

課題番号 94

## 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 13 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が考えられている。

本研究では、LILRB4 とフィブロネクチンの相互作用が自己反応性 B 細胞の出現にどのような影響を及ぼしているのか、またこの相互作用の促進または抑制が SLE の病態にどのような効果を与えるのか、さら

には SLE の治療標的としての可能性の有無を検証することを目指して、LILRB4 の B 細胞における役割の解明に取り組む。また、LILRB4-フィブロネクチンの相互作用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教授および研究室メンバーとは、対面および電子メールによる研究打ち合わせを行っている。

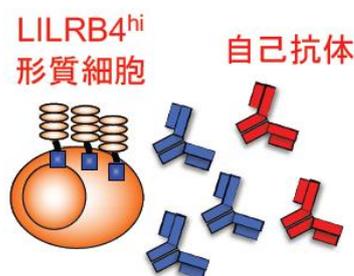


図 1. SLE 患者の末梢血 LILRB4 陽性プラズマブラスト/プラズマセルは LILRB4 を高発現し、病原性抗核抗体の転写活性が高い

### [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。

これまでに、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証し、まずマウス LILRB4 相同分子と考えられる gp49B がフィブロネクチンをリガンドとして分子間相互作用すること ( $K_D = 6.47 \times 10^{-8} M$ ) をバイオレイヤー干渉法にて確認した。また、SLE 患者の PB/PC と同様に自己免疫モデルマウスでの gp49B の発現亢進を確認している。特に、フィブロネクチンの N 末端の 30-kDa フラグメント (FN30) が LILRB4 との結合に必須であることを明らかにしており、この FN30 融合タンパク質が自己免疫モデルマウスにおいて、抗 dsDNA IgG 抗体価を上昇させないことを確認している。

さらに、B 細胞における LILRB4 の役割を明らかにするため、B 細胞株 BALL-1 を入手した。この細胞株は末梢血 PB/PC と同様に LILRB4 の発現の有無によ

り2つの集団に分けることができる(図2)ため、LILRB4の機能を調査するのに有用であると考えられる。現在、BALL-1をLILRB4の陽性集団と陰性集団に分けてソーティングを行い、それぞれ細胞集団の特徴を調べている。

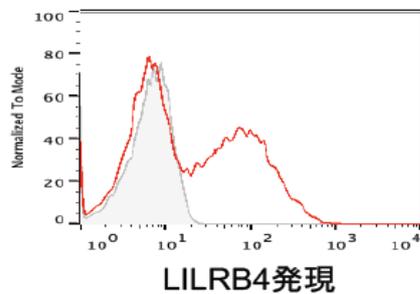


図2. B細胞株BALL-1はLILRB4の発現の有無により2つの細胞集団に分類できる

### (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。

### [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)