B細胞シグナル伝達と自己免疫疾患

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤本, 学 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7646

金沢大学十全医学会雑誌　第114巻　第4号　132－136（2005）

【総　説】

B細胞シグナル伝達と自己免疫疾患

B cell signal transduction and autoimmune diseases

金沢大学大学院医学系研究科血管新生・結合組織代謝学

藤　本　　学

1．はじめに

自己免疫疾患は，自己反応性T細胞の臓器浸潤や自己抗体の出現を特徴とし，中枢および末梢で精密に制御されている免疫寛容の破綻により発症を来すと想定されている．このような機序において，リンパ球の活性化・アポトーシスなどを制御するシグナル伝達分子ないしシグナル伝達系の異常が関与していることが推測されている．本稿では，近年自己免疫においてその病態形成における意義が改めてクローズアップされているBリンパ球について，シグナル伝達を中心に自己免疫に至る分子メカニズムを概説したい．

2．B細胞による自己抗体産生と自己免疫疾患

B細胞は生体の免疫システムにおいて液性免疫の担い手であり，病原体の感染に際して抗体を産生し，形質細胞に分化する．生体が出会う病原微生物は極めて多様で，生体は多様な外来抗原に対応するために莫大なレパトアをもつB細胞集団を持ち続ける必要がある．個々のB細胞は遺伝子再構成によって抗原特異性を獲得するが，多様なB細胞集団には必然的に自己反応性のものが生じ，自己反応性B細胞は低レベルで生理的に存在する．しかしながら，正常な生体では自己傷害性を起こさないはずの自己反応性B細胞の制御の破綻が自己免疫の一端を担っている．

B細胞の自己免疫への関与として，もっともよくそして古くから知られている機序は，自己抗体の産生である．自己抗体による自己免疫病態形成機序には，免疫複合体を形成し組織に沈着する場合（全身性エリテマトーデス（SLE）における抗DNA抗体など），標的細胞に結合し溶解・貪食を起こす場合（自己免疫性溶血性貧血における抗赤血球抗体など），さらに他の受容体に対する自己抗体がアゴニストやアンタゴニストとして本来のリガンドの生理的な働きを破綻させる場合（甲状腺機能亢進症における受容体刺激・抑制性の抗TSH受容体抗体，重症筋無力症における抗アセチルコリン受容体抗体など）がある．このような病態形成の機序が明らかな自己抗体に対して，古典的膠原病に代表される全身性自己免疫疾患における抗核抗体や抗細胞質抗体はそれ自体の病態形成における意味がいまだ明らかではないものが多く，B細胞の自己抗体を介しての関与のメカニズムはいまだ明らかではない．

3．全身性自己免疫疾患モデルにおけるB細胞の役割

このように，全身性自己免疫疾患におけるB細胞の病因的意義は必ずしも明確ではなかったが，近年，疾患モデル動物を用いて膠原病の病態形成に果たすB細胞の役割が明らかにされてきた(1)．

ShlomchikらはSLEの動物モデルであるMRL/lprマウスにおいてB細胞そのものは病態形成には必要だが，抗体の存在は必ずしも必要とされないことを示した(2,3)．B細胞欠損MRL/lprマウスでは免疫複合体沈着を欠くだけでなく，T細胞の活性化も認められず，腎への細胞浸潤や血管炎も消失したが，B細胞から抗体が分泌されないMRL/lprマウスではT細胞の活性化が認められた．すなわち，B細胞は抗原提示細胞としてT細胞の活性化を通じて自己免疫症状の発症に寄与していると考えられる．

一方，Mathisらは自然発症関節炎の動物モデルであるK/BxNマウスにおける発症機序を検討し，B細胞からの抗体産生が必須であることを示した(4)．K/BxNマウスにおいてT細胞は関節炎の発症の開始には必須であったが，その後の病態形成は特異的B細胞からの免疫グロブリンに完全に依存していた．この自己抗原は以前より関節リウマチで知られているII型コラーゲンではなく，解糖系酵素であるgulucose-6-phosphate isomeraseと同定された(5)．興味深いことにこの抗GPI抗体はヒトのRA患者においても検出され，動物モデルのみならず実際にヒトの関節リウマチの病態形成に重要な役割をもっている可能性が示唆される．

