CD72, Src homology (SH)-2 domain-containing tyrosine phos-

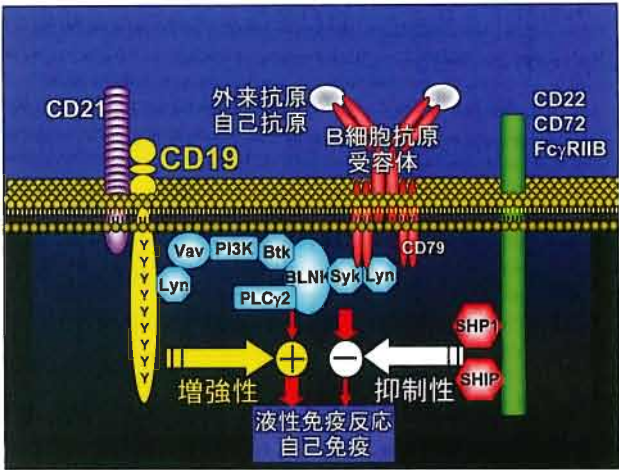


図 1 B 細胞抗原受容体とその反応調節因子 (文献 2 より引用, 一部改変)。
B 細胞の外来抗原や自己抗原に対する反応は正または負の反応調節因子によって制御されている。CD19, CD21, Vav などは B 細胞抗原受容体のシグナルを増強する正の調節因子であり、逆に CD22, CD72, FcγRIIB, SHP-1 や SHIP などは B 細胞抗原受容体のシグナルを抑制する負の制御因子である。

表 1 B 細胞の関与が示唆される自己免疫発症マウス

CD19 TG (overexpress)	B 細胞の強い活性化と抗 DNA 抗体や抗トポイソメラーゼ I 抗体などの自己抗体を産生するが、臓器病変はみられない。
BLys/BAFF TG (overexpress)	抗 DNA 抗体などの自己抗体の産生とシェーグレン症候群や SLE に似た症状を呈する。
Bcl-2 TG (overexpress)	自己反応性の B 細胞がアポトースを逃れ、自己抗体産生、腎炎を呈する。
CD40L 異所性発現	B 細胞に異所性発現させると、抗 DNA 抗体などの自己抗体の産生と半数例で免疫複合体沈着性糸球体腎炎が生じる。
CD22 ^{-/-}	B 細胞の活性化と抗 DNA 抗体、抗リン脂質抗体などの自己抗体の産生がみられるが、臓器病変は通常みられない。
Lyn ^{-/-}	抗 DNA 抗体などの自己抗体の産生と免疫複合体沈着性腎炎、リンパ節や脾臓の腫大がみられる。
FcγRIIB ^{-/-}	Type II コラーゲン誘導性関節炎などの症状が悪化したり、Type IV コラーゲンの免疫で Goodpasture 症候群を発症する。
PD-1 ^{-/-}	PD-1 による B 細胞機能の抑制がなくなることにより、自己免疫を発症。SLE 様の腎炎や関節炎、拡張型心筋症など。
Mothaten viable (SHP-1 mutation)	抗 DNA 抗体などの自己抗体の産生と SLE 様の皮膚、肺、腎、関節症状を呈する。
lpr mouse (Fas 欠損)	抗 DNA 抗体などの自己抗体の産生と SLE 様の皮膚・関節・臓器病変およびリンパ節や脾臓の腫大を呈する。
BXSB	特に雄が SLE 様の症状を発症。Y クロモソーム上の Yaa 遺伝子の存在により、B 細胞の活性化がみられる。
Tight skin mouse	強皮症のモデルだが、B 細胞が活性化して CD19 のリン酸化が亢進している。CD19 の発現をなくすと、皮膚硬化が軽減する。

phatase 1 (SHP1), SH2-containing inositol polyphosphate 5'-phosphatase (SHIP), Lyn, FcγRIIB などがある。遺伝子改変マウスの検討などからは、概して B 細胞のシグナルを増強する分子を過剰発現させたり、シグナルを抑制する分子の発現を無くしたり低下させると、自己免疫が誘導される傾向が認められる (表 1)。

