

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

BAFF と自己免疫性疾患

松下 貴史*1, 佐藤 伸一*2

The role of BAFF in autoimmune diseases

Takashi MATSUSHITA*1 and Shinichi SATO*2

*1Department of Dermatology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, Japan

*2Department of Dermatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki, Japan

(Received August 11, 2005)

summary

B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF) is a tumor necrosis factor (TNF) superfamily member best known for its role in the survival and maturation of B cells. BAFF is a ligand for three TNF receptor superfamily members: B-cell maturation antigen (BCMA), transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI), and BAFF receptor (BAFF-R). Among them, BAFF-R plays the central role in the BAFF system, whereas TACI plays the inhibitory role. BAFF/BAFF receptors appear to span nearly all stages of B-lineage differentiation, ranging from the development, selection, and homeostasis of naive primary B cells to the maintenance of long-lived bone marrow plasma cells. Furthermore, excessive BAFF rescues self-reactive B cells from anergy, which may play a crucial role in the induction and development of autoimmunity. Mice overexpressing BAFF exhibit increased B cell numbers in spleen and lymph node and autoimmune phenotype similar to patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and Sjögren's syndrome. Furthermore, inhibition of BAFF by TACI-Ig and BAFFR-Ig has been successful in treating murine models of SLE and rheumatoid arthritis. In humans, previous reports have shown elevated serum BAFF levels in SLE, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, and systemic sclerosis patients. Thus, the dysregulation of BAFF/BAFF receptor system may contribute to induction and development of autoimmune diseases and become one of important therapeutic targets.

Key words—BAFF; B cell homeostasis; self-reactive B cells; rheumatic disease

抄 録

B細胞の生存・分化・抗体産生に重要な役割を果たすBAFF (B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family) はTNFファミリーに属する分子で単球、マクロファージ、樹状細胞の細胞膜上に発現され、可溶性として分泌される。BAFFの受容体にはBAFF-R (BAFF receptor), BCMA (B-cell maturation antigen) およびTACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor) の3種類が知られておりいずれもB細胞の広範な分化段階において発現がみられる。BAFFシグナルは主にBAFF-Rを介して伝えられ、TACIは抑制性のシグナルを伝達している。BAFFはB細胞上の受容体との結合により未熟B細胞の生存と分化、成熟B細胞の増殖、自己反応性B細胞の生存を制御する。BAFF過剰発現マウスでは全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) やSjögren症候群に類似した症状を呈する。さらにSLE自然発症モデルマウスや関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) モデルマウスであるコラーゲン誘導関節炎においてBAFFアンタゴニストの投与にて症状が改善することが明らかにされた。そしてSLEやRA, Sjögren症候群, 全身性強皮症の患者において血清BAFF濃度の上昇が報告されている。BAFFは末梢性B細胞の分化・生存に影響することから、BAFF/BAFF受容体の異常が末梢性トレランスの破綻を来し、リウマチ性疾患の発症に関与していると推測される。近年SLEやRAにおいてB細胞をターゲットした治療が脚光を浴びており、BAFFが有望な治療標的となることが期待されている。

I. はじめに

*1金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学, *2長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学

生体を維持するうえで、さまざまな細菌やウイルス

スなどの病原体を排除する免疫機構は非常に重要である。B細胞は液性免疫を司る高度に分化した免疫担当細胞であり、自己免疫現象を背景に有する関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) や全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) などのリウマチ性疾患では、自己反応性 B細胞が出現し自己抗体が産生される。しかし、これまで B細胞に比べて T細胞の研究が飛躍的に進歩したため、リウマチ性疾患においては T細胞による免疫反応・サイトカイン産生の異常に関心が集まっていた。

近年、B細胞は自己抗体産生細胞としてだけでなく、その抗原提示能や B細胞由来のサイトカイン産生、T-B細胞相互作用を介してリウマチ性疾患の病態形成に強く関与していることが明らかにされた。さらにリウマチ性疾患で抗 CD20 抗体などの B細胞をターゲットとした治療の有効性が相次いで報告され、成因・治療における B細胞の重要性が示された。1999年に BAFF が発見されて以来、B細胞の生存・分化、末梢トレランス破綻に BAFF が非常に重要であることが明らかにされた。本稿では BAFF について自己免疫性疾患を中心に最新の知見を概説する。

II. BAFF について

BAFF (B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family; CD257, BLyS, TALL-1, THANK, zTNF4, TNFSF13B) は単球・マクロファージ、樹状細胞、活性化 T細胞に発現される TNFスーパーファミリーに属する分子である¹⁻³。BAFF 遺伝子はヒトの場合、染色体 13q34 に、マウスでは第 8 番染色体に位置する^{1,2}。BAFF はマクロファージ、好中球、樹状細胞由来の IFN- α/γ や IL-10 により産生亢進される^{1,4,5}。一方、BAFF の抑制因子としては SOCS-1 (suppressor of cytokine signaling-1) が知られている⁶。ヒト BAFF は 285 アミノ酸からなる II 型膜貫通型タンパク質であり⁷⁻⁹、BAFF は細胞膜上にホモ 3 量体を形成し膜結合型として存在し、細胞外領域が furin 型プロテアーゼにより切断されることにより可溶性分子になる²。血清中には可溶性 BAFF として存在する。また、BAFF には通常のアミノ酸配列より 57 塩基対短い Δ BAFF (Δ BAFF) と呼ばれるスプライシング・アイソフォームが存在し、通常の BAFF とヘテロ 3 量体を形成し BAFF の生理活性や可溶化

