

PRESS RELEASE (2025/04/19)

老化・自己免疫疾患で蓄積する病原性 B 細胞の誘導の仕組みが明らかに！

～難病「全身性エリテマトーデス」などの自己免疫疾患治療に新たな道を拓く発見～

ポイント

- ① 自己免疫疾患の病態に寄与する病原性 B 細胞 (Age-associated B 細胞; ABCs, ※1) の発生や維持の仕組みは不明だった。
- ② 自己抗原にさらされたアナジー B 細胞 (※2) が、持続的な BCR シグナルで ABCs に分化することを世界で初めて解明。ブレーキ役の遺伝子 Nr4a1 も特定！
- ③ 病原性 B 細胞の選択的除去を可能にする新規自己免疫疾患治療法の開発に期待。

概要

老化や自己免疫疾患において病気を悪化させる特殊な B 細胞である ABCs がどのように発生し、維持されるかは明らかになっておらず、その詳しい仕組みの解明が求められていました。

今回、ABCs が慢性的に自己抗原 (自分の体の成分) にさらされた「アナジー B 細胞」から分化できることを世界で初めて発見しました。また、その形成と維持には、抗原認識受容体である BCR (B 細胞受容体) を介した持続的な刺激が不可欠であることを明らかにしました。

九州大学生体防御医学研究所の馬場義裕教授、今林慶祐大学院生らの研究グループは、老齢マウスおよび自己免疫疾患モデルマウスを用いた研究により、ABCs が自己抗原 (自分の体の成分) から持続的な刺激を受け、その結果として、BCR が細胞内に取り込まれ、常に活性化していることが明らかになりました。加えて、アナジー B 細胞に特徴的な遺伝子である「Nr4a1」が ABCs への分化を抑制する役割を持つことが判明しました。また、ABCs において恒常的に活性化している BCR のシグナル伝達経路の重要な分子として「ブルトン型チロシンキナーゼ (Btk)」を特定し、その阻害薬を老齢マウスや自己免疫疾患モデルマウスに投与することで、ABCs が選択的に減少し、自己免疫疾患の症状改善にも成功しました。今回の発見は、老化と自己免疫の深い関係性を明らかにすると共に、病気の原因となる B 細胞をピンポイントで除去することで、全身性エリテマトーデス (SLE, ※3) などの自己免疫疾患の病態を根本から改善し、さらに副作用を最小限に抑えた治療法の実現が可能になると期待されます。

本研究成果は 2025 年 4 月 19 日 (土) 午前 4 時 (日本時間) に、米国の科学雑誌「Science Advances」に掲載されました。また本研究は AMED-CREST 等の助成を受けたものです。

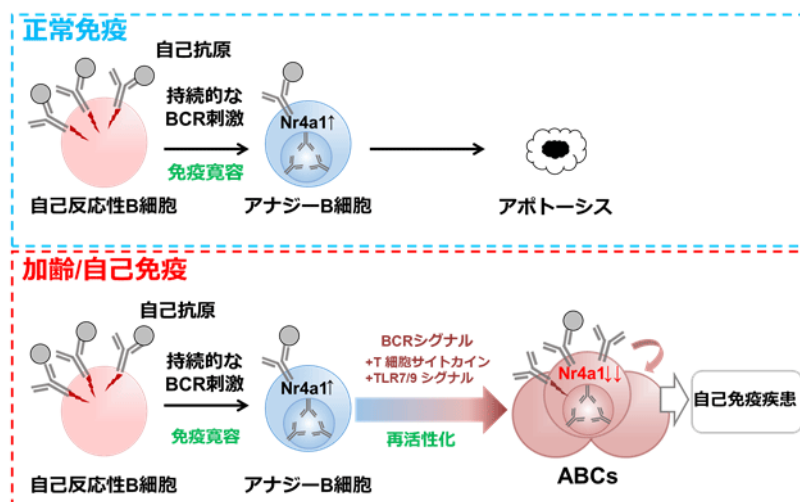


図 1. 本研究の概要

老化および自己免疫疾患において ABCs は BCR シグナル、T 細胞サイトカイン、Toll 様受容体 (TLR7/9) のシグナルを受けてアナジー B 細胞から再活性化して分化する。自己抗原からの恒常的な BCR シグナルが ABCs の形成と維持に必須であり、転写因子である Nr4a1 が ABCs の形成を抑制している。