ヒトの関節リウマチ (RA) に酷似した関節炎を自然発症する K/BxN マウスでは、活性化した B 細胞が増加しており、高γグロブリン血症や自己抗体の産生を呈する⁵⁾。さらにこのマウスの血清を正常マウスに移入すると数日で関節炎が誘導される⁶⁾。つまり、K/BxN マウスが有する自己抗体を正常マウスに投与すると、それだけで関節炎が惹起されるのである。この自己抗体の対応抗原は glucose-6-phosphate isomerase であることが示されている⁶⁾。この抗体はヒトの RA でも検出され、さらに glucose-6-phosphate isomerase は RA の滑膜にも発現していることから、病原性を有する自己抗体として注目されている⁷⁾。全身性エリテマトーデス (SLE) のモデルである MRL lpr/lpr マウスの B 細胞を欠損させた場合、糸球体腎炎を全く生じないことが報告されている⁸⁾。さらに、これらのマウスでは腎臓の間質、血管周囲、皮膚にも炎症性細胞浸潤がみられず、活性化した T 細胞の数も著明に減少していた。つまり、B 細胞は全身性の自己免疫の発現に必須であることが示されたのである。更に、B 細胞は存在するものの、血清中に抗体を産生できない MRL lpr/lpr マウスが作成された⁹⁾。このマウスは、血清中に抗体を産生できないものの、抗原提示能やサイトカイン分泌能は正常の B 細胞を有している。これらのマウスでは、自己抗体を産生しないにも関わらず、間質性腎炎や血管炎を発症した。また、B 細胞を欠損した MRL lpr/lpr マウスとは異なり、T 細胞の活性化は正常 B 細胞の存在する MRL lpr/lpr マウスと同程度に認められた。このことから、B 細胞は単に自己抗体を産生するだけでなく、自己抗原の抗原提示細胞やサイトカインの産生を介して自己免疫の病態に関与しているものと考えられる。また、全身性強皮症 (SSc) のモデルである tight-skin mouse では、CD19 のチロシンリン酸化が亢進して B 細胞が慢性的に活性化していること、CD19 の発現をなくすと B 細胞からの IL-6 などの産生が減少することにより皮膚硬化が軽減することが報告されている¹⁰⁾。

3. 自己免疫疾患患者における内在性 B 細胞異常

SLE の患者ではナイーブ B 細胞とメモリー B 細胞の減少が認められるが、病気の活動性と相関して形質細胞の増加がみられる。一方、シェーグレン症候群では、形質細胞やナイーブ B 細胞の数は正常だが、メモリー B 細胞の減少がみられる。また、全身性強皮症 (SSc) ではナイーブ B 細胞が増加し、メモリー B 細胞や形質細胞の減少がみられている¹¹⁾。この理由として、SSc のメモリー B 細胞が慢性的に活性化して、アポトーシスが増加していることが示唆されている。これにより形質細胞への分化が抑制され、フィードバックによりナイーブ B 細胞は増加するものと考えられている¹¹⁾。このように、各自己免疫疾患において、それぞれ特徴的な B 細胞のホメオスターシスの異常が認められている。

SLE 患者由来の B 細胞では、B 細胞抗原受容体からのシグナル亢進や CD40L の高発現などが疾患活動性や治療とは無関係に認められ、B 細胞に内在的な異常の存在が示唆されている。また、SSc においても、患者由来 B 細胞では CD19 の高発現がみられ、同程度に CD19 を高発現させたトランスジェニックマウスでは SSc と同様の自己抗体の産生がみられたことから、B 細胞に内在的な異常が存在するものと考えられる¹²⁾。RA 患者の病変部関節滑膜では、リンパ組織の胚中心のように B 細胞の分化が生じている可能性が示唆されている。また、滑膜において、抗原特異的に活性化した B 細胞がクローン性に増殖していることを示す報告が散見される。

他に自己免疫疾患患者では、B 細胞特異的な分子の多型性が検出されたとする報告も多数認められ、自己免疫疾患における B 細胞の内在性異常が示唆されている。

4. 抗ヒト CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ)

CD20 は、MS4A 遺伝子ファミリーに属する分子量約 33~37 kDa の 4 回膜貫通型疎水性糖蛋白質である。CD20 は B 細胞に特異的な蛋白分子であり、PreB 細胞の前期と形質細胞を除く、未成熟 B 細胞、成熟 B 細胞に発現がみられる。CD20 は B 細胞の活性化の過程において、細胞膜の Ca²⁺ コンダクタンスと cell cycle の進行を調節している。リツキシマブはマウス抗 CD20 モノクローナル抗体

