

SLE に特徴的な LILRB4 陽性 B 細胞の性状解析

[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。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、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しう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)。また 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出ししている (図1)。さらに最近、LILRB4 の新規リガンドとしてフィブロネクチンの同定に成功しており (Su MT et al. *Int Immunol*, 2021), LILRB4-フィブロネクチンの相互作用が SLE の病態に何らかの影響を及ぼす可能性を見出ししている。

本研究では、LILRB4-フィブロネクチンの相互作用を制御することによる、SLE に対する新規治療標的としての可能性を検証することを目的として、LILRB4 の生理的役割の解明に取り組む。さらに、

LILRB4-フィブロネクチンの結合阻害が免疫応答に及ぼす効果を検証する。

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。

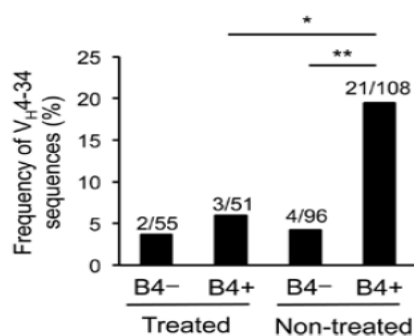


図1. SLE 患者の末梢血 LILRB4 陽性プラズマブラスト/プラズマセルは病原性抗核抗体 (V_H4-34) の転写活性が高い

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

フィブロネクチンが LILRB4 を介して免疫抑制効果を発揮するか否かを検討した。まず、LILRB4 を発現するヒト単球系細胞株 THP-1 を抗 CD64 抗体で刺激し、同時に抗 LILRB4 抗体、もしくはフィブロネクチン-Fc 融合タンパクを添加し、産生される炎症性サイトカイン TNF- α を ELISA によって定量した。その結果、抗 LILRB4 抗体と同様にフィブロネクチン-Fc 融合タンパクは THP-1 からの TNF- α 産生を顕著に抑制することが明らかとなった。さらに、LILRB4 を欠損した THP-1 を作製し、同様の実験を行ったところ、フィブロネクチン-Fc 融合タンパクの添加は THP-1 からの TNF- α 産生を抑制することができなかった (図2)。このようにフィブロネクチンは LILRB4 を介して単球系細胞に抑制性シグナルを導入しうることを示唆された。

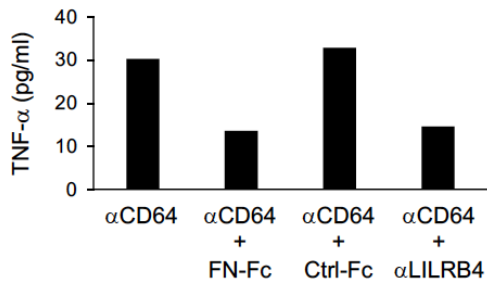


図2. フィブロネクチンはLILRB4を介して抑制シグナルを導入する

(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。我々はLILRB4のリガンドとしてフィブロネクチンを新たに同定し、実際に抗LILRB4抗体と同様にリコンビナントフィブロネクチンがLILRB4を介して免疫抑制効果を発揮することを示している。

[4] 成果資料

1. Su MT, Inui M, Wong YL, Takahashi M, Sugahara-Tobinai A, Ono K, Miyamoto S, Murakami K, Itoh-Nakadai A, Kezuka D, Itoi S, Endo S, Hirayasu K, Arase H, Takai T. Blockade of checkpoint ILT3/LILRB4/gp49B binding to fibronectin ameliorates autoimmune disease in BXSB/Yaa mice. *Int Immunol.* 33, 447-458 (2021)