

2022年3月25日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

自己反応性 B 細胞の病的なクラススイッチが生じない新たな自己免疫制御機構の発見

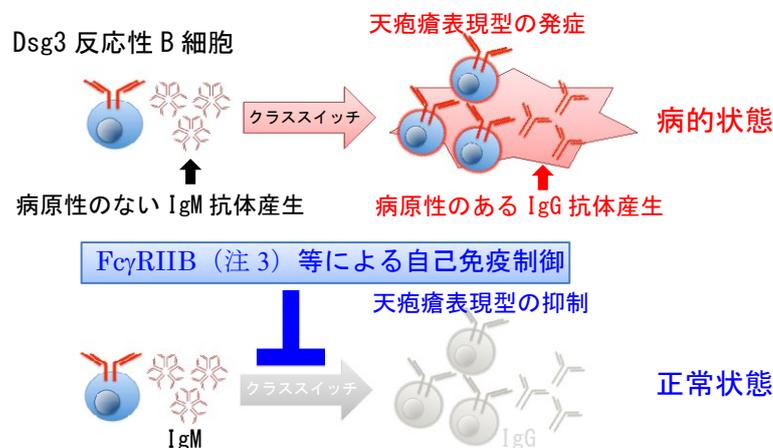
— 自己抗体が関わる自己免疫疾患の新たな治療・予防法開発に向けて —

慶應義塾大学医学部皮膚科学教室を中心とする共同研究グループは、自身の体を攻撃する抗体を産生する自己反応性 B 細胞が制御される新たな仕組みを明らかにしました。

ヒトの体には、ウイルスや細菌等の病原体を攻撃する抗体を作り出す B 細胞（注 1）が存在し、外敵から身を守っています。さまざまな病原体に対応する抗体を産み出すために多様な B 細胞が体内では作られています。その過程で自身の体を攻撃する B 細胞が生じることがあり、その結果として自己免疫性疾患が引き起こされます。健常人では自身に反応する B 細胞は活動が抑制されており自己免疫疾患の発症が抑えられています。この仕組みを明らかにすることは自己免疫疾患の病態を理解する上で非常に重要です。

本研究は皮膚の表皮細胞間の接着に関わる分子であるデスマグレイン 3 (Dsg3) に対する IgG 抗体によって生じる自己免疫疾患、尋常性天疱瘡の病態に関連して、Dsg3 に反応する B 細胞がどのように生体内で制御されるかをマウスで明らかにしました。すなわち、正常な状態では Dsg3 反応性の B 細胞が病原性を持たない IgM 抗体を産生する状態にとどまり、病原性を持つ IgG 抗体を産生する状態へのクラススイッチ（注 2）を起こさずに自己免疫が制御されるという特徴的な免疫状態を見出しました（図 1）。この成果は天疱瘡をはじめとする自己抗体が病態に関わる自己免疫疾患の新たな治療・予防法の開発につながることも期待されます。

本研究成果は 2022 年 2 月 1 日（米国中部時間）に米国科学誌『Journal of Immunology』に掲載されました。



【図 1】

正常な状態では Dsg3 反応性 B 細胞は IgM 抗体の産生にとどまり、病原性を持つ IgG 抗体を産生する B 細胞への病的なクラススイッチを起こさない

1. 研究の背景

ヒトの周りにはさまざまなウイルスや細菌等の病原体が存在します。免疫細胞である B 細胞によってこれらの病原体を攻撃する抗体が産生され、人体を外敵から守っています。さまざまな病原体に対応する抗体を作るため、多様な B 細胞を生み出す仕組みが生体内には備わっています。しかし、その過程で自身の体の一部（自己抗原）を攻撃してしまう抗体を産生する B 細胞が生み出され、自己免疫疾患が生じることがあります。健常人ではそのような自己反応性 B 細胞は除去されたり不活性化されたりすることで制御されており、自己免疫疾患の発症が抑えられています。

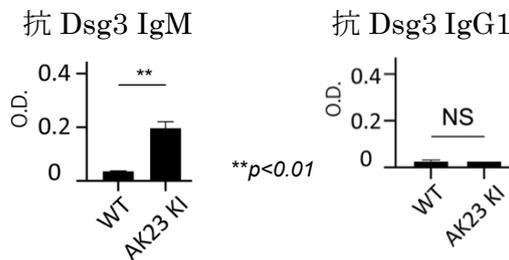
尋常性天疱瘡は皮膚の表皮細胞間の接着に関する分子である Dsg3 に対する IgG 自己抗体が体内で産生され、表皮細胞の離層を引き起こし水疱やびらん形成が生じる自己免疫性水疱瘡です。健常人では Dsg3 と反応する B 細胞は活動が抑制されており疾患の発症が抑えられています。しかし Dsg3 反応性 B 細胞がどのように制御されるかはこれまで明らかではありませんでした。この謎を解くために本研究では天疱瘡モデルマウス（注 4）より単離した、生体内で水疱やびらんを引き起こす抗 Dsg3 IgG 抗体（AK23）の遺伝子を用いて、AK23 B 細胞受容体ノックイン（AK23 KI）マウスを作成しました。