強皮症モデルであるTight-skin (Tsk)マウスにおいてもB細胞の関与が示唆されている(6,7)．Tskマウスは突然変異により生じた系統で，弾性線維の構成成分であるフィブリリン1遺伝子の一部に重複があり，皮膚の著明な硬化を呈し，強皮症に特異的に出現する抗トポイソメラーゼI抗体をもつことなどから，強皮症の動物モデルとして知られている．CD19を欠損させたTskマウスでは抗トポイソメラーゼI抗体完全に陰性化し，皮膚硬化も著しく改善した．CD19の欠損は自己抗体産生をはじめとするTskマウスのB細胞異常を軽減し，IL-6などのサイトカインを介して皮膚硬化の改善をきたした可能性が考えられる．全身性強皮症患者末梢血のB細胞ではCD19の発現量が増加しているため，ヒトでもこのCD19/CD22による制御系が病態へ関与している可能性も考えられる．

このようにB細胞は抗原提示やサイトカインの産生などを通じて従来想定されていた以上に自己免疫疾患の発症や病態に関与していることが再認識されつつある(8)．同時に，臨床的には抗CD20抗体によるB細胞除去療法がリウマチやSLEをはじめとする自己免疫疾患にも有効であることが近年脚光を浴びている．

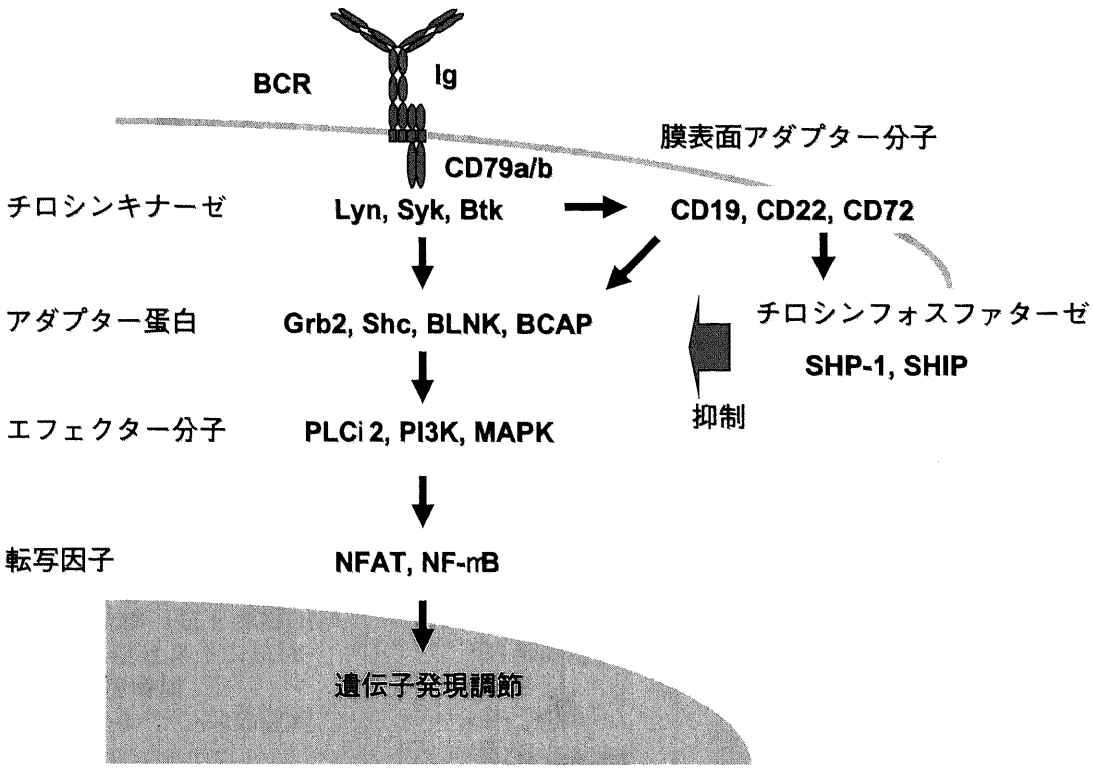

図1　B細胞抗原受容体シグナル伝達の概略
B細胞抗原受容体シグナル伝達のカスケードはチロシンキナーゼ，アダプター蛋白，エフェクター分子，転写因子の各層に大きく分類できる．さらに膜表面分子も受容体としてシグナルを伝達する一方，アダプター蛋白として働く．また，チロシンフォスファターゼは脱リン酸化により主として活性化の抑制に作用する．

