

機関番号：82610

研究種目：若手スタートアップ

研究期間：2009～2010

課題番号：20890294

研究課題名（和文）

全身性エリテマトーデスにおける制御性 B 細胞の役割

研究課題名（英文）

The role of regulatory B cells in systemic lupus erythematosus

研究代表者

渡辺 玲 (WATANABE REI)

国立国際医療研究センター（研究所）

研究者番号：50505154

研究成果の概要（和文）：全身性エリテマトーデスのマウスモデルにおいて、制御性 B 細胞の存在を明らかにし、その存在と役割に関する研究内容を The Journal of Immunology に報告した。

研究成果の概要（英文）：I demonstrated the existence and the role of regulatory B cell subset in murine lupus model and reported it in The Journal of Immunology.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2009 年度	1,340,000	402,000	1,742,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総 計	2,540,000	762,000	3,302,000

研究分野：7213

科研費の分科・細目：皮膚科学

キーワード：全身性エリテマトーデス、CD19、制御性 B 細胞

1. 研究開始当初の背景

生体免疫機構は、促進性因子と抑制性因子との微妙なバランスにより調節されており、そのバランスの破綻が、自己免疫、あるいは免疫不全につながる。T 細胞では、Th1、Th2 などの effector T 細胞のほか、抑制的に作用する regulatory T 細胞の存在が知られており、regulatory T 細胞の機能異常が自己免疫疾患の発症と関連することが想定されている。一方、B 細胞では、近年、自己免疫疾患の動物モデルにおいて、B 細胞（の一部）が抑制的に作用している可能性が示されつつある（Fillatreau et al, Nat Immunol, 2002; Mizoguchi et al, Immunity, 2002; Mauri et al, J Exp Med, 2003）ものの、詳細な検討はなされてこなかった。

2. 研究の目的

マウス全身性エリテマトーデス(SLE)モデルを用いて、近年その存在が示唆されている「制御性 B 細胞」の分画を明らかにし、SLE の発症、進行に対する制御性 B 細胞の役割を検討し、さらに、SLE に対する、制御性 B 細胞を標的とした新しい治療法、予防法の確立、そして SLE をはじめとするさまざまな自己免疫疾患への応用を目的とした。

3. 研究の方法

SLE マウスモデルとして、NZB/NZW(BWF1)系を使用した。具体的には、New Zealand Black(NZB), New Zealand White(NZW) それぞれの系に C57BL6J/CD19 欠損マウスを交配し、F1 と

して得られる CD19+/-マウスを各々の系にバッククロスすることにより、NZB/CD19 欠損マウス、NZW/CD19 欠損マウスを作成した。これらを交配することにより BWF1 系の CD19 欠損マウスを作成し、BWF1 野生型、CD19 欠損型において、その B 細胞シグナル伝達系にどのような相違が生じるかを検討した。また、個体として其々の自然経過を追い、抗核抗体、抗 DNA 抗体の発現時期、腎炎発症時期、生存期間を指標として検討し、マウス SLE モデルにおける CD19 発現が、病態発現にどのように影響するかを検証した。さらにこのマウスモデルにおいて制御性作用を有する B 細胞分画を追求し、病態発現の自然経過で、制御性分画がどのように推移し、疾患発現に影響を及ぼしていくかを、細胞数、サイトカイン産生などの観点から検討した。

4. 研究成果

元来 CD19 は、B 細胞の応答を促進性に制御する反応制御分子とみなされてきたが、上述のように作成した SLE マウスモデル BWF1 系において、CD19 を欠損させると抗核抗体の出現が遅延する一方で腎炎の発症が早まり、生存期間が短縮することが判明し、SLE において CD19 が促進性、制御性双方の作用を有することが示唆された。また近年、脾臓 marginal zone B 細胞と表現系が類似した CD1dhighCD5+B 細胞の分画内に IL-10 分泌を介して抑制性作用を呈する制御性 B 細胞(B10 細胞)の存在が報告され(Yanaba, K et al., Immunity 2008)CD19 欠損マウスにおいて B10 細胞が欠損することが判明した。そこで、BWF1 の系でも野生型と CD19 欠損マウスにおいて B10 細胞が疾患発現に関与している可能性を考え、この分画を経時的に検討したところ、野生型では疾患発現に伴い B10 細胞が増数する一方、CD19 欠損マウスではこの分画が欠如することが判明した。IL-10 発現レベルも、野生型では SLE の進行に伴い増加するのに対し、CD19 欠損マウスでは低値のままであった。さらに、BWF1 野生型マウスの B10 細胞を単離し BWF1/CD19 欠損マウスに移入したところ、CD19 欠損マウスの腎炎発症が遅延し、生存期間が優位に延長することが判明し、CD19 が B10 細胞の分化を通してこのマウス SLE モデルにおける疾患発現を抑制的に制御していることが示された。また、この B10 細胞の移入により、BWF1/CD19 欠損マウスにおいて(CD19 が B 細胞特異的分子であるにもかかわらず)減数していた制御性 T 細胞の分画が回復することも示され、B10 細胞が制御性 T 細胞の分化にも関与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Watanabe R., et al “Regulatory B cells (B10 cells) have a suppressive role in murine lupus: CD19 and B10 cell deficiency exacerbates systemic autoimmunity” The Journal of Immunology (2010) 184(9): 4801-4809

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺 玲 (WATANABE REI)

国立国際医療研究センター(研究所)

研究者番号 : 50505154

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号 :