を減弱させることが報告されている (図 1)¹⁰。

BAFF と 33% の高い相同性を有し TNF スーパーファミリーに属する APRIL (A proliferation-inducing ligand; CD256, TALL-2, TRDL-1, TNFSF13A) が知られており、B細胞の活性化誘導能を有する¹¹。APRIL 遺伝子はヒトの場合、染色体 17p13.1 に、マウスでは第 11 番染色体に位置する¹²。APRIL は単球・マクロファージ、樹状細胞、T細胞などの血球系細胞のみならず種々の癌細胞にもその発現が認められている^{11,13}。APRIL はゴルジ装置上でホモ 3 量体を形成し、furin 型プロテアーゼにより切断され、可溶性分子となったあと細胞外へ分泌される (図 1)¹³。BAFF と APRIL はさらに BAFF/APRIL ヘテロ 3 量体を形成し、BAFF 様の生物活性を有すると推測されている¹⁴。また TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis) と APRIL の融合タンパクである TWE-PRIL の存在も知られており、APRIL の膜結合型となっている可能性が示唆されている¹⁵。

III. BAFF 受容体について

TNF/TNF レセプターファミリーで一般的にみられる様に BAFF, APRIL はリガンドとレセプターが 1 対 1 対応ではない。TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor; CD267, TNFRSF13B) と BCMA (B-cell maturation antigen; CD269, TNFRSF17) は BAFF と APRIL 両者のレセプターであるが¹⁶、BAFF-R (BAFF receptor; CD268, BR3, TNFRSF13C) は BAFF とのみ特異的に結合する (図 1)¹⁷⁻²¹。これまで APRIL 特異的レセプターは不明であったが、最近 TNF レセプターファミリーではなく、プロテオグリカンと結合することが報告された^{22,23}。

BAFF-R は B細胞の広範な分化段階において発現がみられ、BAFF の主要な受容体と考えられている (図 2)^{20,24}。また TACI, BCMA も成熟 B細胞から形質細胞にわたり広範に発現しており、特に TACI は MZ (marginal zone) B細胞に、BCMA は形質細胞にそれぞれ発現増強を認める²⁴。また TACI と BAFF-R は T細胞にも発現していることが知られている。これら受容体に BAFF ないし APRIL が結合すると TRAF ファミリーが活性化される。その下流には MAPK ファミリーや NF- κ B など位置しており、BAFF-R のシグナルは IKK $\alpha\alpha$ /NF- κ B2 を、TACI と BCMA のシグナルは IKK $\alpha\beta\gamma$

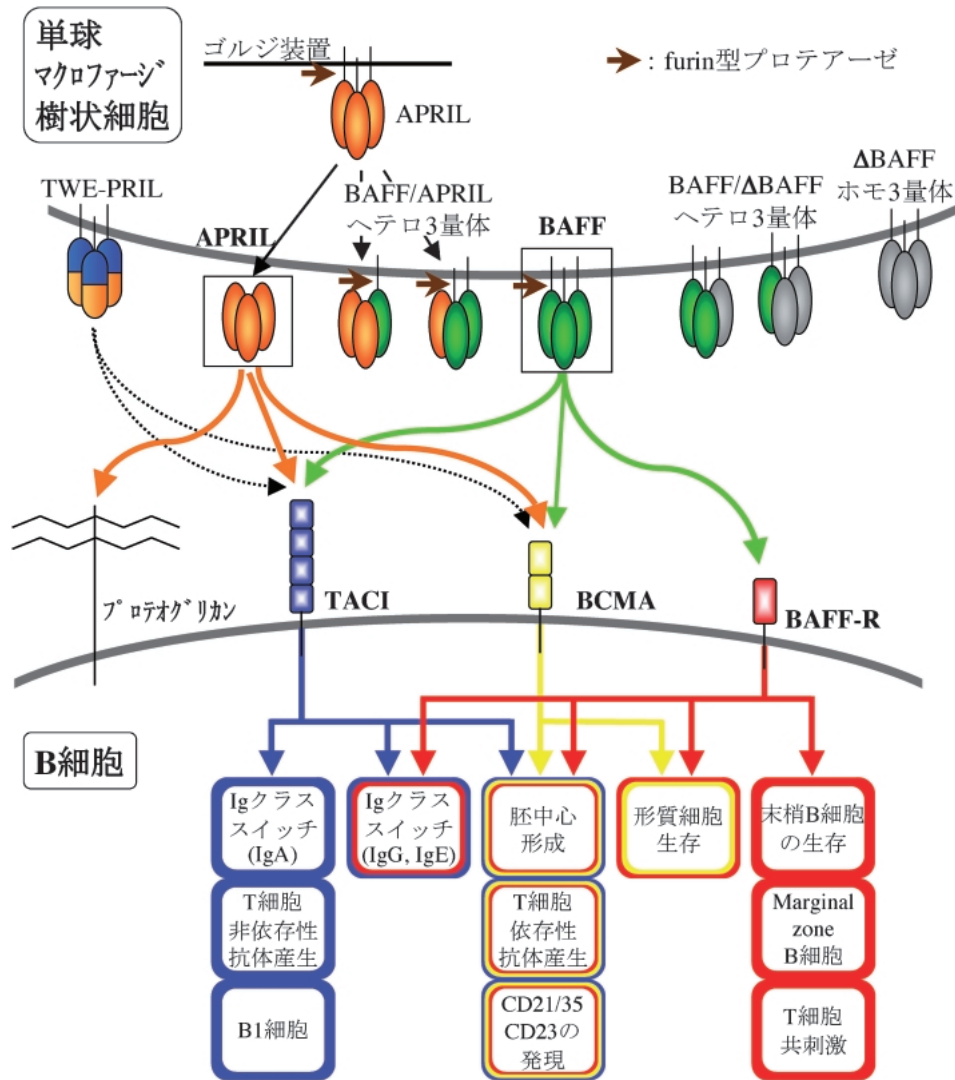


図1 BAFF/APRIL とその受容体および機能

BAFF は furin 型プロテアーゼに切断され BAFF-R, BCMA, TACI と結合する。APRIL は、まずゴルジ装置より furin 型プロテアーゼに切断され細胞質内から細胞外へ分泌され、BCMA, TACI, プロテオグリカンと結合する。ΔBAFF を含む 3 量体はプロテアーゼに抵抗性である。BAFF/APRIL とその受容体の機能を受容体別の色で囲んで表した (BAFF-R : 赤, BCMA : 黄, TACI : 青)。各受容体の機能は暫定的なもので矛盾する報告もある。