4．B細胞抗原受容体からのシグナル伝達

成熟B細胞表面には免疫グロブリンが発現し，CD79a (Ig α)，CD79b (Ig β) と会合して抗原受容体 (B cell antigen receptor: BCR) 複合体を形成している．免疫グロブリンはB細胞表面に発現されているときには膜受容体センサーとしてB細胞の活性化やBCRレパトアを制御し，分泌されると「抗体」として抗原に結合するとともに，Fc受容体などを介して抗体分子に結合する他の細胞の機能を調節する作用を示すわけである．成熟B細胞が抗原刺激を受けて適切に活性化するためには，抗原 (第1シグナル) に加えて共刺激分子などからの第2シグナルが必要であると考えられている．第2シグナルの意味するものは，抗原に対する応答性が他の受容体によってリンパ球を取り巻く微少環境をセンサーした結果決定されるということであり，BCRからのシグナルにall or noneに反応するのではなく，様々な外的因子により質的・量的に多様に反応しうるということである．第2シグナルを誘導するものとして，活性化T細胞上のCD40L，補体，菌体成分，サイトカインなどが挙げられる．CD40Lはアポトーシスを抑制するCD40シグナル経路，補体はB細胞活性化を増強・遷延させるCD19/CD21シグナル経路，菌体成分はToll-like 受容体シグナル経路を誘導する．生体内ではこのような複数の第2シグナルが協調して正常な免疫応答を司っていると考えられる．このような機構は自己抗原に対する免疫応答を防ぐ上で非常に重要であり，逆にこれらのシグナル伝達経路に異常があれば，制御を逃れて自己反応性B細胞の活性化が起こる可能性がある．

BCR複合体で，免疫グロブリンは抗原を認識するサブユニットとして，CD79a/bは細胞内へのシグナルの伝達を担うサブユニットとしてはたらく．CD79a/bにはimmunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM)とよばれるアミノ酸配列のモチーフが存在し，このITAMのチロシンリン酸化がBCRシグナルの起点となる．ITAMは2つのチロシンを含む約17アミノ酸の配列で，BCRのほかT細胞抗原受容体や高親和性Fc ε RI受容体などに共通して存在する．BCRが抗原刺激を受けると，CD79のITAMが速やかにチロシンリン酸化される．CD79のリン酸化は主としてLynをはじめとするSrc-familyチロシンキナーゼによるが，一部はZAP70/Syk familyチロシンキナーゼに属するSykにも担われている．CD79のITAMがリン酸化されるとSykがSH2ドメインを介して結合し，Sykの活性化が起きる．Sykの活性化に続いて，B細胞に発現する非受容体型チロシンキナーゼの重要なメンバーであるTEC-familyのBtkの活性化も誘導される．これらのチロシンキナーゼは細胞表面や細胞内の種々のシグナル伝達分子をリン酸化し，細胞内シグナル伝達を開始する．これら下流に存在する分子として，細胞表面分子としてCD19，CD22，CD72など，細胞内分子としてBLNK，BCAP，Grb2，Shcなどのアダプター蛋白やPI3キナーゼ，PLCγ2，MAPキナーゼなどがあり，これらの分子の活性化によりシグナルが伝達される (図1)．