【研究の背景と経緯】

私たちの体には、外敵から身を守る免疫という防御システムが備わっています。免疫システムの一部である B 細胞は、病原体を排除する抗体を作り出し、私たちの健康を守っています。しかし、本来は有益な働きをする B 細胞が自分自身の体を攻撃するようになると、SLE や関節リウマチなどの自己免疫疾患を引き起こす原因となります。近年、老化や自己免疫疾患の患者において増加しており、病気の悪化に関与するとされる ABCs が、“病原性 B 細胞”として注目されています。しかし、どのような細胞が ABCs へと分化するのか、またその分化・維持のメカニズムについての詳細は不明でした。

【研究の内容と成果】

本研究チームは、自己抗原に慢性的に曝露され免疫反応を起こさない状態となった「アナジー B 細胞」が老化や自己免疫疾患などの慢性炎症の環境下で、その不応答状態を脱し、再活性化して病原性の ABCs に変化することを世界で初めて発見しました（図 2）。

さらに本研究チームは、ABCs がどのようにして形成され、維持されるかを詳細に解析しました。その結果、ABCs は常に BCR を介して自己抗原を認識し、BCR が細胞内に取り込まれ（内在化）、継続的に刺激を受けている状態にあることを明らかにしました（図 3）。また、ABCs への分化には「Nr4a1」という遺伝子が深く関与していることがわかりました。通常、Nr4a1 遺伝子はアナジー B 細胞で高く発現していますが、ABCs に分化する過程においてその発現が低下することがわかりました。さらに、強制的に Nr4a1 遺伝子の発現を維持させると、ABCs への分化が抑えられました。これらの結果から、Nr4a1 が ABCs 分化の抑制因子であることが示されました（図 4）。

また、本研究チームは ABCs の分化・維持においても自己抗原からの恒常的に活性化した BCR シグナルが必須であることを明らかにしました。実際に、BCR シグナルの一つである Btk の働きを抑える薬剤「アカラブルチニブ」をマウスに投与すると、ABCs が選択的に消失し、自己免疫疾患モデルマウスの症状が著しく改善しました（図 5）。また、ヒトの SLE 患者から得た ABCs においても、同様の結果が得られました。

【今後の展開】

今回の研究成果により、老化と自己免疫疾患における共通点について明らかにするとともに、病原性 B 細胞（ABCs）の発生メカニズムや、自己免疫疾患を引き起こす過程の一端が明らかになりました。ABCs を選択的に除去する治療法が実現すれば、病態を根本から改善できるだけでなく、正常な免疫機能を損なわずに自己免疫疾患を安全かつ効果的に治療できる可能性が高まります。本研究は、現在、全世界で約 500 万人が苦しむとされる SLE をはじめとする自己免疫疾患の新たな治療薬の開発につながることが期待されます。

図2

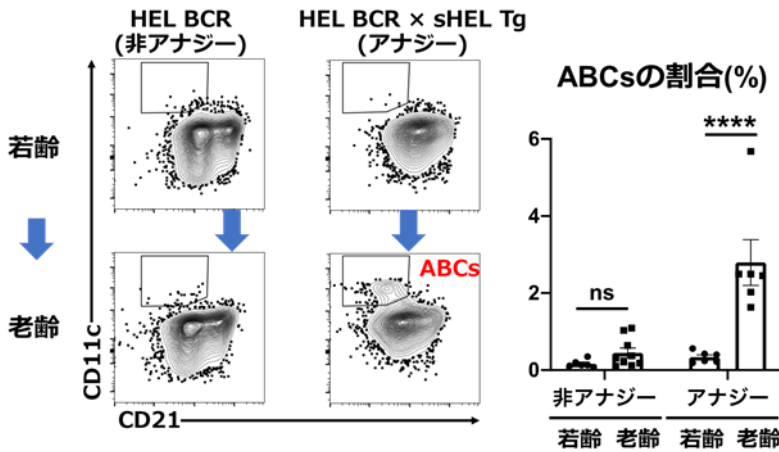


図 2. ABCs はアナージーB 細胞から分化する

HEL BCR マウス (※4) の B 細胞は内在性抗原からの BCR シグナルが入らない。このマウスを老化させても ABCs が形成されない。一方で、自己抗原からの持続的なシグナルにより全ての B 細胞がアナージー B 細胞となっている HEL BCR x sHEL Tg マウスは、老化すると ABCs が形成された。