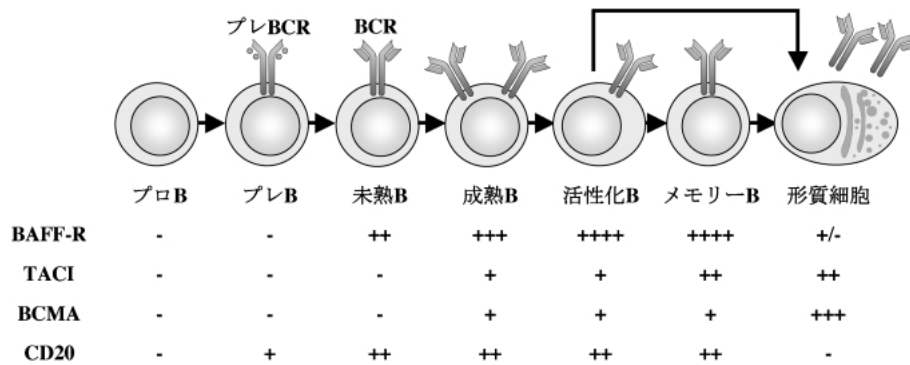


図2 B細胞におけるBAFF受容体とCD20の発現

B細胞は骨髄の造血幹細胞からプロB細胞, プレB細胞, 未熟B細胞, 成熟B細胞, 活性化B細胞, メモリーB細胞, 形質細胞へと分化・成熟する。各分化段階におけるBAFF受容体とCD20の発現形式を示す。

/NF- κ B1 を活性化していることが明らかにされている²⁵⁾.

IV. BAFF/BAFF 受容体の機能について

BAFF は T2 (transitional type 2) B 細胞以降の成熟 B 細胞から形質細胞までの分化・生存において重要な因子であり, CD21/35, CD23 などの補助受容体の発現増強, 免疫グロブリンのクラススイッチ, T 細胞非依存性・依存性抗体産生と B 細胞の液性免疫に深く関わっている.

1. B 細胞のホメオスタシスにおける BAFF の役割

BAFF シグナルはアポトーシスに拮抗的に働く Bcl-2 を誘導することにより B 細胞の強力な生存因子となる²⁶⁾. B 細胞は骨髄の造血幹細胞からプロ B 細胞, プレ B 細胞, 未熟 B 細胞, T1 (transitional type 1) B 細胞, T2 B 細胞, 成熟 B 細胞, 活性化 B 細胞, メモリー B 細胞, 形質細胞へと分化・成熟する. BAFF 欠損マウスでは T1 B 細胞で分化が停止し, 全 B 細胞数が減少することから, BAFF シグナルは特に T1 B 細胞から T2 B 細胞や MZ B 細胞への移行において重要であり, T2 B 細胞以降の B 細胞の分化・成熟は BAFF 依存性といわれている²⁷⁾. BAFF-R 欠損マウスの表現型は BAFF 欠損マウスと類似しており, BAFF の生存シグナルは主に BAFF-R により伝えられると考えられている^{20,28,29)}. 同様に BAFF-R 遺伝子に自然変異がみられる A/WySnJ マウスの表現型も BAFF 欠損マウスと類似している^{16,30)}. また最近マウスにおいて long-lived bone marrow plasma cells の生存には BAFF/APRIL の受容体である BCMA が必須であることが示された³¹⁾. 一方, BAFF は腹腔内 B1 細胞の生存には関与していないと考えられている.

2. B 細胞補助受容体, 胚中心における BAFF の役割

CD19 や CD21 などの補助受容体は B 細胞抗原受容体 (B cell antigen receptor ; BCR) のシグナル伝達の閾値を下げることににより B 細胞を活性化しやすくしており, これまでリウマチ性疾患における促進性/抑制性補助受容体の不均衡が B 細胞異常を来すことが報告されている^{32,33)}. BAFF シグナルはこの B 細胞補助受容体である CD21/35, CD23 の発現を増強することが明らかにされている^{34,35)}. また

BAFF と BCR の刺激により CD19 の発現およびチロシンリン酸化の増強がみられることが示された. そして BAFF シグナルにて BCR と CD19 の架橋による B 細胞の増殖増強作用が観察されること, 濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell ; FDC) に BAFF の発現がみられることより, BAFF は胚中心において FDC-B 細胞間相互作用により抗原特異的 B 細胞応答を誘導する可能性が示唆された³⁴⁾. 同様にマウスの系でも BAFF シグナルの障害にて FDC ネットワークの構築不全と高親和性抗体の産生低下が報告されている³⁶⁾.

3. 抗体産生, クラススイッチにおける BAFF の役割

免疫グロブリンのクラススイッチは, T 細胞が発現する CD40L の刺激による AID (activation-induced cytidine deaminase) の発現誘導を介して行われることが知られている. しかし近年, BAFF/APRIL は CD40 非依存的に B 細胞と樹状細胞の相互作用を介して AID 転写増強, そしてクラススイッチを誘導することが明らかにされた⁴⁾. 樹状細胞を刺激し BAFF/APRIL を発現させて B 細胞と共培養すると IL-10 や TGF- β 存在下では IgG1, IgG2, IgG3 および IgA へのクラススイッチを誘導し, さらに IL-4 存在下では IgE へのクラススイッチを誘導する⁴⁾. また BAFF や APRIL は B1 細胞や MZ B 細胞による T 細胞非依存性抗体産生に関与していることが示されている³⁷⁾.

