

平成 31 年 4 月 29 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16330

研究課題名(和文) 皮膚筋炎におけるFcγRIIBの役割について検討

研究課題名(英文) Examination of the role of FcγRIIB in dermatomyositis

研究代表者

沼田 夏希 (Numata, Natsuki)

金沢大学・附属病院・医員

研究者番号：10756240

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚筋炎患者のB細胞が活性化していることが予想され、その機序としてB細胞上の抑制分子であるFcγRIIBの発現の低下が考えられる。B細胞分画(naiveB細胞、memoryB細胞(preswitched memory B細胞、double negative memory B細胞、switched memory B細胞)、plasmablast)におけるFcγRIIBの発現を、フローサイトメトリー法、RT-PCR法により検討したが、有意差は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全身性エリテマトーデス、関節リウマチなどの膠原病では、B細胞の活性化が報告されており、皮膚筋炎患者でもB細胞が活性化していることが予想される。その機序として、B細胞上の抑制分子であるFcγRIIBの発現の低下が考えられ、皮膚筋炎の病態におけるFcγRIIBの役割、疾患活動性のバイオマーカーとしての役割があるかを検討した。皮膚筋炎におけるB細胞の活性化が病態の一つである事が明らかになれば、B細胞を標的とした治療が有効となる可能性があり、臨床的に意義があると考えたが、有意な結果は得られなかった。

研究成果の概要(英文)：It is expected that B cells of patients with dermatomyositis are expected to be activated, and the mechanism may be a reduction in the expression of FcγRIIB, which is a suppressor molecule on B cells. The expression of FcγRIIB in B cell (naive B cells, memory B cells (preswitched memory B cells, double negative memory B cells, switched memory B cells), plasmablasts) was examined by flow cytometry and RT-PCR. There was no significant difference.

研究分野：膠原病

キーワード：皮膚筋炎 FcγRIIB B細胞

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

皮膚筋炎患者のB細胞は活性化していることが予想される。理由として、皮膚筋炎以外の膠原病、例えば全身性エリテマトーデス、関節リウマチや全身性強皮症では、B細胞が活性化していることが報告されており、同じ膠原病に属する皮膚筋炎でもB細胞が活性化している可能性がある。B細胞の活性化機序として、B細胞上の抑制分子であるFcγRIIBの発現の低下を考えた。

2. 研究の目的

- (1) B細胞の活性化が皮膚筋炎の病態の一つである事が明らかになれば、B細胞を標的とした治療が有効となる可能性があり、臨床的に意義があると考ええる。
- (2) 皮膚筋炎におけるB細胞上のFcγRIIBが、病態や疾患活動性のバイオマーカーとしての役割があるかを目的とした。

3. 研究の方法

皮膚筋炎患者、健常人から末梢血を採取し、FcγRIIB発現をフローサイトメトリー法、RT-PCR法により検討した。B細胞をnaiveB細胞、memoryB細胞(preswitched memory B細胞、double negative memory B細胞、switched memory B細胞)、plasmablastsのサブユニットに分類し、各々における発現の違いを検討した。また、B細胞の活性化マーカー(CD80、86、95)の発現、FcγRIIBとの相関も検討した。FcγRIIB発現を発現高値群、低値群に分類し、臨床症状(CK値、Ald値、間質性肺炎の有無、悪性腫瘍の有無、抗体別(抗MDA5抗体、抗TIF1抗体、抗ARS抗体))との関連を調べた。

4. 研究成果

- (1) 皮膚筋炎患者におけるB細胞上のFcγRIIB発現
naiveB細胞、memoryB細胞(preswitched memory B細胞、double negative memory B細胞、switched memory B細胞)、plasmablastsにおいて健常人と有意差は認めなかった。

- (2) 皮膚筋炎患者における活性化マーカー
皮膚筋炎患者のB細胞分画ごとに、活性化マーカー(CD80、CD86、CD95)を検討したが、健常人と有意差は認めなかった。また、B細胞分画におけるFcγRIIB発現と活性化マーカーとの相関を検討したが有意差は認めなかった。

- (3) 皮膚筋炎患者のFcγRIIB発現と臨床症状との関連
B細胞分画におけるFcγRIIB発現を発現高値群、低値群に分類し、臨床症状(CK値、Ald値、間質性肺炎の有無、悪性腫瘍の有無、抗体別(抗MDA5抗体、抗TIF1抗体、抗ARS抗体))との関連を検討したが有意差はみられなかった。

(4) 結果のまとめ

皮膚筋炎患者ではB細胞の活性化はみられず、B細胞分画ごとのFcγRIIB発現の低下もみられなかった。現段階では、皮膚筋炎におけるB細胞上のFcγRIIBが、病態や疾患活動性のバイオマーカーとしての役割があるとは言い難い。

<参考文献>

- ① Fujimoto M, Sato S. B lymphocytes and systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol. 2005;17:746-51.
- ②. Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Takehara K. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity in mice and humans. J

Immunol. 2000;165:6635-43.

- ③. Schiopu E, Chatterjee S, Hsu V, Flor A, Cimboru D, Patra K, et al. Safety and tolerability of an anti-CD19 monoclonal antibody, MEDI-551, in subjects with systemic sclerosis: a phase I, randomized, placebo-controlled, escalating single-dose study. Arthritis Res Ther. 2016;18:131.
- ④. Hajas A, Barath S, Szodoray P, Nakken B, Gogolak P, Szekanecz Z, et al. Derailed B cell homeostasis in patients with mixed connective tissue disease. Hum Immunol. 2013;74:833-41.
- ⑤. Simon D, Balogh P, Bognar A, Kellermayer Z, Engelmann P, Nemeth P, et al. Reduced non-switched memory B cell subsets cause imbalance in B cell repertoire in systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2016;34 Suppl 100:30-6.
- ⑥. Amigorena S, Bonnerot C, Choquet D, Fridman WH, Teillaud JL. Fc gamma RII expression in resting and activated B lymphocytes. European journal of immunology. 1989;19:1379-85.
- ⑦. Smith KG, Clatworthy MR. FcgammaRIIB in autoimmunity and infection: evolutionary and therapeutic implications. Nature reviews. 2010;10:328-43.
- ⑧. Kyogoku C, Dijstelbloem HM, Tsuchiya N, Hatta Y, Kato H, Yamaguchi A, et al. Fcgamma receptor gene polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: contribution of FCGR2B to genetic susceptibility. Arthritis Rheum. 2002;46:1242-54.
- ⑨. Mackay M, Stanevsky A, Wang T, Aranow C, Li M, Koenig S, et al. Selective dysregulation of the FcgammaRIIB receptor on memory B cells in SLE. J Exp Med. 2006;203:2157-64.
- ⑩. Radstake TR, Franke B, Wenink MH, Nabbe KC, Coenen MJ, Welsing P, et al. The functional variant of the inhibitory Fcgamma receptor IIb (CD32B) is associated with the rate of radiologic joint damage and dendritic cell function in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54:3828-37.

5. 主な発表論文等

なし

〔雑誌論文〕（計 0 件）

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。