AK23 KI マウスでは、ほぼ全ての B 細胞が Dsg3 と反応するため、B 細胞に対する制御の解析が容易になります。このマウスを用いて Dsg3 反応性の B 細胞がどのように活動が抑制されているかを詳細に解析し、今まで明らかにされていなかったユニークな自己免疫制御の仕組みを発見することが出来ました。

2. 研究の成果と意義

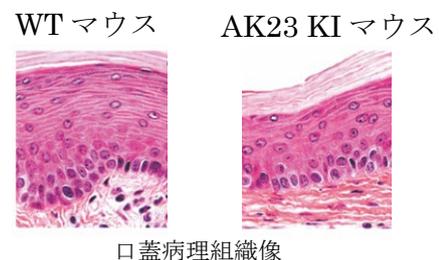
AK23 KI マウスでは、自己抗原である Dsg3 が存在する条件下においても Dsg3 反応性 B 細胞が除去されることなく分化し、かつ B 細胞受容体への刺激にも反応し不活性化されていませんでした。以上から除去や不活化といった既知の自己反応性 B 細胞に対する免疫抑制機構を逃れていることがわかりました。さらに、抗 Dsg3 IgM 抗体を産生しましたが病原性をもつ IgG 抗体はほぼ産生せず（図 2）、皮膚表皮細胞の解離、天疱瘡の表現型を示しませんでした（図 3）。このように AK23 KI マウスでは、B 細胞が IgM を産生する状態から自己免疫を引き起こす IgG を産生する状態へクラススイッチせず存在する、という特徴的な免疫状態にあることが明らかになりました。

次に B 細胞制御因子でありさまざまな自己免疫疾患の病態に関わることが知られている FcγRIIB をコードする *Fcgr2b* 遺伝子に着目し、AK23 KI マウスの *Fcgr2b* 遺伝子を欠損させたところ、抗 Dsg3 IgG 抗体が産生され（図 4）、皮膚表皮細胞の解離、天疱瘡表現型が生じました（図 5）。このことから AK23 KI マウスで観察された Dsg3 反応性 B 細胞の免疫状態を維持するために FcγRIIB が重要な役割を担っていることがわかりました。また、これらマウスの知見を踏まえて、天疱瘡患者の B 細胞の遺伝子発現を網羅的に解析したところ健常人と比して *FCGR2B* とその関連遺伝子の発現が低下していました。



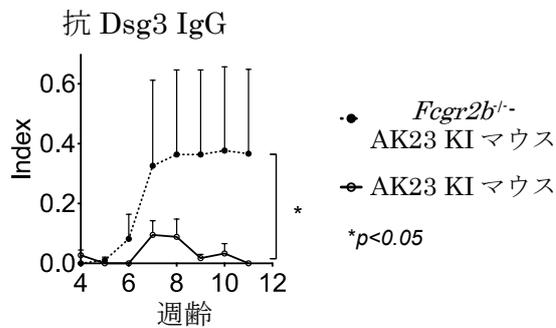
【図 2】

病的抗 Dsg3 IgG 抗体 B 細胞受容体ノックイン（AK23 KI）マウスは病的なクラススイッチを起こさず IgM 抗体を産生するが IgG 抗体を産生しない。（O.D. 光学密度，WT 野生型マウス）



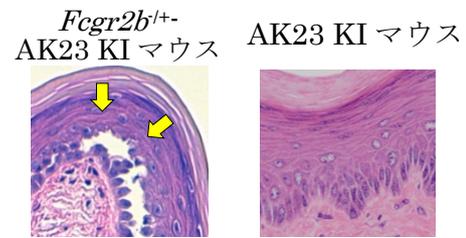
【図 3】

AK23 KI マウスは表皮細胞の解離、天疱瘡表現型を呈さない。



【図 4】

Fcgr2b 欠損 AK23 KI マウスでは抗 Dsg3 IgG が産生される。(Index = 検体の O.D.値 / 天疱瘡モデルマウスの O.D.値)