4. T 細胞共刺激における BAFF の役割

B 細胞における BAFF の様々な機能が明らかにされる一方で, BAFF は T 細胞の反応をも制御していることがわかってきた. BAFF-R は活性化 T 細胞にも発現し, Bcl-2 の発現増強を介して T 細胞の生存因子として機能している可能性が示されており³⁸⁾, また BAFF の共刺激にて T 細胞の活性化が観察される. T 細胞が主要な役割を果たすマウス心移植モデルにおいて BAFF シグナルを阻害することにより臓器拒絶反応を減弱させることが報告されている³⁹⁾. また BAFF 過剰発現マウスでは T 細胞による遅延型過敏反応の増強も観察されている⁴⁰⁾.

5. BAFF と自己免疫性疾患との関連

BAFF およびその受容体の遺伝子改変マウスを用いた実験により BAFF と自己免疫性疾患との関連

が示されている¹⁶⁾。BAFF 過剰発現マウスでは末梢 B 細胞数の増加, T2 B 細胞・MZ B 細胞の増加による脾腫大, T 細胞非依存性・依存性抗体産生の増強を認め, SLE でみられる様な高 γ グロブリン血症, 抗二本鎖 DNA 抗体や免疫複合体の産生, 腎臓に免疫グロブリンの沈着, そして蛋白尿が出現する^{26,41,42)}。また TAC1 欠損マウスでも全 B 細胞数の増加, 脾腫大, リンパ腫がみられ SLE 様の症状も観察される。この結果の解釈として, TAC1 は抑制性のシグナルを伝達すると考えられている⁴³⁾。さらに BAFF アンタゴニストの投与にて SLE 自然発症モデルマウスや RA モデルマウスであるコラーゲン誘導関節炎の症状が改善することより, リウマチ性疾患において BAFF の機能異常が重要な役割を果たしていると考えられている。

V. BAFF と疾患との関わり

1. リウマチ性疾患における BAFF の異常

自己抗原を認識する自己反応性 B 細胞は本来生体より除去される。しかし過剰な BAFF が存在する場合, 強い生存シグナルが働き自己反応性 B 細胞は生き残り^{16,44,45)}, 末梢トランスの破綻を来し B 細胞の異常活性化, 自己抗体産生を介し自己免疫性疾患が発症すると考えられている (図 3)。

1) SLE

SLE は B 細胞の異常活性化, 抗 DNA 抗体などの自己抗体産生を認める自己免疫性疾患である。この SLE 患者では血清 BAFF 濃度の上昇が認められ, 抗二本鎖 DNA 抗体との相関関係が認められる^{46,47)}。一方, Stohl らによる 68 人の SLE 患者の経時的解析では, 約 25% で血清 BAFF 濃度の恒常的上昇, 約 25% に断続的上昇を認めるものの, 血清 BAFF 濃度と SLE の活動性は相関しなかった⁴⁸⁾。一方 APRIL は SLE 患者において抗二本鎖 DNA 抗体や SLE の活動性と逆相関するとの報告がある⁴⁹⁾。SLE 自然発症モデルマウスである (NZBxNZW) F1 マウスや MRL-lpr/lpr マウスでも SLE 様症状の発症に伴い血清 BAFF 濃度の上昇が認められている⁴¹⁾。さらに BAFF アンタゴニストの投与にて, これらマウスの SLE 様の症状が改善することが知られている^{25,41)}。

2) Sjögren 症候群

Sjögren 症候群でも B 細胞の異常活性化を認め抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体などの自己抗体産生を認める。Sjögren 症候群における B 細胞の異常活性化

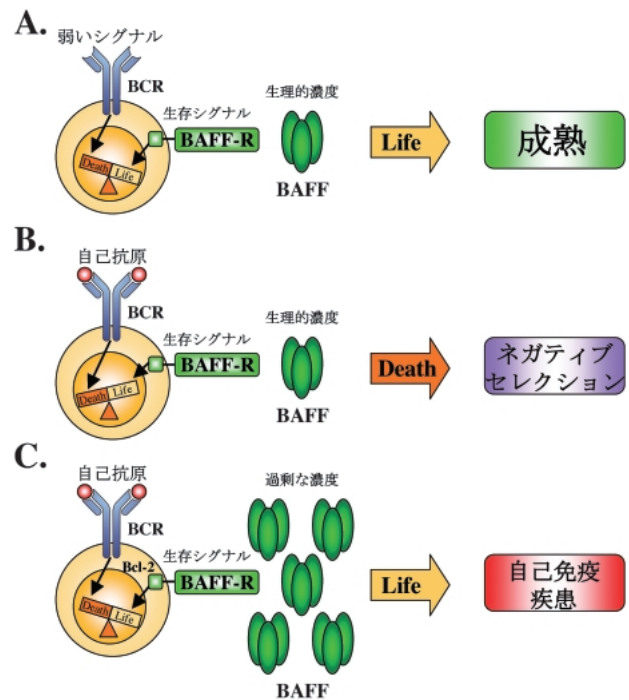


図3 末梢トランス破綻における BAFF の役割

A) BCR から弱いシグナルを受け生理的 BAFF 濃度である場合, B 細胞は生存, 成熟する. B) 自己抗原を認識し BCR から強い Death シグナルを受け生理的 BAFF 濃度である場合, B 細胞はネガティブセレクションを受ける. C) 自己抗原を認識し BCR から強い Death シグナルを受けても過剰な BAFF 濃度である場合, その生存シグナルで自己反応性 B 細胞は生き残り自己免疫性疾患の発症に繋がる. (文献 16) より引用改変)