IgG1 の定常領域をヒト IgG1 κ で置換したキメラ抗体である。この抗体は、antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) と complement-mediated cytotoxicity (CDC) により B 細胞除去を誘導する。他にも、リツキシマブは CD20 の代表的機能のひとつである Ca²⁺ のホメオスターシスに影響を与えたり、B 細胞のシグナル伝達の修飾、cell cycle の阻害、アポトーシスの誘導など多彩な作用機序を有することが想定されている。

本邦では、CD20 陽性非ホジキンリンパ腫全般に保険適応があり、375 mg/m² の量を週 1 回で合計 4 回点滴投与される。これまで世界で 40 万人以上の症例に投与されているが、有効性はもちろん、重篤な感染症の少ない安全性の高い薬である。実際の自己免疫疾患における臨床試験の内容については後述するが、本治療の概要をまとめると以下のようである。一部の症例では、B 細胞除去が不完全な場合があり、Fc γ 受容体の多型性との関連が指摘されている。日本人では一般に B 細胞除去が起こりやすいようだが、米国の中では黒人で反応の悪い患者が少なくない。リツキシマブは、形質細胞へ分化する前の B 細胞は除去できるが、CD20 を発現していない形質細胞を除去することができない。このため、リツキシマブを投与しても形質細胞からの抗体産生はすぐに抑制されないで、自己免疫疾患患者の血清中免疫グロブリン総量は低下しても通常は正常範囲にとどまる。一方、IgG 型のリウマトイド因子、抗 CCP 抗体、抗 2 本鎖 DNA 抗体などの自己抗体は、免疫グロブリン総量と比較して有意に低下する症例が多い^{13,14)}。この理由として、免疫グロブリンは一般に長期生存型の形質細胞 (long-lived plasma cell) により産生されるが、抗 2 本鎖 DNA 抗体などの自己抗体は long-lived plasma cell よりもむしろ short-lived plasma cell によって産生されている可能性が考えられている。B 細胞除去の持続期間は症例により多様であるが、長い症例では 17 ヶ月以上続く。自己免疫疾患の症状の軽快は、リツキシマブ投与後数週間より認められ、通常 B 細胞が消失している期間はその効果が持続する。このように、B 細胞除去療法は長期における寛解を誘導できることがわかっているが、B 細胞の回復後に 1~2 年以上寛解している症例は稀である。約半数例では 2, 3 週の後に、残りの半数では数ヶ月後に再燃がみられており、最大の治療効果をあげるためのプロトコルの確立が望まれる。

5. ヒトにおける B 細胞除去療法 (RA)

2001 年 Edwards と Cambridge ら¹⁵⁾は、各種抗リウマチ薬に不応性の RA5 例に、週 1 回の抗 CD20 抗体の 4 回投与とシクロフォスファミドパルスと高用量のプレドニゾロン内服の併用を行い、その効果を検討した。この治療の終了後は特に薬剤の投与を行わなかったにも関わらず、約 6 ヶ月後の時点で全例で American College of Rheumatology 50% response (ACR50) から ACR70 のレベルの改善がみられた。リウマトイド因子や CRP も低下した。全例で B 細胞は検出出来ない程度まで減少したが、その後 4 例で正常値まで回復した。これらの 4 例中 2 例では再燃を伴ったが、残り 2 例では B 細胞数の上昇が 6 ヶ月以降にみられたものの、再燃はみられなかった。免疫グロブリン値は若干低下したものの、副作用はなく安全であった。この報告は、大変衝撃を与えるものであったが、大量の免疫抑制剤を併用しているために抗 CD20 抗体による効果を判定することはやや困難であった。しかし、メソトレキセートとシクロスポリン A の併用にも不応性の 5 例の活動性 RA (2 例は抗 TNF- α 抗体治療も無効) に、免疫抑制剤などを中止後に週 1 回の抗 CD20 抗体のみを 4 回投与した検討が報告された。この検討でも Edwards らの報告と同様の結果が得られたことから、抗 CD20 抗体の有用性がより明確となった¹⁶⁾。

これらの早期のオープン試験は、大規模な欧州の多施設 2 重盲検コントロール試験によって実証された¹⁷⁾。リウマトイド因子陽性で 10 mg 以上のメソトレキセートによっても活動性を有する RA 患者 161 人がエントリーした。患者は無作為にメソトレキセートのみ、リツキシマブのみ、リツキシマブ + サイクロフォスファミド、リツキシマブ + メソトレキセートの 4 群に分けられ、すべての群でステロイドの内服を併用した。リツキシマブ (1 g $\times$ 2 回) を投与した群では、メソトレキセートのみを使用した群に比較して、治療終了 24 週後の評価にて著明な改善がみられている。