口蓋病理組織像

【図 5】

Fcgr2b^{+/+} あるいは *Fcgr2b*^{+/-}-AK23 KI マウスは表皮細胞の解離 (黄矢印)、天疱瘡表現型を呈する。

この結果は AK23 KI マウスで観察された現象と整合性のある結果であり、人においても天疱瘡の病態に *FCGR2B* が関与している可能性が示唆されました。

3. 今後の展開

自己抗原を認識して攻撃する B 細胞はさまざまな自己免疫疾患を引き起こしますが、健常人ではこのような自己反応性 B 細胞が制御され疾患の発症が抑えられています。この制御の仕組みを明らかにすることが出来れば、B 細胞が関与する自己免疫疾患の新しい治療や予防法の開発へとつながる可能性があります。本研究はこれまでわかっていなかった尋常性天疱瘡を引き起こす Dsg3 反応性 B 細胞が生体内でどのように制御されるかを明らかにしました。今回見出された、病的なクラススイッチが起こらずに自己免疫が制御されるメカニズムをさらに詳細に解明することで、病的な抗 Dsg3 IgG 抗体の産生を抑える新たな天疱瘡の治療法・予防法の開発につながる可能性があります。

今回の解析では、この免疫制御の維持に *FcγRIIB* が重要な役割を果たすことも見出しており、*FcγRIIB* が関わる分子メカニズムをさらに詳細に解明することで、それらをターゲットとした創薬につながる可能性も示唆されます。またこれらの知見は天疱瘡のみならず自己抗体によって引き起こされる他の自己免疫疾患の治療法・予防法にも幅広く応用できる可能性が期待出来ます。

4. 論文

英文タイトル : IgM to IgG Class Switching Is a Necessary Step for Pemphigus Phenotype Induction in Desmoglein 3-Specific B Cell Receptor Knock-in Mouse

タイトル和訳 : デスモグレイン 3 特異的 B 細胞受容体ノックインマウスにおける天疱瘡表現型の発症には IgM から IgG へのクラススイッチが必要である

著者名 : 野村尚志、和田直子、高橋勇人、加勢優子、山上淳、江上将平、入來景悟、向井美穂、鎌田亜紀、伊藤宏美、藤猪英樹、石倉知征、古関明彦、渡辺貴志、山田健人、小原收、小安重夫、天谷雅行

掲載誌 : Journal of Immunology

DOI : [10.4049/jimmunol.2100781](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100781)

5. 共同研究グループ

野村尚志¹⁾、和田直子^{1,2)}、高橋勇人¹⁾、加勢優子¹⁾、山上淳¹⁾、江上将平^{1,3)}、入來景悟¹⁾、向井美穂¹⁾、鎌田亜紀¹⁾、伊藤宏美¹⁾、天谷雅行^{1,3)}、藤猪英樹^{2,7)}、小安重夫^{2,6)}、石倉知征⁴⁾、古関明彦⁴⁾、渡辺貴志⁵⁾、小原収⁵⁾、山田健人⁸⁾

1) 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室

2) 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室

3) 国立研究開発法人理化学研究所生命医科学研究センター 皮膚恒常性研究チーム

4) 国立研究開発法人理化学研究所生命医科学研究センター免疫器官形成研究チーム

5) 国立研究開発法人理化学研究所生命医科学研究センター統合ゲノミクス研究チーム

6) 国立研究開発法人理化学研究所生命医科学研究センター免疫細胞システム研究チーム

7) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 口腔微生物学分野

8) 埼玉医科大学医学部 病理学

6. 特記事項

本研究は JSPS 科研費 (JP11470089, JP13557026, JP22590437, JP21229014, JP26253065, JP19H01051, JP18073015)、厚生労働科学研究費補助金 (H20-Immunology-General-006)、慶應義塾学事振興資金などの支援によって行われました。

【用語解説】

(注 1) B 細胞：リンパ球の一種で、血液中のリンパ球の 20～40%を占める。ウイルスなどの外来抗原の排除に重要な抗体を産生する役割を担っている。

(注 2) クラススイッチ：IgM を合成する B 細胞が抗原などの刺激によって、IgG、IgE、IgA 等の異なる種類の免疫グロブリンを合成するようになること。

(注 3) FcγRIIB：IgG 陽性細胞の活性化・増殖の抑制、形質細胞のアポトーシスの誘導等を通して B 細胞を制御する分子。全身性エリテマトーデスや関節リウマチの病態に関わると報告されている。

(注 4) 天疱瘡モデルマウス：Dsg3 欠損マウスを組み替え Dsg3 タンパクで免疫し、Dsg3 に反応する免疫細胞を増やしたのちに、その細胞を Rag2 ノックアウトマウスへ移入したマウス。Dsg3 に対する IgG 抗体が産生され天疱瘡表現型を生じる。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室

教授 天谷 雅行 (あまがい まさゆき)

TEL : 03-5363-3823 FAX : 03-3352-6880

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。