は, 時に高 γ グロブリン血症性紫斑を発症したり, B 細胞リンパ腫に発展することが知られている。BAFF 過剰発現マウスでは加齢とともに Sjögren 症候群に類似した症状を認めることが観察されている^{26,47)}。実際に Sjögren 症候群患者では血清 BAFF 濃度は上昇しており^{50,51)}, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, リウマトイド因子 (rheumatoid factor ; RF), IgG 濃度との相関を認める⁵¹⁾。さらに Sjögren 症候群患者の唾液腺組織において BAFF の過剰発現が見られる⁵⁰⁾。最近の報告では Sjögren 症候群患者の唾液腺組織中の BAFF 濃度が, 歯周炎の程度と相関することが示され, 唾液腺局所での BAFF が歯周炎の形成に関与している可能性が示唆された⁵²⁾。

3) 関節リウマチ (RA)

RA でも SLE や Sjögren 症候群のように B 細胞の異常活性化と RF や抗環状シトルリン化ペプチド抗体などの自己抗体産生を認める。RA 患者の血清 BAFF 濃度は上昇しており, RF と相関関係を認める^{46,47)}。さらに RA 患者関節液中の BAFF 濃度は血清 BAFF 濃度よりも高濃度であり, 局所的な

BAFF の産生が RA の関節炎の形成に関与していることが示唆された⁴⁶⁾。さらに RA モデルマウスであるコラーゲン誘導関節炎で BAFF アンタゴニストの投与により関節炎の症状を改善させることが明らかにされた⁵³⁾。

4) 全身性強皮症 (systemic sclerosis ; SSc)

SSc やそのモデルマウスである tight-skin マウスでも、B 細胞の異常活性化と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を認める^{54~56)}。SSc 患者の血清 BAFF 濃度は上昇しており、皮膚硬化の指標である modified Rodnan total skin thickness score との相関を認めた (図 4, 5)⁵⁵⁾。また血清 BAFF 濃度の経時的解析を行うと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 SSc において活動性を反映する指標となるとともに治療標的となりうることを示唆された (図 6)⁵⁵⁾。

2. 多発性硬化症における BAFF の異常

脳組織、脳脊髄液中に BAFF が検出され、脳の星状細胞が BAFF を産生していることが最近明らかになった⁵⁷⁾。さらに多発性硬化症の脳病変におい

て BAFF の発現上昇が認められており⁵⁷⁾、同様に多発性硬化症のモデルマウスである experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) の脳脊髄組織においても BAFF の発現上昇が報告されている⁵⁸⁾。未発表のデータではあるが、Th1 自己免疫性疾患モデルである EAE において BAFF アンタゴニストの投与で EAE が軽症化すると報告があり興味深い⁵⁹⁾。

3. 原発性免疫不全症における BAFF/BAFF 受容体の異常

分類不能型免疫不全症 (Common variable immunodeficiency ; CVID) は低 IgG, 低 IgA, 低 IgM 血症を呈し液性免疫不全を主とする先天性疾患である。BAFF は TACI, BAFF-R を介して、APRIL は TACI を介してクラススイッチを誘導することが知られている⁶⁰⁾。最近の報告では CVID の一部の症例では TACI をコードする遺伝子である *TNFRSF13B* に変異があることが発見され、この遺伝子がホモ接合性に変異を持つと TACI の構造変化をきたしリガンドが結合出来ないためにクラススイッチが障害され液性免疫不全を発症することが示された⁶¹⁾。

4. B 細胞腫瘍化と BAFF

これまで、非ホジキンリンパ腫、B 細胞性慢性リンパ性白血病や多発性骨髄腫の患者血清中での BAFF 濃度の上昇が報告されている⁴⁰⁾。これら腫瘍細胞は BAFF 受容体を発現しており BAFF や APRIL のシグナルによりアポトーシスを回避して

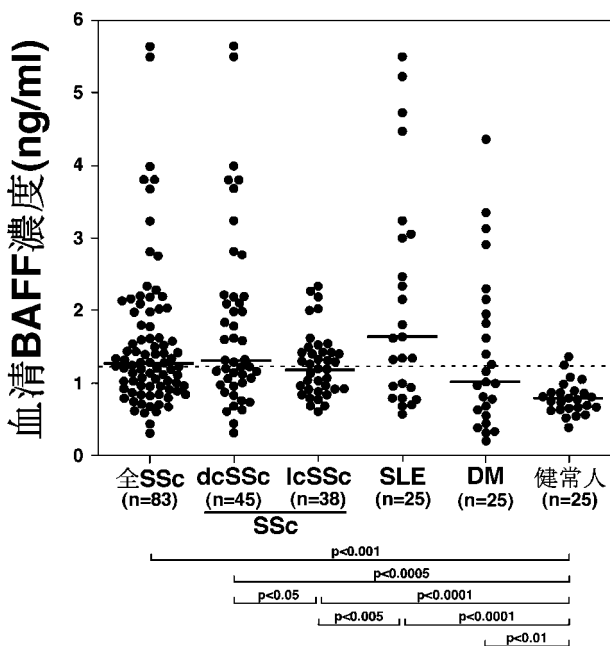


図4 SSc 患者血清中の BAFF 濃度

Diffuse cutaneous SSc (dcSSc), limited cutaneous SSc (lcSSc), SLE, 皮膚筋炎 (dermatomyositis ; DM) および健常人の血清中 BAFF 濃度を ELISA にて測定した。太線は各々の平均値を、点線は健常人の平均値 + 2SD に設定したカットオフ値を示す。(文献 55) より引用改変)