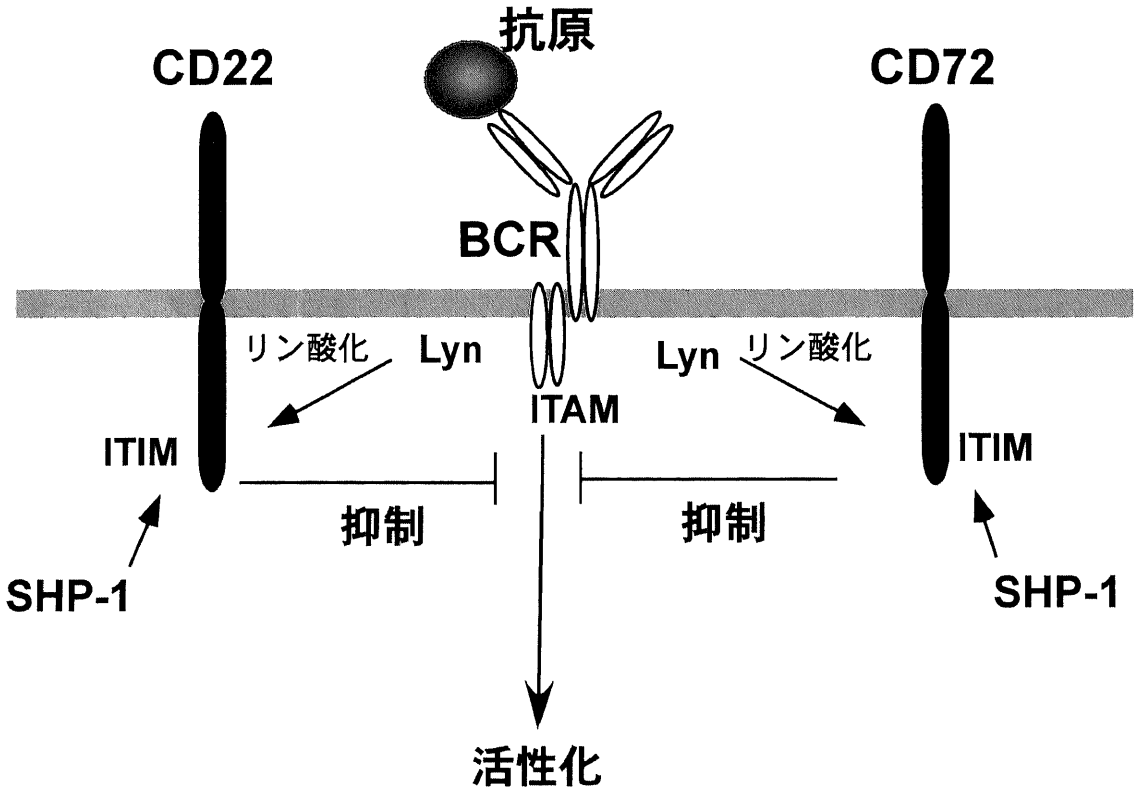

図2　CD22，CD72によるB細胞活性化の抑制
CD22，CD72はB細胞における代表的な抑制性膜表面分子であり，BCRシグナルを負に制御する．抑制性受容体の特徴としてITIMを有し，Lynによりリン酸化されるとチロシンフォスファターゼであるシグナルを負に制御する．

Lyn

Src-familyチロシンキナーゼのうちB細胞に発現する代表的なメンバーであるLynはB細胞の活性化の開始に不可欠であると当初考えられたが，Lyn欠損マウスは予想に反して脾腫，糸球体腎炎，自己抗体産生など自己免疫疾患を呈した(9)．これに対する説明として，LynはB細胞の活性化シグナルと抑制性シグナルの両経路を開始する役割をもっており，Lynが欠損すると活性化の方は緩徐であるものSrc-familyチロシンキナーゼの他のメンバーやSykなどにより最終的には誘導されるのに対し，抑制性シグナルはLynに完全に依存しているため全く働かなくなる結果，活性化はネットとしてはむしろ増強すると考えられている．しかしながら，活性型Lynを発現するマウスも腎炎をはじめとする自己免疫症状を呈することも報告されている．したがって，Lynの活性のバランスが自己免疫に重要な役割をもっていることは明白であるが，その機序は必ずしも単一ではない．

抑制性細胞表面分子- CD22とCD72

Lynにより活性化される抑制性シグナルを担う代表的な分子がCD22とCD72である（図2）．これらはいずれも膜表面蛋白で，細胞内ドメインに抑制性受容体に共通するITIM (Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif) と呼ばれるモチーフをもっている．ITIMはITAMと同様にチロシン基を含むアミノ酸配列で，Lynによってリン酸化される(10)．リン酸化されたITIMにはSHP-1とよばれるチロシンフォスファターゼがSH2ドメインを介して特異的に結合し，シグナル分子を脱リン酸化できるようになり，活性化が終息される．このようにLynは抑制性分子をリン酸化することにより負のシグナルを開始する働きをもち，これは他のSrc-familyメンバーやSykによっては代償されないと考えられている．

CD22とCD72はともに成熟B細胞に特異的に発現する．CD22はsiglec (sialic-acid-binding immunoglobulin-like lectin) に含まれ，シアル酸と結合することが示されており，B細胞表面上のIgM (BCR) やCD45と会合するといわれている．一方，CD72のリガンドは活性化T細胞や活性化B細胞に発現するCD100であることが明らかにされている．

CD22欠損マウスのB細胞はBCR刺激によって著明な細胞内カルシウム上昇反応を示す．BCR刺激による細胞内カルシウム反応の過剰な増強はSLE患者B細胞でも認められ，病勢に相関したと報告されている．CD22欠損マウスでも加齢に伴って抗2本鎖DNA抗体，抗リン脂質抗体，抗ミエロペルオキシダーゼ抗体などの自己抗体が出現することが報告されている．マウスではCD22に多型性があり，CD22a，CD22b，CD22cの3つのアイソフォームの存在が知られている．CD22cはSLE様症状を自然発症するBXSBマウスに特異的に発現するアイソフォームである．これらのアイソフォームの違いはリガンド結合部に