図3

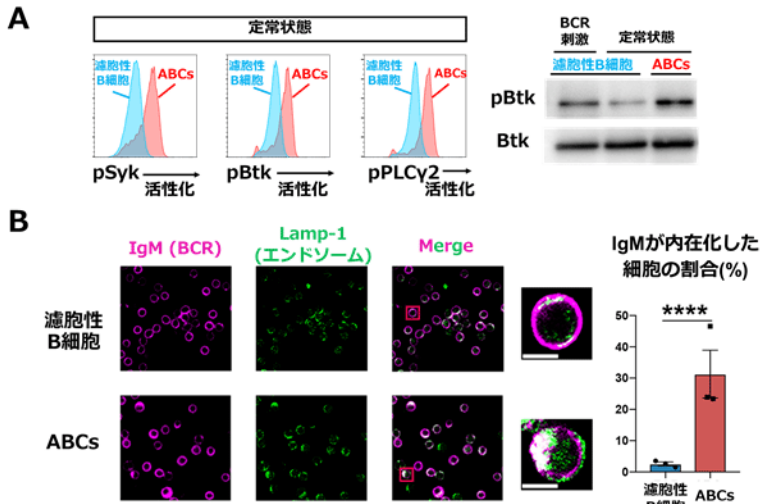


図 3. 持続的な抗原認識による BCR シグナルの恒常的な活性化(A)と BCR の内在化(B)が ABCs の特徴である

A. 定常状態における老齢マウスの濾胞性 B 細胞と ABCs の BCR シグナル経路の活性化の比較 (左図：フローサイトメトリー、右図：ウエスタンブロッティング)。

B. 濾胞性 B 細胞および ABCs の細胞内外の BCR の局在をエンドソームマーカーである Lamp-1 との共局在を指標に免疫染色法で評価したところ、ABCs においてより多くの BCR が細胞内に内在化していた。

図4

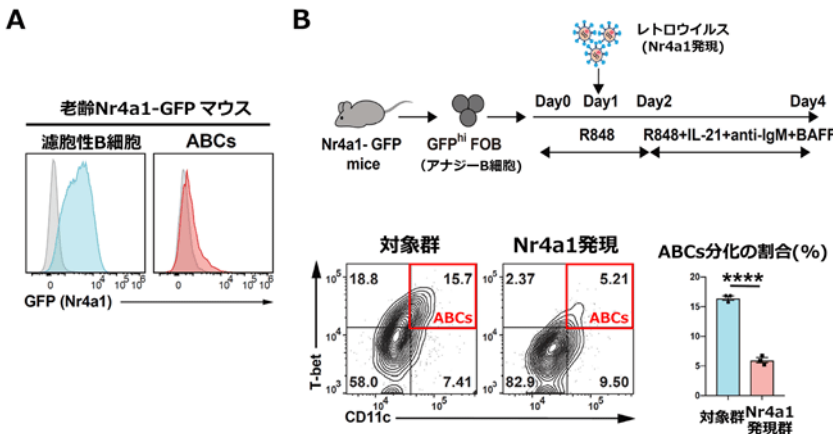


図 4. Nr4a1 は ABCs 分化を抑制する

A. 老齢 Nr4a1-GFP レポーターマウスにおける ABCs の GFP 発現は濾胞性 B 細胞 (FOB) よりも低かった。

B. Nr4a1 をレトロウイルスベクターを用いて発現誘導すると in-vitro における ABCs 分化が抑制された。

図5

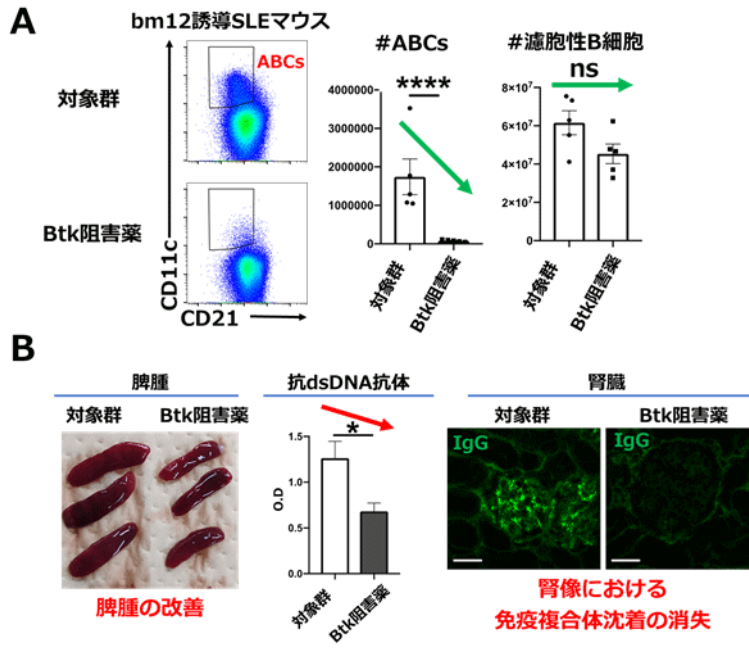


図 5. Btk 阻害薬は ABCs を選択的に消失し、自己免疫症状を改善する

A. bm12 誘導 SLE マウス (※5) に Btk 阻害剤を 3 週間投与すると濾胞性 B 細胞には影響を与えず、ABCs が選択的に消失した。

B. Btk 阻害薬は脾腫、自己抗体 (抗 dsDNA 抗体) の上昇、腎臓における免疫複合体の沈着といった自己免疫症状を改善させた。

【用語解説】

(※1) ABCs : Age-associated B cells の略語で、老齢マウスの脾臓で見つかった特殊な B 細胞サブセット。SLE や関節リウマチなどの自己免疫疾患の患者においても多く検出され、病態形成に関与していることで注目されている。CD11c や T-bet、Zeb2 などの発現が特徴的であり、自己抗体産生、炎症性サイトカイン産生、T 細胞への抗原提示の能力が高い。

(※2) アナジー B 細胞 : T 細胞からのシグナルを受け取らず自己抗原からの弱いシグナルのみを持続的に受け取った自己反応性 B 細胞は、抗原に対して応答できない状態で体内に一定数保持されている。この状態の細胞をアナジー B 細胞と総称する。

(※3) 全身性エリテマトーデス (SLE) : 自己抗体の増加と自己反応性リンパ球の異常な活性化により皮膚・関節・腎臓・肺・心臓など全身の臓器に多様な症状が生じる自己免疫疾患の一つ。