London の Edwards らの施設の統計によると、リツキシマブを投与した 40 例中リウマトイド因子が陽性の 36 例では有意な関節炎の改善が認められている¹⁸⁾。しかし、興味深いことに 4 例の seronegative RA ではリツキシマブ投与による有意な症状の改善がみられず、CRP の低下もみられていない。

RA におけるリツキシマブ投与例では、リツキシマブに反応するヒト抗キメラ抗体は RA ではたった 3 % のみに検出され、本抗体を抑制するための免疫抑制剤は RA では必ずしも必要ではないようである。B 細胞が回復してきた時期に 2 クール目のリツキシマブを投与した際にも、1 回目と同様の B 細胞除去の効果がみられている。

6. ヒトにおける B 細胞除去療法 (SLE)

免疫抑制剤に不応性の 6 例の活動性 SLE 患者に、抗 CD20 抗体投与とシクロフォスファミドパルス及び高用量のプレドニゾロン内服を行ったところ、脱落した 1 例を除く 5 例で改善がみられたと報告されている¹³⁾。2 例では B 細胞が回復してきた 7 ~ 8 ヶ月後に明らかな再発がみられている。SLE 患者では、抗 CD20 抗体投与後に抗 2 本鎖 DNA 抗体価は概して低下するが、その低下は必ずしも有効性と相関しなかったことから、B 細胞は自己抗体産生に加えて、サイトカイン産生や抗原提示などの他の役割があることが示唆されている。

Looney らのグループは、臓器障害を有さない Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) index 6 以上の SLE 18 症例に、PSL 80 mg/日、リツキシマブ低容量群 (100 mg/m²/1 回)、中等量群 (375 mg/m²/1 回)、高容量群 (375 mg/m²/週 1 回 4 週間反復、リンパ腫で使われるのと同量) の 3 群で比較検討した^{19,20)}。B 細胞の著明な減少とともに、紅斑、関節炎、倦怠感などの改善が得られたが、重篤な有害事象はみられなかった。17 例においてデータが得られたが、B 細胞が 5 個/μl 以上残存していた反応不良例が 6 例みられたが、3 群の間に明らかな偏りはみられなかった。B 細胞の減少は血清中のリツキシマブの濃度と逆相関がみられた。B 細胞除去抵抗性の症例では、FcγRIIIa の多型性のある症例や黒人が多い傾向がみられた。16 例で SLAM により SLE の活動性が 1, 2, 3 ヶ月目に評価されたが、ほぼ完全な B 細胞除去がみられた 10 例では有意な改善がみられた。一方、B 細胞除去が不完全であった 6 例では、有意な改善がみられなかった。抗 2 本鎖 DNA 抗体や補体価は、投与量や B 細胞除去の反応性に関わらず、有意な変化がみられなかった。しかしながら、抗 2 本鎖 DNA 抗体価や補体価が正常化した 2 例では、すべての薬を中止することが可能であった。血清中の IgG と IgM はそれぞれ 14 % と 29 % と有意に減少した。ヒト抗キメラ抗体が 100

ng/ml を超えた症例が 6 例みられた。黒人、SLAM 高値例、B 細胞除去不良例でヒト抗キメラ抗体が高値を示した。また、SLE の症例の多くは形質細胞が増加していたが、B 細胞除去後に回復してきた B 細胞には形質細胞や VH4-34 を発現する自己反応性メモリー B 細胞の少ない傾向がみられた。このことから、B 細胞除去療法は自己反応性の病的な B 細胞を一旦リセットして長期に寛解を誘導する可能性が示唆されている。

また、ペンシルバニア大学の Albert ら²¹⁾は、疾患活動性が高く免疫抑制剤を投与中の SLE7 症例に対し、リツキシマブ 375 mg/m² を 4 週反復投与する第 I/II 相臨床試験を行い、B 細胞が 99 % 以上、少なくとも 3 ヶ月以上除去された 6 例で SLE disease activity index (SLEDAI) の改善を認め、3 例では 6 ヶ月以上の長期間寛解を維持し、1 例でステロイド中止が可能であったと報告している。抗体価の有意な変化はみられなかった。

