

Systemic Sclerosis and B cell

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-09-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Matsushita, Takashi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00063896

This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0
International License.



【研究紹介】

全身性強皮症とB細胞

松 下 貴 史

金沢大学大学院医学系研究科皮膚分子病態学

Systemic Sclerosis and B cell

Takashi Matsushita

はじめに

全身性強皮症（強皮症）は、抗トポイソメラーゼI抗体や抗セントロメア抗体などの自己抗体産生、高 γ グロブリン血症に代表される自己免疫現象を背景に、皮膚および内臓諸臓器の線維化、血管病変によって特徴づけられる膠原病である。本邦における患者数は約3万人と報告されており、指定難病となっている。強皮症は皮膚硬化の範囲によりLimited cutaneous typeとDiffuse cutaneous typeに大きく分類される。前者は抗セントロメア抗体が陽性となることが多く、皮膚硬化は軽症であるが晩期に肺高血圧症を発症することがあるので留意を要する。後者は抗トポイソメラーゼI抗体が陽性となることが多く、皮膚硬化の範囲が広く間質性肺疾患など内臓病変を高率に生じ、10年生存率は60-70%と予後不良である。他の膠原病においては生物学的製剤の登場により治療法にパラダイムシフトが起きているが、強皮症に対する有効な治療法は未だ確立されておらず、その開発が望まれる。この強皮症の病態形成には自己抗体産生などによりB細胞が強く関与していることが知られている。B細胞はこれまで主に抗体産生細胞としての側面から研究が進められてきたが、近年、サイトカイン産生細胞としての機能が注目されている。本稿では、強皮症におけるB細胞（特にサイトカイン産生B細胞）の関与ならびに治療標的としてのB細胞の可能性について紹介したい。

B細胞の多彩な作用

B細胞は液性免疫機能がこれまで主に解析対象となってきた。しかしながらB細胞は抗体産生のみならず、T細胞への抗原提示、樹状細胞の制御、サイトカイン産生を介して重要な働きをしていることが明らかになってきた（図1）。特にサイトカイン産生B細胞の機能は重要であり、これまでB細胞がサイトカインを産生することがあまり知られていなかったが、近年

の研究によりB細胞が種々のサイトカインを産生することが明らかとなってきた。さらにB細胞は均一な細胞集団ではなく、Effector B細胞とRegulatory B細胞の2つに大別される。Effector B細胞はIL-6やTNF- α などの産生により免疫反応や炎症を促進する作用がある。一方、Regulatory B細胞は、IL-10の産生により過剰な免疫反応や炎症を抑制する。これら相反する作用を有するRegulatory B細胞とEffector B細胞のバランスが免疫反応において非常に重要である¹⁾。

強皮症におけるB細胞の促進的役割について

強皮症患者ではB細胞の活性化や分化の異常が示されている。すなわち、強皮症患者ではMemory B細胞が慢性的に異常な活性化を示し、アポトーシスに陥りやすく、減少している。また、Memory B細胞の減少に対するフィードバック機構によってNaïve B細胞が増加している。このように、強皮症患者ではB細胞の内在性異常が存在する。また我々はB細胞の強力な活

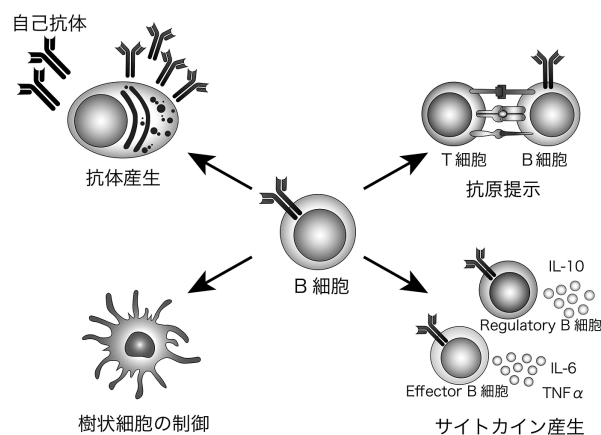


図1. B細胞の多彩な作用

B細胞は抗体産生のみならず、T細胞への抗原提示、樹状細胞の制御、サイトカイン産生を介して重要な働きをしている。

性化・生存因子であるBAFFが強皮症患者血清中に於いて上昇しており、皮膚硬化と正の相関を認めることを明らかとしている。さらに血清BAFF濃度の経時的解析では、皮膚硬化の改善とともにBAFF濃度の低下を認め、経過中にBAFF濃度が上昇する例では臓器病変の新たな出現や増悪を認めていることより、血清BAFF濃度は強皮症において活動性を反映するマーカーとなりうる。

