

SLE の新規治療標的の開発に向けた研究

[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 15 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。患者数は6万人とされ、第一選択薬としてステロイドが使用されているが、これらは対処療法であること、長期投与は骨粗鬆症や肥満・高脂血症など副作用を引き起こすことから、ステロイドに代替できる薬剤や生物学的製剤の開発が長く望まれている。

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る。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す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)。この 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い出している (図1)。最近、LILRB4 の新規リガンドとして LILRB4L1 (仮称) の同定に成

功しており、LILRB4-LILRB4L1 の役割解明が待たれる。

本研究では、LILRB4-LILRB4L1 の SLE に対する新規治療標的としての可能性について検討することを目的として、LILRB4-LILRB4L1 の結合様式について検証を行った。さらに、LILRB4-LILRB4L1 の阻害が免疫応答に及ぼす効果を検証した。

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先生および研究室メンバーとは、複数回の電子メールや Zoom 会議により研究打ち合わせを行った。コロナ禍環境のため、本年度は加齢医学研究所でのミーティングや研究の実施は行っていない。

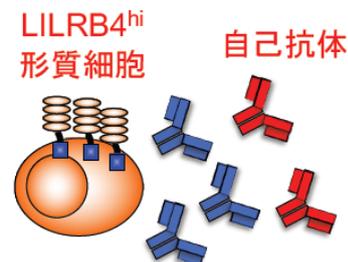


図1. SLE 患者の末梢血 LILRB4 陽性プラズマブラスト/プラズマセルは病原性抗核抗体の転写活性が高い

[3] 成果

(3-1) 研究成果

昨年度、以下の研究成果を得ている。

LILRB4 とそのリガンド LILRB4L1 との結合力について検討し、ヒトおよびマウス LILRB4 はいずれもヒトおよびマウス LILRB4L1 と結合する可能性を示唆した。

本年度、LILRB4 と LILRB4L1 とのさらに詳細な結合様式について解析を行った。LILRB4L1 の部分組換えタンパクや合成ペプチドを入手し、LILRB4 との結合についてレポーターアッセイや BLItz 解析により検討を行った結果、LILRB4 による LILRB4L1 の結合部位の同定に成功している (未発表データ)。

(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。

[4] 成果資料

本研究に先駆け行っていた共同研究による成果

1. Wong YL, Su MT, Sugahara-Tobinai A, Itoi S, Kezuka D, Endo S, Inui M, Takai T. Gp49B is a pathogenic marker for autoantibody-producing plasma cells in lupus-prone BXSB/Yaa mice. *Int Immunol*. Feb 15 (2019)
2. Sugahara-Tobinai A, Inui M, Metoki T, Watanabe Y, Onuma R, Takai T, Kumaki S. Augmented ILT3/LILRB4 expression of peripheral blood antibody secreting cells in the acute phase of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. Dec 13 (2018)
3. Kayaba A, Itoh-Nakadai A, Niibe K, Shirota M, Funayama R, Sugahara-Tobinai A, Wong YL, Inui M, Nakayama K, Takai T. Bone marrow PDGF α +Sca-1+ enriched mesenchymal stem cells support survival of and antibody production by plasma cells in vitro through IL-6. *Int Immunol* 30:241-253 (2018)