

シンポジウム 1-4

B 細胞異常と自己抗体産生

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学

佐藤伸一

全身性強皮症 (systemic sclerosis ; SSc) は皮膚および内臓の硬化性変化を主徴とする膠原病である。SSc ではその 90% 以上に抗核抗体が検出されることから、全身性自己免疫疾患と位置づけられている。しかし、臓器特異的自己免疫疾患と異なり、SSc で検出される自己抗体の対応抗原は核内に存在するため、自己抗体が核内に入って抗原と結合し、組織障害を来しているとは一般的に考えにくく、病因との関連は不明である。

CD19 は B 細胞特異的なシグナル伝達分子であるが、B 細胞抗原受容体からのシグナルを増強する機能を有し、さらに CD19 を過剰に発現する CD19 トランスジェニック (CD19TG) マウスでは B 細胞の末梢トレランスが破綻し、様々な自己抗体が産生されることが明らかにされている。ヒトの膠原病でも CD19 の発現量が増加し、それが自己抗体産生と関連しているという仮説のもと、SSc 由来 B 細胞上の各種細胞表面分子の発現について解析したところ、SSc 患者では B 細胞上の CD19 の発現量は健常人と比較して 20% 増加していた。この CD19 の発現量増加は CD19 遺伝子のプロモーター領域の多型性と相関していた。さらに、細胞表面活性化マーカーの解析により、SSc 由来 B 細胞は慢性的に活性化していることも明らかとなった。

このわずか 20% にすぎない CD19 発現量の増加が自己免疫誘導に直接関与しているかどうかを明らかにするため、CD19 発現量を同様に約 20% だけ増加させた CD19TG マウスを作成した。この CD19TG マウスでは、SSc に特異的な自己抗体である抗 topoisomerase I (topo I) 抗体の産生が認められた。それ故 CD19 の発現量の増加は、SSc における自己抗体産生に関与している可能性が示された。

Tight-skin (TSK) マウスは皮膚の線維化を呈する突然変異マウスであり、SSc の動物モデルとされている。TSK マウス由来 B 細胞では、SSc にみられたような CD19 発現量の増加は観察されなかった。しかし、TSK 由来 B 細胞では、恒常的な CD19 チロシンリン酸化など CD19 を介するシグナル伝達の増強が認められた。TSK マウスでは SSc に特異的な抗 topo I 抗体力価も増加していたが、CD19 を欠損させると抗 topo I 抗体は完全に陰性化した。さらに、TSK マウスにおける皮膚硬化も CD19 欠損によって著しく減弱した。従って CD19 は TSK マウスにおいて、その自己抗体産生とともに、皮膚硬化にも関与していることが示された。

IL-6 は B 細胞などから産生され、線維芽細胞からのコラーゲン産生を亢進させる。さらに SSc 由来単核球からの IL-6 産生亢進も報告されている。実際、TSK 由来 B 細胞では刺激後の IL-6 の産生が増加していた。さらに CD19 を欠損させると、その IL-6 産生は正常化した。従って、TSK 由来 B 細胞からの IL-6 産生は CD19 のシグナルに依存し、皮膚硬化に関与している可能性が考えられた。

以上の結果より、全身性自己免疫と皮膚硬化との関連性を説明する新たなモデルを提唱したい。TSK 由来 B 細胞では CD19 を介するシグナルが増強していた。同様に SSc では CD19 発現量が増加していた。その結果、これらの B 細胞では末梢トレランスが壊れ、自己抗体の産生を来したものと考えられた。一方、CD19 シグナルの増強によって B 細胞が慢性的に活性化した結果、B 細胞から IL-6 をはじめとするサイトカインが産生され、これらが皮膚硬化を惹起すると考えられた。このモデルでは持続的に活性化した B 細胞を共通の原因として想定することによって、自己抗体産生と皮膚硬化の誘導を関連づけている。

最近、抗 CD20 抗体投与による B 細胞除去が、関節リウマチやループス患者に対して高い有効率を示すことが報告されている。TSK マウスにおいても、抗 CD20 抗体の投与によって自己抗体産生を抑制し、皮膚硬化も改善することを我々は明らかにしている。従って、今回の結果は CD19 や B 細胞が SSc の治療の標的となりうる可能性を示している。