また、英国の最近の臨床試験¹³⁾において、6 例の免疫抑制剤抵抗性の活動性 SLE の症例において、リツキシマブ (0.5 g × 2 回)、サイクロフォスファミドの点滴、大量ステロイドの内服を行ったところ、全例で B 細胞が 5/μl 未満に減少し、3 ヶ月以上持続した。6 ヶ月後の時点で、British Isles lupus Assessment Group (BILAG) index は中央値 14 から 6 まで低下した。血清中の抗 2 本鎖 DNA 抗体価の変動は症例によって異なり、一定の傾向がみられなかった。また、彼らのグループは、治療抵抗性のループス腎炎の 6 症例においても、同様の臨床試験を施行している²²⁾。3 ヶ月の時点で、BILAG index は中央値が 19 から 6 点に低下し、クレアチニン、蛋白尿、C3、抗 2 本鎖 DNA 抗体の著明な低下が見られている。

更に、最近 Class III 又は IV の糸球体増殖性ループス腎炎において臨床試験が行われた²³⁾。0.5 mg/kg のプレドニゾロン内服と通常量のリツキシマブ投与により、12 ヶ月の観察期間の間に、class III の 4 例全例と class IV の 6 例中 4 例で部分寛解がみられている。これらの部分寛解は 1 ~ 4 ヶ月までに認められ、5 症例では完全寛解が 2 ~ 8 ヶ月続いた。他の SLE の症状も腎症と関連した。この検討の中で、活動性のある SLE では T 細胞上に CD40L の発現上昇がみられるが、B 細胞除去によって CD4⁺ T 細胞上の CD40L や活性化マーカーの発現が著明に低下したと報告されている。本邦では田中らのグ

ループが、重症の SLE 患者 5 例にリツキシマブ (375 mg/m²) を 2 回投与したところ、全例で速やかな症状の軽快がみられ、6~20 ヶ月の寛解がみられたと報告している²⁴⁾。また、彼らは、リツキシマブは B 細胞の数を減らすだけでなく、B 細胞上の共刺激分子の発現を低下させ、B-T 細胞間相互作用を制御することにより、自己免疫を一時的にリセットする可能性を指摘している。

7. ヒトにおける B 細胞除去療法 (その他の疾患)

リツキシマブはこれまでに病的な自己抗体を産生する種々の血液自己免疫疾患において有用性が指摘されている。特発性血小板減少性紫斑病、慢性寒冷凝集素症、自己免疫性溶血性貧血などである。また、2002 年にイタリアのグループが、ステロイド、免疫抑制剤、血漿交換などが無効の活動性のある II 型の混合性クリオグロブリン血症の 15 例に対する成績を報告した。全例で皮膚症状の軽快、8 例中 6 例で末梢神経障害の改善がみられ、他にも発熱、関節痛の改善がみられた²⁵⁾。これらと相関して、血中のクリオグロブリンやリウマトイド因子の低下もみられている。最近、6 例の難治性皮膚筋炎で筋症状などに劇的な効果がみられたと報告されている。4 例では B 細胞の回復とともに再燃がみられたが、2 例では約 1 年後に B 細胞が回復したにも関わらず症状の軽快が維持された²⁶⁾。他にも重症筋無力症、Wegener 肉芽腫症などの ANCA 関連性血管炎、自己免疫水疱症などに有効との報告がある。

8. B 細胞をターゲットとした他の治療法

他にも B 細胞をターゲットとした治療の開発が進みつつある。B 細胞除去療法以外に、重要なレセプターとそのリガンドとの結合をブロックする治療、B 細胞の生存に重要なシグナルをブロックする治療、自己反応性のシグナルを変更する治療などがその戦略としてあげられる。現在は臨床の場で使用可能なのはリツキシマブだけであるが、いくつかの種類の抗 CD20 モノクローナル抗体や CD19, CD22 などの他の B 細胞表面分子に対するモノクローナル抗体がすでに作成されてきている。完全ヒト型の抗 CD20 抗体も臨床試験に使われつつある。B 細胞上の CD40 と T 細胞上の CD40 ligand (CD154) との結合は、B 細胞の活性化、増殖、クラススイッチに重要な役割を有している。CD40-CD40 ligand の相互作用を抑制する抗 CD40 ligand 抗体の臨床試