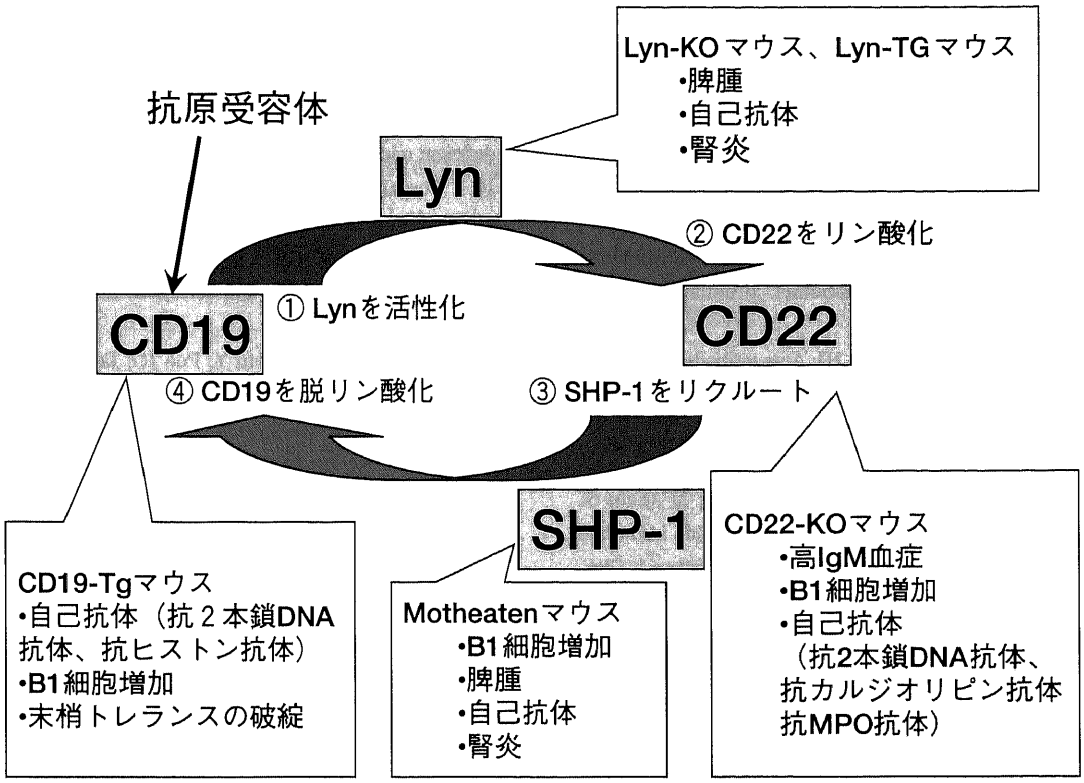

図３　CD19/CD22自己免疫ループ
CD19はBCRやCD19/CD21刺激によりリン酸化され，B細胞の活性化を調節する．CD19はLyn/CD22/CD22抑制性経路を活性化し，それにより負の制御を受ける．

あり，CD22とリガンドの相互作用の自己免疫疾患発症における役割が示唆される．

CD72欠損マウスの表現型もCD22欠損マウスに類似している．CD100がCD72に結合するとCD72のBCRに対する抑制作用が解除されると考えられている．SLE様症状を呈するMRL/lprマウスでは血清中の可溶性CD100濃度が上昇していることが報告されており，CD100/CD72も自己免疫病態に関与していることも推測される．

CD22やCD72の抑制作用を担うフォスファターゼであるSHP-1は，Motheatenマウスの責任遺伝子として同定された．Motheatenマウスの表現型はCD22やCD72の欠損マウスよりも重篤であるが，これは一部にはCD22とCD72が類似した役割をもち相互に役割を補完できるためとも考えられるが，SHP-1の発現は広範な細胞に及ぶため，Motheatenマウスの表現型のどの部分がB細胞に依存するのかを判断するのは必ずしも容易ではない．しかしながら，SHP-1がB細胞活性化の抑制に重要な役割をもつことは間違いないと考えられる．