(※4) HEL BCR マウス/HEL × sHEL Tg マウス : HEL BCR マウスは B 細胞受容体 (BCR) が HEL (ニワトリ卵白リゾチウム) のみに特異的に反応するように編集された遺伝子改変マウス。このマウスの体内には HEL 抗原は存在しないため、B 細胞は自己抗原からのシグナルを受け取ることができない。HEL BCR × sHEL Tg (トランスジェニック) マウスは、体内に可溶性 HEL 抗原が豊富に存在するよう遺伝子改変された sHEL Tg マウスと HEL BCR マウスで交配されて生まれたマウスであり、常に可溶性 HEL 抗原からのシグナルを B 細胞が受け取っている。その結果全ての B 細胞がアナジー B 細胞となっている。

(※5) bm12 誘導 SLE マウス : 抗原提示細胞から T 細胞への抗原提示に必要な MHC の一部が変異した bm12 マウス由来のリンパ球を、正常 MHC を有するマウスに移入することで、ドナー細胞由来の T 細胞と宿主の抗原提示細胞が異常に活性化し、SLE 様の症状を引き起こすマウスモデル。

【謝辞】

本研究の一部は、JSPS 科研費 (JP21H02753, JP21K18256, JP24K02297, JP21K08460) 、革新的先端研究開発支援事業 AMED-PRIME (JP20gm6110004)、革新的先端研究開発支援事業 AMED-LEAP (JP24gm0010010)、多階層生体防御システム研究拠点、高深度オミクス医学研究拠点整備事業、学際領域展開ハブ形成プログラム (JPMXP1323015486)、革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST (JP23gm1810008、JP24gm1810008) の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌 : Science Advances

タイトル : Critical roles of chronic BCR signaling in the differentiation of anergic B cells into age-associated B cells in aging and autoimmunity

著者名 : Keisuke Imabayashi, Yutaro Yada, Kazuhiko Kawata, Motoki Yoshimura, Takeshi Iwasaki, Akemi Baba, Akihito Harada, Koichi Akashi, Hiroaki Niiro, Yoshihiro Baba

D O I : 10.1126/sciadv.adt8199

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 教授 馬場 義裕 (ババ ヨシヒロ)

TEL : 092-642-6838 FAX : 092-642-6844

Mail : babay@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

 **VISION 2030**
総合知で社会変革を牽引する大学へ