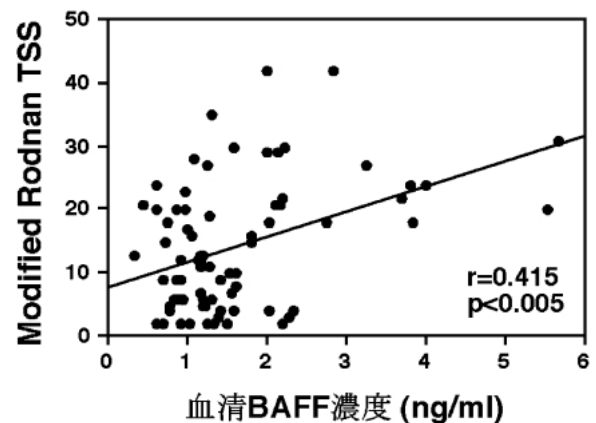


図5 SSc 患者の血清 BAFF 濃度と皮膚硬化との相関。皮膚硬化を体表の 17 カ所で 3 段階評価した modified Rodnan total skin thickness score (modified Rodnan TSS) を縦軸に、SSc 患者の血清 BAFF 濃度を横軸に示した。(文献 55) より引用改変)

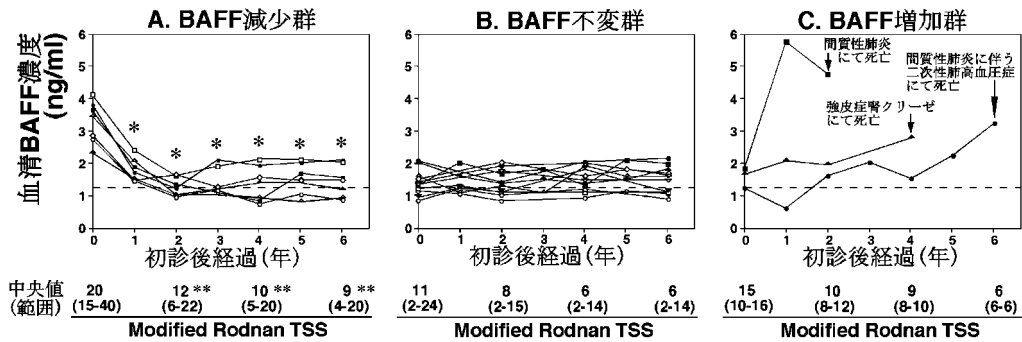


図6 SSc患者の血清BAFF濃度の経時的変化

上段にSSc患者の血清BAFF濃度を、下段にmodified Rodnan TSSの経時的変化を示した。A) BAFF減少群：血清BAFF濃度が初診時より50%以上減少。B) BAFF不変群：初診時と比べ血清BAFF濃度が50%以内の変化。C) BAFF増加群：血清BAFF濃度が初診時より50%以上増加。点線は健康人の平均値+2SDに設定したカットオフ値を示す。*：P<0.005 (vs. 初診時)。**：P<0.05 (vs. 初診時)。(文献55)より引用改変)

いることが知られており、腫瘍細胞自らが auto-crine にBAFFやAPRILを産生することも観察されている。またBAFFやAPRILのシグナルを阻害することにより腫瘍細胞にアポトーシスを誘導することも報告されており治療ターゲットとしても注目される⁴⁰⁾。

VI. 治療ターゲットとしてのBAFF

近年SLEやRAで抗CD20抗体(Rituximab)療法が予想以上の効果を挙げており、B細胞をターゲットした治療法が脚光を浴びている。BAFFに関しても、SLE自然発症モデルマウスやコラーゲン誘導関節炎でBAFFアンタゴニストの投与により症状を改善させることが明らかにされた^{25,41,53)}。ヒトでもすでに抗BAFF抗体(Belimumab)が第I相臨床試験が行われ、末梢血B細胞数の減少および安全性が確認され^{62,63)}、第II相臨床試験が進行中である。またBAFFの受容体であるTACIの細胞外ドメインを遺伝子組換え技術を用いてIgG1のFc部分に結合させ、BAFFのおとりレセプター(decoy receptor)としてBAFFを阻害するTACI-Igも臨床試験が開始されている。RituximabとBAFFアンタゴニストの効果は、B細胞におけるCD20とBAFF受容体の発現形式により若干異なる(図2)。CD20はプレB細胞から活性化/メモリーB細胞まで幅広く発現しているが形質細胞になると消失するためRituximabは形質細胞に対する影響はない。一方、BAFFの受容体(特にBCMA)は形質細胞にも発現しているため形質細胞に対する効果も期待できると考えられている⁶⁴⁾。

VII. おわりに

近年、リウマチ性疾患において治療ターゲットとしてのB細胞に脚光が集まっている。BAFFは末梢B細胞・形質細胞の生存、自己反応性B細胞の生存、抗体産生、免疫グロブリンのクラススイッチといった液性免疫における様々な機能を担っている。BAFF/BAFF受容体のシステム破綻が自己免疫性疾患を誘導していることが示されており、今後BAFFをターゲットとした分子標的薬が自己免疫性疾患の新規治療薬となることが期待される。

文 献

- 1) Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al.: BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science* **285**: 260-263, 1999.
- 2) Schneider P, MacKay F, Steiner V, et al.: BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med* **189**: 1747-1756, 1999.
- 3) Shu HB, Hu WH, Johnson H: TALL-1 is a novel member of the TNF family that is down-regulated by mitogens. *J Leukoc Biol* **65**: 680-683, 1999.
- 4) Litinskiy MB, Nardelli B, Hilbert DM, et al.: DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLYS and APRIL. *Nat Immunol* **3**: 822-829, 2002.
- 5) Nardelli B, Belvedere O, Roschke V, et al.: Synthesis and release of B-lymphocyte stimulator from myeloid cells. *Blood* **97**: 198-204, 2001.
- 6) Hanada T, Yoshida H, Kato S, et al.: Suppressor of cytokine signaling-1 is essential for sup-