Positive response regulator - CD19

CD19はB細胞と濾胞性樹状細胞 (follicular dendritic cell) に発現し，B細胞表面では補体C3dの受容体であるCD21と複合体を形成している．CD19はその細胞内ドメインに9つのチロシン基をもち，Lynによってリン酸化されるとアダプター蛋白として機能する(11,12)．B細胞特異的にCD19を過剰発現させたトランスジェニックマウスでは抗２本鎖DNA抗体をはじめとする極めて高力価の自己抗体を産生する．さらにCD19過剰発現マウスでは末梢トレランスのクローン麻痺の破綻も認められ，CD19がB細胞のトレランスの維持に重要な役割を果たしていることがわかる．CD19はLynの活性を制御することでCD22のリン酸化を正に制御し，一方CD22/SHP-1抑制性経路の主要なターゲットはCD19である(13)．このように，CD19/CD22ループは自己免疫発症機序に深く関わっている可能性がある (図3)．

5. まとめ

自己免疫疾患は，感染症などによる自然免疫を介したシグナルが一つの引金になり，種々の免疫細胞・非免疫細胞，外的・内的因子のクロストークによってpositive フィードバック的に進展していくことが推測される．このような病態を構成する主要な要素であるB細胞に対して，その分子機序を理解することにより適切なシグナル伝達系をターゲットとした治療法の開発が望まれる．

文　　献

1. Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ: From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease. Nature Rev Immunol 2001; 1: 147-153.

2. Shlomchik MJ, Madaio MP, Ni D, Trounstein M, Huszar D: The role of B cells in lpr/lpr-induced autoimmunity. J Exp Med 1994; 180: 1295-1306.

3. Chan OT, Madaio MP, Shlomchik MJ: The central and multiple roles of B cells in lupus pathogenesis. Immunol Rev 1999; 169: 107-121.

4. Korganow AS, Ji H, Mangialaio S, Duchatelle V, Pelanda R, Martin T, Degott C, Kikutani H, Rajewsky K, Pasquali JL, Benoist C, Mathis D: From systemic T cell self-reactivity to organ-specific autoimmune disease via immunoglobulins. Immunity 1999; 10: 451-461.

5. Schaller M, Burton DR, Ditzel HJ: Autoantibodies to GPI in rheumatoid arthritis: linkage between an animal model and human disease. Nat Immunol 2001; 2: 746-753.

6. Saito E, Fujimoto M, Hasegawa M, Komura K, Hamaguchi Y, Kaburagi Y, Nagaoka T, Takehara K, Tedder TF, Sato S: CD19-dependent B lymphocyte signaling thresholds influence skin fibrosis and autoimmunity in the Tight Skin mice. J. Clin. Invest. 2002; 109: 1453-1462.

7. Asano N, Fujimoto M, Yazawa N, Shirasawa S, Hasegawa M, Okochi H, Tedder TF, Sato S: B Lymphocyte signaling established by the CD19/CD22 loop regulates autoimmunity in the tight-skin mouse. Am J Pathol 2004; 165: 641-650.

8. Fujimoto M, Sato S: B lymphocytes and systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 2005; 17: 746-751.

9. Nishizumi H, Taniuchi I, Yamanashi Y, Kitamura D, Ilic D, Mori S, Watanabe T, Yamamoto T: Impaired proliferation of peripheral B cells and indication of autoimmune disease in lyn-deficient mice. Immunity 1995; 3: 549-560.

10. Cornall RJ, Cyster JG, Hibbs ML, Dunn AR, Otipoby KL, Clark EA, Goodnow CC: Polygenic autoimmune traits: Lyn, CD22, and SHP-1 are limiting elements of a biochemical pathway regulating BCR signaling and selection. Immunity 1998; 8: 497-508.

11. Fujimoto M, Fujimoto Y, Poe JC, Jansen PJ, Lowell CA, DeFranco AL, Tedder TF: CD19 regulates Src family protein tyrosine kinase activation in B lymphocytes through processive amplification. Immunity 2000; 13: 47-57.

12. Fujimoto M, Poe JC, Hasegawa M, Tedder TF: CD19 regulates intrinsic B lymphocyte signal transduction and activation through a novel mechanism of processive amplification. Immunol Res 2001; 22: 281-298.

13. Fujimoto M, Bradney AP, Poe JC, Steeber DA, Tedder TF: Modulation of B lymphocyte antigen receptor signal transduction by a CD19/CD22 regulatory loop. Immunity 1999; 11: 191-200.