験は、米国では特発性血小板減少症に対して、ヨーロッパではループス腎炎に対して行われたが、いずれも血栓症の有害事象が多発したために、一旦中止されている。また、CD22 に対する抗体による B 細胞除去療法が、非ホジキンリンパ腫にて臨床試験が行われている。B lymphocyte stimulator/B cell-activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BLys/BAFF) は B 細胞の生存に非常に重要な役割を有する蛋白であり、transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand-interactor (TACI) や BAFF receptor (BAFFR) を受容体とする共刺激分子である。血清中の可溶性 BLys/BAFF の濃度はヒトの SLE において、自己抗体の力価、臨床症状の活動性とよく相関する。BLys/BAFF 過剰発現マウスでは、抗核抗体産生や腎炎の発症など SLE 様の症状を示す。また、SLE のモデルマウスにおいて、BLys/BAFF の拮抗剤として TACI-Ig や BAFFR-Ig を投与すると、症状の著明な改善と抗 2 本鎖 DNA 抗体価の低下がみられる。これらの知見にもとづき、現在 SLE と RA 患者においてヒト型抗 BLys/BAFF モノクローナル抗体 (belimumab) を用いた phase II の臨床試験が進行中である。また、TACI-Ig や BAFFR-Ig の臨床試験も開始されつつある。リツキシマブと BLys/BAFF をブロックする治療を比較した場合、どちらも B 細胞の減少による臨床効果が期待されるが、BLys/BAFF は形質細胞にも発現がみられるため、両者の間に治療効果の違いが推定される。

9. マウスにおける抗 CD20 抗体治療

Tedder らのグループ^{27,28)}は、抗マウス CD20 モノクローナル抗体を作成し、この抗体を投与することにより、長期にわたり B 細胞が除去されることを報告している。この抗体では FcγR 依存性に B 細胞が除去されたものの、補体の B 細胞除去への関与は否定的であった。この抗体は骨髓、末梢血、脾臓、リンパ節における B 細胞を 95~98% まで除去した。しかし、腹腔内では CD20 の発現量が正常で、抗体も結合するにも関わらず、B1 細胞の 30~43% と B2 細胞の 43~78% が除去されたに過ぎなかった。この理由として、腹腔内では ADCC のエフェクター細胞として働く単球と接触する効率が悪いためと考えられている。マウスに対する抗 CD20 抗体は、ヒトにおける抗 CD20 抗体治療の詳細なメカニズムを解明してより臨床効果を改善したり、病態

の解明にフィードバックするためにも有用である。また、ヒトにおける臨床試験の前段階として、マウスの疾患モデルで抗 CD20 抗体治療を試みることもできる。著者らはこの抗体を使用して、まだヒトで臨床試験の行われていない SSc のモデルである tight-skin mouse に B 細胞除去療法を施行した。その結果、B 細胞除去は自己抗体の低下だけでなく、tight-skin mouse の皮膚における異常なサイトカインの発現を調整し、皮膚硬化の改善を生じるという興味深い知見を得ており（論文投稿中）、現在ヒトの SSc におけるリツキシマブの投与試験を施行予定である。

10. B 細胞と自己免疫のモデル（図 2）

正常人においても、自己反応性 B 細胞は不活性化の状態ながら存在することが知られている。この自己反応性 B 細胞が不適切に活性化してしまう機序として、2つの可能性が考えられる。まず、自己免疫疾患の患者では、内在的な B 細胞の異常によ

り、自己反応性 B 細胞が異常に活性化し、自律的に自己抗体を産生する説である。もうひとつは、正常人では不活性化状態の自己反応性 T 細胞も存在するが、これが何らかの誘因により、抗原提示細胞による自己抗原あるいは交差反応する抗原の提示を受けて、自己反応性ヘルパー T 細胞として活性化し、その結果二次的に自己反応性 B 細胞が活性化されるとする説である。いずれにしても、活性化 B 細胞は自己抗体産生だけでなく、自己抗原の抗原提示細胞として働くことにより、自己反応性 T 細胞の活性化、増殖を誘導し、自己抗体産生における増殖性ループが形成され、さらに自己免疫が増強するものと思われる。

また、B 細胞が自己免疫の症状出現を誘導する機序としては、大きく 3 つに分けることができる。ひとつは B 細胞から産生された自己抗体自身が直接標的臓器を障害したり、補体を介して炎症を惹起する可能性である。ふたつめは B 細胞が T 細胞への抗原提示を介して、T 細胞を活性化させ、T 細胞か