さらに強皮症のマウスモデルであるTskマウスにおいてもB細胞の異常活性化がみられ、強皮症患者と同様に高 γ グロブリン血症、抗トポイソメラーゼI抗体産生が見られる。また、Tskマウスでは、CD19のチロシンリン酸化が亢進しており、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示されている。我々はTskマウスにおいてBAFFの血清中での上昇を確認している。さらに、BAFFのアンタゴニストであるBAFF-R-Igを投与したところ、B細胞の減少とともに皮膚硬化の改善が見られ、高 γ グロブリン血症および自己抗体の産生が抑制された。

IL-6は免疫・炎症反応において重要な役割を果たすサイトカインで、自己免疫疾患においてはIL-6産生Effector B細胞の重要性が近年注目されている。我々は強皮症では血清IL-6濃度の上昇及び病勢との相関がみられること、強皮症モデルマウスにおいても血清IL-6濃度の上昇がみられ、抗IL-6受容体抗体の投与により皮膚硬化の改善がみられることを明らかとしている。さらに、B細胞特異的IL-6欠損マウスを作成しブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスを誘導したところ、コントロール群と比べ優位に皮膚および肺の線維化が抑制されることが明らかとなった²⁾。以上より、我々の研究によりB細胞、特にIL-6産生Effector B細胞が強皮症の病態において促進的な役割を有することが明らかとなった。

Regulatory B細胞について

近年B細胞のなかに免疫反応を抑制するサブセットが存在することが明らかとなり、Regulatory B細胞として知られるようになった¹³⁾。このRegulatory B細胞はIL-10の産生を介してT細胞や抗原提示細胞の活性化を抑制する働きがある。これまでマウスにおけるIL-10産生Regulatory B細胞のサブセットの報告については複数存在したが、我々はマイクロアレイ解析を用いRegulatory B細胞がMarginal zone B細胞およびB1 B細胞のサブセットに存在しCD9⁺ B細胞のフェノタイ

プを有していることを明らかとした⁴⁾。さらに、我々はヒトにおけるRegulatory B細胞の測定方法およびフェノタイプの解析を行いCD24^{high}CD27⁺ B細胞（主にMemory B細胞）のフェノタイプを有していることを明らかとした⁵⁾。

Regulatory B細胞の抑制機序についてはCD4⁺ T細胞のサイトカイン産生能 (IFN- γ , TNF- α) や樹状細胞の抗原提示能を抑制することが報告されている。さらにRegulatory B細胞はRegulatory T細胞を増加させ炎症・免疫反応を抑制する⁴⁾。ヒト自己免疫疾患でのRegulatory B細胞の解析も多数報告されてきている。全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、自己免疫性水疱症などの患者末梢血中のRegulatory B細胞の測定が行われ、各報告により違いはあるものの概ねRegulatory B細胞の減少ならびに機能低下が示されている⁵⁾。またRegulatory B細胞の機能低下が免疫疾患の発症に関与する可能性や、Regulatory B細胞の減少が疾患活動性と逆相関していることよりRegulatory B細胞が病勢を抑制する上で重要な役割を有している可能性が示唆されている。

強皮症におけるRegulatory B細胞の役割について

これまで強皮症の病態におけるB細胞の役割は、自己抗体産生やIL-6産生Effector B細胞による促進的作用が主であると考えられてきた。我々はRegulatory B細胞を遺伝的に欠くCD19欠損マウスを使用し、強皮症のマウスモデルである皮膚硬化型慢性GVHDを誘導したところCD19欠損マウスでは野生型マウスと比べより重症の皮膚硬化型慢性GVHDを発症することを明らかとした⁶⁾。さらに、CD19欠損マウスにRegulatory B細胞を補充したところ、皮膚硬化型慢性GVHDの改善効果が認められた。以上より、Regulatory B細胞がSScの病態に抑制的に働くことが明らかとなった。さらに、全身性強皮症患者の末梢血中のRegulatory B細胞を測定すると、強皮症患者では平均6%と健常人の11%と比べ有意に減少していた。さらに、免疫抑制剤で治療を受けた強皮症患者6人の治療前後でのIL-10産生Regulatory B細胞の変化を検討すると、治療により、modified Rodnan total skin thickness scoreが有意に低下するとともに、IL-10産生Regulatory B細胞が治療後に有意に上昇した。これらよりIL-10産生Regulatory B細胞は強皮症の疾患活動性と負の相関があることが示された。以上より強皮症マウスモデルならびに強皮症患者の解析よりIL-10産生Regulatory B細胞が強皮症の病態において抑制的な役割を有していることが示された。