- pressing dendritic cell activation and systemic autoimmunity. *Immunity* **19** : 437–450, 2003.
- 7) Oren DA, Li Y, Volovik Y, et al.: Structural basis of BLYS receptor recognition. *Nat Struct Biol* **9** : 288–292, 2002.
 - 8) Karpusas M, Cachero TG, Qian F, et al.: Crystal structure of extracellular human BAFF, a TNF family member that stimulates B lymphocytes. *J Mol Biol* **315** : 1145–1154, 2002.
 - 9) Liu Y, Xu L, Opalka N, et al.: Crystal structure of sTALL-1 reveals a virus-like assembly of TNF family ligands. *Cell* **108** : 383–394, 2002.
 - 10) Gavin AL, Ait-Azzouzene D, Ware CF, et al.: DeltaBAFF, an alternate splice isoform that regulates receptor binding and biopresentation of the B cell survival cytokine, BAFF. *J Biol Chem* **278** : 38220–38228, 2003.
 - 11) Hahne M, Kataoka T, Schroter M, et al.: APRIL, a new ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates tumor cell growth. *J Exp Med* **188** : 1185–1190, 1998.
 - 12) Kelly K, Manos E, Jensen G, et al.: APRIL/TRDL-1, a tumor necrosis factor-like ligand, stimulates cell death. *Cancer Res* **60** : 1021–1027, 2000.
 - 13) Lopez-Fraga M, Fernandez R, Albar JP, et al.: Biologically active APRIL is secreted following intracellular processing in the Golgi apparatus by furin convertase. *EMBO Rep* **2** : 945–951, 2001.
 - 14) Roschke V, Sosnovtseva S, Ward CD, et al.: BLYS and APRIL form biologically active heterotrimers that are expressed in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *J Immunol* **169** : 4314–4321, 2002.
 - 15) Pradet-Balade B, Medema JP, Lopez-Fraga M, et al.: An endogenous hybrid mRNA encodes TWE-PRIL, a functional cell surface TWEAK-APRIL fusion protein. *Embo J* **21** : 5711–5720, 2002.
 - 16) Mackay F, Browning JL: BAFF : a fundamental survival factor for B cells. *Nat Rev Immunol* **2** : 465–475, 2002.
 - 17) Hymowitz SG, Patel DR, Wallweber HJ, et al.: Structures of APRIL-receptor complexes : like BCMA, TACI employs only a single cysteine-rich domain for high affinity ligand binding. *J Biol Chem* **280** : 7218–7227, 2005.
 - 18) Patel DR, Wallweber HJ, Yin J, et al.: Engineering an APRIL-specific B cell maturation antigen. *J Biol Chem* **279** : 16727–16735, 2004.
 - 19) Pelletier M, Thompson JS, Qian F, et al.: Comparison of soluble decoy IgG fusion proteins of BAFF-R and BCMA as antagonists for BAFF. *J Biol Chem* **278** : 33127–33133, 2003.
 - 20) Thompson JS, Bixler SA, Qian F, et al.: BAFF-R, a newly identified TNF receptor that specifically interacts with BAFF. *Science* **293** : 2108–2111, 2001.
 - 21) Yan M, Brady JR, Chan B, et al.: Identification of a novel receptor for B lymphocyte stimulator that is mutated in a mouse strain with severe B cell deficiency. *Curr Biol* **11** : 1547–1552, 2001.
 - 22) Ingold K, Zumsteg A, Tardivel A, et al.: Identification of proteoglycans as the APRIL-specific binding partners. *J Exp Med* **201** : 1375–1383, 2005.
 - 23) Schneider P: The role of APRIL and BAFF in lymphocyte activation. *Curr Opin Immunol* **17** : 282–289, 2005.
 - 24) Jelinek DF, Darce JR. Human B lymphocyte malignancies : exploitation of BLYS and APRIL and their receptors. *Curr Dir Autoimmun* **8** : 266–288, 2005.
 - 25) Kayagaki N, Yan M, Seshasayee D, et al.: BAFF/BLYS receptor 3 binds the B cell survival factor BAFF ligand through a discrete surface loop and promotes processing of NF-kappaB2. *Immunity* **17** : 515–524, 2002.
 - 26) Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al.: Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med* **190** : 1697–1710, 1999.
 - 27) Tardivel A, Tinel A, Lens S, et al.: The anti-apoptotic factor Bcl-2 can functionally substitute for the B cell survival but not for the marginal zone B cell differentiation activity of BAFF. *Eur J Immunol* **34** : 509–518, 2004.
 - 28) Shulga-Morskaya S, Dobles M, Walsh ME, et al.: B cell-activating factor belonging to the TNF family acts through separate receptors to support B cell survival and T cell-independent antibody formation. *J Immunol* **173** : 2331–2341, 2004.
 - 29) Sasaki Y, Casola S, Kutok JL, et al.: TNF family member B cell-activating factor (BAFF) receptor-dependent and -independent roles for BAFF in B cell physiology. *J Immunol* **173** : 2245–2252, 2004.
 - 30) Amanna IJ, Dingwall JP, Hayes CE: Enforced bcl-xL gene expression restored splenic B lymphocyte development in BAFF-R mutant mice.