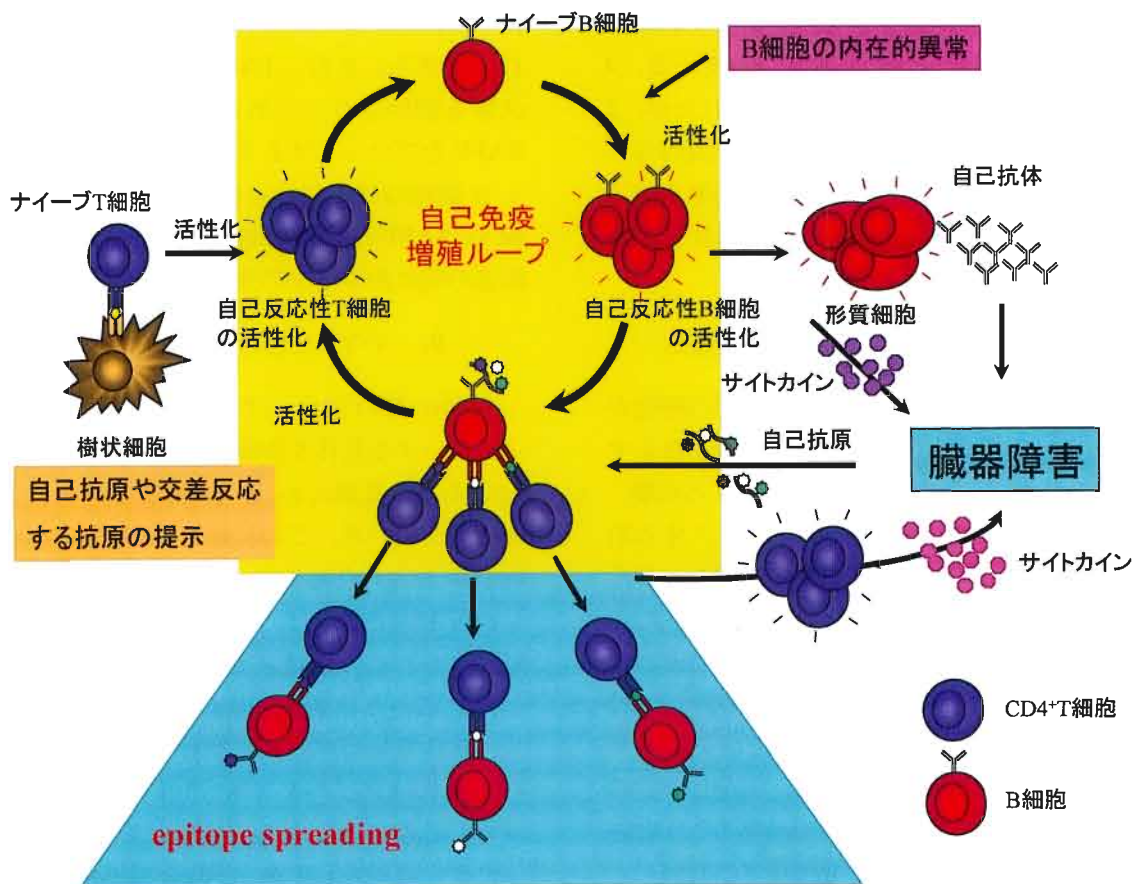


図2 自己免疫発症の想定されるメカニズム

自己免疫の機序において、自己反応性 B 細胞は自己抗体を産生するとともに、抗原提示を介して自己反応性 T 細胞の活性化や増殖に働き、自己免疫増殖ループを形成する。この過程において、epitope spreading, すなわち自己抗体が自己抗原の中の多数のエピトープを認識するようになるという現象が生じるものと考えられる。

らのサイトカインが病態形成に関与する可能性である。3つめは、B細胞から産生されるTNF- α , IL-6, IL-10などのサイトカインが直接病態形成に関与する可能性である。図には示していないが、これらのサイトカインはマクロファージや樹状細胞にも作用して病態に関与しているものと考えられる。

自己抗体産生機序として、epitope spreading という現象の存在が考えられている。自己抗原に反応するB細胞は、その自己抗原を形成する複数のエピトープについてそれぞれT細胞に抗原提示を行う。これにより、各エピトープに反応性の新たなT細胞が増加し、これらのT細胞が他のB細胞に新たな自己抗体を産生するように補助刺激を送ることにより、自己抗体の反応するエピトープが増加していくという考え方である。

このようなモデルが示すように、B細胞はT細胞とともに自己免疫の発症には欠かせない役割を有しており、今後のB細胞あるいはB細胞とT細胞の相互作用をターゲットとした治療の進歩に期待したい。