Effector B細胞とRegulatory B細胞

自己免疫疾患におけるB細胞の重要性は、関節リウマチ患者においてリツキサン® (抗CD20抗体) によるB細胞除去療法が予想以上の治療効果を挙げたことから、全世界で脚光を浴びるようになった。その後、自己免疫疾患に対するB細胞除去療法の適応疾患は急速に拡大され、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、天疱瘡、ANCA関連血管炎、特発性血小板減少性紫斑病など枚挙に暇がない。さらに近年、全身性強皮症に対するB細胞除去療法が複数報告され、治療効果が認められたとの報告も散見される。しかしながら、B細胞除去療法が自己免疫疾患に対して必ずしも有益でない症例も報告されており、リツキサン®投与後に多発性硬化症の再発が誘導された症例や尋常性乾癬を発症した症例などが存在する。この理由としては、B細胞が自己免疫や炎症を促進する作用だけではなく、抑制する作用も併せ持っているため、B細胞除去療法により自己免疫現象を増悪させた可能性が考えられる。この相反する作用は、Effector B細胞とRegulatory B細胞の概念で説明できる¹⁾。これまで我々は多発性硬化症や全身性エリテマトーデスのモデルマウスにおいてEffector B細胞とRegulatory B細胞の作用を詳細に解析し、病早期のB細胞除去療法は病勢を悪化させ、反対に病後期のB細胞除去療法は病勢を抑制することを明らかにしている⁷⁾。その治療効果はそれぞれの病期におけるEffector B細胞とRegulatory B細胞のバランスによることが示された。さらにB細胞除去療法の効果が有望視されていた全身性エリテマトーデスのPhase II/IIIの臨床試験が当初の治療目的に達せず失敗に終わったが、この原因としてRegulatory B細胞の影響が推測される。よって、自己免疫性疾患に対するB細胞除去療法に当たっては、すべてのB細胞を除去するのではなく、Effector B細胞のみを除去する選択的B細胞除去療法が重要であることが示唆される。我々のマウスにおける解析では、BAFF刺激によりマウスB細胞からのIL-6産生が増強され、IL-10産生が抑制されること、BAFF阻害によりIL-6産生Effector B細胞が減少し、IL-10産生Regulatory B細胞が増加することが示された²⁾。以上より、BAFF阻害がサイトカイン産生B細胞のバランスをRegulatory B細胞-優位 (Effector B細胞↓/Regulatory B細胞↑) とし治療効果を誘導することが示唆された。

おわりに

これまでの研究成果により強皮症の病態形成においてRegulatory B細胞はIL-10産生を介して病態を抑制

し、Effector B細胞はIL-6産生を介して病態を促進することが明らかとなった。さらにBAFF阻害がサイトカイン産生B細胞のバランスをRegulatory B細胞-優位とし病勢を抑えることが示唆された。これらの結果は強皮症のみならず自己免疫疾患の発症・進展機構の解明につながる大きな進歩と考えられる。さらに炎症性皮膚疾患や腫瘍免疫においてもRegulatory B細胞の重要性が注目されている⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。今後も研究を発展させ、強皮症の病態解明と治療法開発につなげていきたい。

謝 辞

これまで多大な御協力をいただきました諸先生に心より深く感謝いたします。また今回、執筆の機会を与えて下さりました金沢大学十全医学会に厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Matsushita T. Regulatory and effector B cells: Friends or foes? *J Dermatol Sci* 93(1): 2-7, 2019
- 2) Matsushita T, Kobayashi T, Mizumaki K, Kano M, *et al.* BAFF inhibition attenuates fibrosis in scleroderma by modulating the regulatory and effector B cell balance. *Sci Adv* 4(7): eaas9944, 2018
- 3) Yoshizaki A, Miyagaki T, DiLillo DJ, Matsushita T, *et al.* Regulatory B cells control T-cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions. *Nature* 491(7423): 264-268, 2012
- 4) Matsushita T, Le Huu D, Kobayashi T, Hamaguchi Y, *et al.* A novel splenic B1 regulatory cell subset suppresses allergic disease through phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway activation. *J Allergy Clin Immunol* 138(4): 1170-1182 e9, 2016
- 5) Iwata Y, Matsushita T, Horikawa M, DiLillo DJ, *et al.* Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells. *Blood* 117(2): 530-541, 2011
- 6) Le Huu D, Matsushita T, Jin G, Hamaguchi Y, *et al.* Donor-derived regulatory B cells are important for suppression of murine sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Blood* 121(16): 3274-3283, 2013
- 7) Matsushita T, Yanaba K, Bouaziz JD, Fujimoto M, *et al.* Regulatory B cells inhibit EAE initiation in mice while other B cells promote disease progression. *J Clin Invest* 118(10): 3420-3430, 2008
- 8) Mizumaki K, Horii M, Kano M, Komuro A, *et al.* Suppression of IL-23-mediated psoriasis-like inflammation by regulatory B cells. *Sci Rep* 11(1): 2106, 2021
- 9) Kobayashi T, Oishi K, Okamura A, Shintaro M, *et al.* Regulatory B1a cells suppress melanoma tumor immunity via IL-10 production and inhibiting Th1 cytokine production in tumor-infiltrating CD8(+) T cells. *J Invest Dermatol* 139(7): 1535-1544, 2019.
- 10) Horii M, Matsushita T. Regulatory B cells and T cell Regulation in Cancer. *J Mol Biol* 433(1): 166685, 2021