

全身性エリテマトーデスにおける自己抗体の病原性について

吉見 竜介

横浜市立大学医学部 血液・免疫・感染症内科学

【研究の背景】

全身性エリテマトーデス(SLE)などの全身性自己免疫疾患において、病態形成における自己抗体の役割は不明である。我々はこれまでにI型インターフェロン(IFN)や炎症性サイトカインの産生に重要な転写因子群 IRF ファミリーの機能やその調節機構について研究を行ってきた。また、SLE 等でみられる抗 SS-A 抗体の対応抗原である TRIM21 蛋白が生体内で E3 ユビキチンリガーゼ活性によって IRF ファミリーの発現を調節していることを *Trim21* 欠失マウスの解析により明らかにした¹⁾。さらに TRIM21 が生理的に I 型 IFN の産生を抑制していることをヒトで示した上で、SLE 患者において血清中の抗 TRIM21 抗体が何らかの方法により細胞内の TRIM21 の I 型 IFN の産生を抑制する機能を阻害する可能性を示した²⁾。最近、TRIM21 が SLE 病態において B 細胞の分化と抗体産生を抑制する作用を持つこと、抗 TRIM21 抗体陽性患者では陰性患者と比較して B 細胞の分化と抗体産生が亢進していることも明らかにしていた³⁾。

【目 的】

全身性自己免疫疾患における自己抗体の病的意義は不明であり、病態解明の障壁のひとつとなっている。先に述べたように、我々は先行研究として、全身性エリテマトーデス(SLE)患者の血清中にみられる抗 TRIM21 抗体が細胞内の TRIM21 蛋白が有するいくつかの自己免疫現象抑制作用を阻害する可能性を示した。そこで本研究では SLE における抗 TRIM21 抗体が病態をどのように修飾するかをさらに解析した。また、抗 TRIM21 がどのように細胞内にとり込まれて TRIM21 抗原の機能に影響を与えるかを解明し、これらの治療標的としての可能性について検討することを目的とした。さらに、免疫に関連する他の TRIM ファミリーの機能についても調べた。

【方 法】

① SLE における抗 TRIM21 抗体陽性患者の特徴

米国リウマチ学会の 1997 年改訂 SLE 分類基準を満たす免疫抑制療法前の SLE 患者 27 名と健常者 4 名について、血清中のサイトカインと免疫グロブリンのレベルをサイトメータービーズアレイにより測定した。SLE 患者については酵素結合免疫吸着法を用いて血清抗 TRIM21 抗体濃度を測定し、抗体陽性群と抗体陰性群の 2 群に分けて両群を比較した。SLE 患者の末梢単核細胞(PBMC)における TRIM21 タンパク質の発現レベルをウェスタンブロット法で評価し、抗体陽性群と抗体陰性群で比較した。

② 自己抗体が血球細胞内へ取り込まれる条件

蛍光色素を結合させた IgG を培地に加えて健常者あるいは C57BL/6 マウス由来の PBMC を培養し、細胞質内に移行した IgG を共焦点蛍光顕微鏡やフローサイトメトリーで観察した。培養の際に各種 Toll 様受容体リガンド等の刺激を様々な濃度で加え、IgG の細胞内移行のための至適条件を検討した。

③ TRIM20/pyrin の機能解析

TRIM20/pyrin は好中球や単球・マクロファージに発現し、カスパーゼ-1 の活性化やインターロイキン-1 β の成熟を制御している。TRIM20/pyrin と相互作用を示すタンパク質を検索し、インフラマソームにおける機能について調べた。

【結 果】

① SLEにおける抗 TRIM21 抗体陽性患者の特徴

血清抗 TRIM21 抗体陰性は 16 名、陽性は 9 名であった。性別、年齢、罹患期間、疾患活動性、検査データなどの患者背景に関するパラメータは両群間で差がなかった。抗 TRIM21 抗体陽性群では抗体陰性群と比較して血清 IFN- β レベルが有意に高かった。また、抗体陽性群では抗体陰性群と比較して IgG1 および IgA のレベルが有意に高かった。抗体陽性群の PBMC は抗体陰性群の PBMC と比較して、TRIM21 タンパク質の発現が有意に低かった。結論として血清中の抗 TRIM21 抗体は SLE 患者の B 細胞の異常と I 型 IFN の過剰産生に関連していた。これらの知見により、抗 TRIM21 抗体が TRIM21 の機能を阻害する作用を持ち、I 型 IFN 過剰産生や B 細胞異常を間接的に示す新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された⁴⁾。

② 自己抗体が血球細胞内へ取り込まれる条件

蛍光色素を結合させた IgG を培地に加えて健常者あるいは C57BL/6 マウス由来の PBMC を培養した結果、細胞質内に IgG が移行することを共焦点蛍光顕微鏡およびフローサイトメリーで確認した。いくつかの Toll 様受容体リガンドの刺激が IgG の細胞内移行を促進することが観察され、炎症反応時に自己抗体が血球細胞内へ取り込まれる可能性が示唆された。

③ TRIM20/pyrin の機能解析

酵母ツーハイブリッド法と免疫沈降法により、TRIM20/pyrin の PRY/SPRY ドメインに結合する新規のタンパク質として β 2 ミクログロブリン (β 2MG) を同定した。TRIM20/pyrin- β 2MG 相互作用は TRIM20/pyrin と PSTPIP1 および ASK の会合を誘導した。カスパーゼ-1 の p20 サブユニットは TRIM20/pyrin の PRY/SPRY ドメインと相互作用し、TRIM20/pyrin- β 2MG 相互作用を阻害した。家族性地中海熱に関連する TRIM20/pyrin の変異 M694V は、この阻害作用を弱めた。以上より、 β 2MG が TRIM20/pyrin のリガンドとして作用し pyrin インフラマソームの形成を誘導することが示唆された⁵⁾。

【考 察】

本研究において抗 TRIM21 抗体が TRIM21 抗原の機能を修飾する可能性を示唆するいくつかの知見が得られた。現在、抗 TRIM21 抗体-TRIM21 抗原相互作用についてさらに解析を進めているところである。この機序が明らかになれば他の細胞内抗原に対する自己抗体の病原性についても説明できる可能性がある。また、今回別の TRIM 分子である TRIM20/pyrin の機能に関する知見も得られ、様々な TRIM ファミリーによる免疫応答制御のネットワークの存在が示唆される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

SLE においては病因が不明であることから現状において根本的な治療はなく、ステロイドや免疫抑制薬による対症療法に依存している。本研究の仮説が証明できれば TRIM21 とその関連分子を標的とした創薬への展開が期待できる。

【参考・引用文献】

1. Yoshimi R, et al.: Gene disruption study reveals a nonredundant role for TRIM21/Ro52 in NF- κ B-dependent cytokine expression in fibroblasts. *J Immunol.* 182(12): 7527-7538, 2009.
2. Kamiyama R, Yoshimi R, et al.: Dysfunction of TRIM21 in interferon signature of systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 28(6): 993-1003, 2018.
3. Kunishita Y, Yoshimi R, et al.: TRIM21 dysfunction enhances aberrant B-cell differentiation in autoimmune pathogenesis. *Front Immunol.* 11:98, 2020.
4. Kunishita Y, Yoshimi R, et al.: Anti-TRIM21 antibody is associated with aberrant B-cell function and type I interferon production in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 30(13):2054-2065, 2021.
5. Samukawa S, Yoshimi R, et al.: The PRY/SPRY domain of pyrin/TRIM20 interacts with β ₂-microglobulin to promote inflammasome formation. *Sci Rep.* 11:23613, 2021.