文 献

- 1) Martin F, Chan AC : Pathogenic roles of B cells in human autoimmunity, insights from the clinic. *Immunity* **20** : 517-527, 2004.
- 2) Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K, Tedder TF : Altered B lymphocyte function induces systemic autoimmunity in systemic sclerosis. *Mol Immunol* **41** : 1123-33, 2004.
- 3) Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S : Pathogenesis of systemic sclerosis : altered B cell function is the key linking systemic autoimmunity and tissue fibrosis. *J. Dermatol. Sci.* **39** : 1-7, 2005.
- 4) Tedder TF, Inaoki M, Sato S : The CD19/21 complex regulates signal transduction thresholds governing humoral immunity and autoimmunity. *Immunity* **6** : 107-118, 1997.
- 5) Korganow AS, Ji H, Mangialaio S, et al. : From systemic T cell self-reactivity to organ-specific autoimmune disease via immunoglobulins. *Immunity* **10** : 451-461, 1999.
- 6) Matsumoto I, Staub A, Benoist C, Mathis D : Arthritis provoked by linked T and B cell recognition of a glycolytic enzyme. *Science* **286** : 1732-1735, 1999.
- 7) Matsumoto I, Maccioni M, Lee DM, et al. : How antibodies to a ubiquitous cytoplasmic enzyme may provoke joint-specific autoimmune disease. *Nat. Immunol.* **3** : 360-365, 2002.
- 8) Chan O, Shlomchik MJ : A new role for B cells in systemic autoimmunity : B cells promote spontaneous T cell activation in MRL-lpr/lpr mice. *J Immunol* **160** : 51-59, 1998.
- 9) Chan OT, Hannum LG, Haberman AM, Madaio MP, Shlomchik MJ : A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus. *J Exp Med* **189** : 1639-1648, 1999.
- 10) Saito E, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. : CD19-dependent B lymphocyte signaling thresholds influence skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse. *J. Clin. Invest.* **109** : 1453-1462, 2002.
- 11) Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K : Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis : expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* **50** : 1918-1927, 2004.
- 12) Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Takehara K : Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J. Immunol.* **165** : 6635-6643, 2000.
- 13) Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA : An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **46** : 2673-2677, 2002.
- 14) Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, et al. : Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **48** : 2146-2154, 2003.
- 15) Edwards JC, Cambridge G : Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* **40** : 205-211, 2001.
- 16) De Vita S, Zaja F, Sacco S, De Candia A, Fanin R, Ferraccioli G : Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis : evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis Rheum* **46** : 2029-2033, 2002.
- 17) Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. : Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* **350** : 2572-2581, 2004.
- 18) Edwards JC, Leandro MJ : B lymphocyte depletion in rheumatoid arthritis : targeting of CD20. *Curr Dir Autoimmun* **8** : 175-192, 2005.

- 19) Anolik JH, Barnard J, Cappione A, et al. : Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **50** : 3580–3590, 2004.
- 20) Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. : B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus : a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* **50** : 2580–2589, 2004.
- 21) Albert DA, Khan SR, Stansberry J, Tsai D, Eisenberg RA : A phase I trial of rituximab (anti-CD20) for treatment of systemic lupus. *American College of Rheumatology Annual Meeting, 2003* : Late Breaking Abstract 9.
- 22) Leandro MJ, Ehrenstein MR, Edwards JC, Mason J, Cambridge G, Isenberg DA : Treatment of refractory lupus nephritis with B lymphocyte depletion. *Arthritis Rheum* **48** : S378, 2002.
- 23) Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, et al. : Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand : an open-label trial. *Arthritis Rheum* **52** : 501–513, 2005.
- 24) Tokunaga M, Fujii K, Saito K, et al. : Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* **44** : 176–182, 2004.
- 25) Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. : Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* **101** : 3827–3834, 2003.
- 26) Levine TD : Rituximab in the treatment of dermatomyositis : an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* **52** : 601–607, 2005.
- 27) Uchida J, Hamaguchi Y, Oliver JA, et al. : The innate mononuclear phagocyte network depletes B lymphocytes through Fc receptor-dependent mechanisms during anti-CD20 antibody immunotherapy. *J Exp Med* **199** : 1659–1669, 2004.
- 28) Hamaguchi Y, Uchida J, Cain DW, et al. : The peritoneal cavity provides a protective niche for B1 and conventional B lymphocytes during anti-CD20 immunotherapy in mice. *J Immunol* **174** : 4389–4399, 2005.