- J Immunol* **170** : 4593–4600, 2003.
- 31) O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, et al.: BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. *J Exp Med* **199** : 91–98, 2004.
 - 32) Tsokos GC, Fleming SD: Autoimmunity, complement activation, tissue injury and reciprocal effects. *Curr Dir Autoimmun* **7** : 149–164, 2004.
 - 33) Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, et al.: Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol* **165** : 6635–6643, 2000.
 - 34) Hase H, Kanno Y, Kojima M, et al.: BAFF/BLyS can potentiate B-cell selection with the B-cell coreceptor complex. *Blood* **103** : 2257–2265, 2004.
 - 35) Gorelik L, Cutler AH, Thill G, et al.: Cutting edge : BAFF regulates CD21/35 and CD23 expression independent of its B cell survival function. *J Immunol* **172** : 762–766, 2004.
 - 36) Vora KA, Wang LC, Rao SP, et al.: Cutting edge : germinal centers formed in the absence of B cell-activating factor belonging to the TNF family exhibit impaired maturation and function. *J Immunol* **171** : 547–551, 2003.
 - 37) Balazs M, Martin F, Zhou T, et al.: Blood dendritic cells interact with splenic marginal zone B cells to initiate T-independent immune responses. *Immunity* **17** : 341–352, 2002.
 - 38) Do RK, Hatada E, Lee H, et al.: Attenuation of apoptosis underlies B lymphocyte stimulator enhancement of humoral immune response. *J Exp Med* **192** : 953–964, 2000.
 - 39) Ye Q, Wang L, Wells AD, et al.: BAFF binding to T cell-expressed BAFF-R costimulates T cell proliferation and alloresponses. *Eur J Immunol* **34** : 2750–2759, 2004.
 - 40) Ng LG, Mackay CR, Mackay F: The BAFF/APRIL system : life beyond B lymphocytes. *Mol Immunol* **42** : 763–772, 2005.
 - 41) Gross JA, Johnston J, Mudri S, et al.: TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature* **404** : 995–999, 2000.
 - 42) Khare SD, Sarosi I, Xia XZ, et al.: Severe B cell hyperplasia and autoimmune disease in TALL-1 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97** : 3370–3375, 2000.
 - 43) Yan M, Wang H, Chan B, et al.: Activation and accumulation of B cells in TACI-deficient mice. *Nat Immunol* **2** : 638–643, 2001.
 - 44) Lesley R, Xu Y, Kalled SL, et al.: Reduced competitiveness of autoantigen-engaged B cells due to increased dependence on BAFF. *Immunity* **20** : 441–453, 2004.
 - 45) Thien M, Phan TG, Gardam S, et al.: Excess BAFF rescues self-reactive B cells from peripheral deletion and allows them to enter forbidden follicular and marginal zone niches. *Immunity* **20** : 785–798, 2004.
 - 46) Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, et al.: Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* **44** : 1313–1319, 2001.
 - 47) Zhang J, Roschke V, Baker KP, et al.: Cutting edge : a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* **166** : 6–10, 2001.
 - 48) Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al.: B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus : longitudinal observations. *Arthritis Rheum* **48** : 3475–3486, 2003.
 - 49) Stohl W, Metyas S, Tan SM, et al.: Inverse association between circulating APRIL levels and serological and clinical disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* **63** : 1096–1103, 2004.
 - 50) Groom J, Kalled SL, Cutler AH, et al.: Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* **109** : 59–68, 2002.
 - 51) Mariette X, Roux S, Zhang J, et al.: The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* **62** : 168–171, 2003.
 - 52) Pers JO, d'Arbonne F, Devauchelle-Pensec V, et al.: Is periodontal disease mediated by salivary baf in sjogren's syndrome? *Arthritis Rheum* **52** : 2411–2414, 2005.
 - 53) Wang H, Marsters SA, Baker T, et al.: TACI-ligand interactions are required for T cell activation and collagen-induced arthritis in mice. *Nat Immunol* **2** : 632–637, 2001.
 - 54) Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, et al.: Altered B lymphocyte function induces systemic autoimmunity in systemic sclerosis. *Mol Immunol* **41** : 1123–1133, 2004.
 - 55) Matsushita T, Hasegawa M, Yanaba K, et al.: Elevated Serum BAFF Levels in Patients with Systemic Sclerosis (SSc) : Enhanced BAFF Sig-

- naling in SSc B Lymphocytes. *Arthritis Rheum* : in press.
- 56) 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.
- 57) Krumbholz M, Theil D, Derfuss T, et al.: BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma. *J Exp Med* **201** : 195–200, 2005.
- 58) Magliozzi R, Columba-Cabezas S, Serafini B, et al.: Intracerebral expression of CXCL13 and BAFF is accompanied by formation of lymphoid follicle-like structures in the meninges of mice with relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* **148** : 11–23, 2004.
- 59) Kalled SL: The role of BAFF in immune function and implications for autoimmunity. *Immunol Rev* **204** : 43–54, 2005.
- 60) Castigli E, Wilson SA, Scott S, et al.: TACI and BAFF-R mediate isotype switching in B cells. *J Exp Med* **201** : 35–39, 2005.
- 61) Salzer U, Chapel HM, Webster AD, et al.: Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* **37** : 820–828, 2005.
- 62) Baker KP, Edwards BM, Main SH, et al.: Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum* **48** : 3253–3265, 2003.
- 63) Furie R, Stohl W, Ginzler E, et al.: Safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic results of a phase 1 single and double dose-escalation study of LymphoStat-B (human monoclonal antibody to BLyS) in SLE patients. *Arthritis Rheum* **48** (Suppl.) : S377, 2003.
- 64) Stohl W: BlySfulness does not equal blissfulness in systemic lupus erythematosus: a therapeutic role for BLyS antagonists. *Curr Dir Autoimmun* **8** : 289–304, 2005.