2025 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	**SLE の B 細胞免疫代謝ダイナミズムの解明と新規バイオマーカー探索**
キーワード	①SLE、②B 細胞、③免疫代謝

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏　名	ウエノ　マサノブ 上野　匡庸
配付時の所属先・職位等 （令和 7 年 4 月 1 日現在）	産業医科大学 医学部 第 1 内科学講座　助教
現在の所属先・職位等	同上
プロフィール	産業医科大学病院で初期研修終了後、産業医科大学や関連施設で研鑽を積み、膠原病内科医としてリウマチ専門医を取得した。2019 年より産業医科大学医学研究科に進学し、2023 年に学位を取得。同年 4 月より産業医科大学医学部　第 1 内科学講座の助教、病棟医長を務めており、2025 年 7 月より HIV 診療センター部長も兼任している。今まで数々の学会で受賞歴もある。

1. 研究の概要

全身性エリテマトーデス(SLE)は若年女性に好発し、全身の様々な臓器が侵される自己免疫性疾患である。SLE の病態には様々な免疫担当細胞が関わるが、中でも**B 細胞は病態形成において中心的な役割を担う[1,2]**。B 細胞は、様々な刺激を受けた結果、plasmocyte 分化、過剰な自己抗体産生が誘導され、組織障害を生じる**[3]**。しかしながら、B 細胞の分化誘導機構については未だ不明な点が多い。

近年、免疫細胞の活性化や分化における免疫代謝の重要性が注目されている。癌細胞の増殖や免疫細胞の分化には、代謝変容による膨大な ATP 等のエネルギー産生や生体構成成分の生合成が必要となる。細胞内代謝経路には主に、①解糖系、②ペントースリン酸回路、③酸化的リン酸化、④脂肪酸酸化、⑤脂肪酸合成、⑥アミノ酸代謝 （グルタミノリシス）の 6 つの経路が存在するが**(図 1 参照)**、**これらの動態が様々に変化することで細胞の活性化や分化偏向に密接に関与することが明らかとなりつつある。**

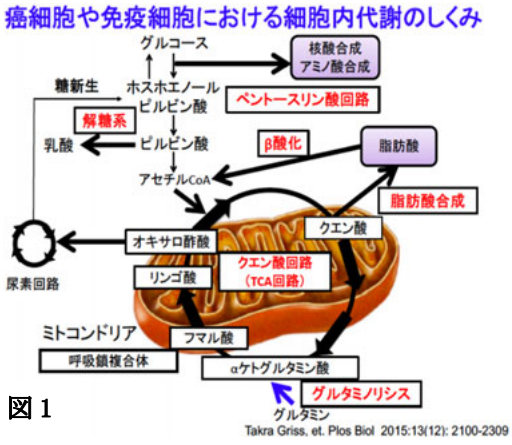


図 1

2. 研究の動機、目的

免疫代謝(Immunometabolism)の分野は近年基礎医学分野では脚光を浴び、多くの報告がなされ、その詳細かつ特徴的な代謝の機序が明らかになりつつある。**実際に SLE では各免疫担当細胞における細胞内代謝異常が報告されている[4,5]**。しかし、ヒトの免疫細胞、特に自己免疫疾患病態との関連については依然不明な点も多い。**今回 SLE 病態の更なる解明を免疫代謝の観点から解析することが有用であるかどうかを検証する。**特に、B 細胞は活性化時に解糖系に代

謝が意図的にシフトすることが報告されており[6,7]、この代謝シフトが SLE における異常な B 細胞の活性化と抗体産生の複雑なプロセスに関与している可能性がある。しかしながら、健常人や SLE 患者の B 細胞における解糖系やその異常を詳細に検討した報告はほとんどみられない。**今回我々は、B 細胞の解糖系に注目し、その SLE 病態への関連性を検討することを目的とした**。

本研究では、**まず *in vitro* で B 細胞における免疫代謝機構をシグナル伝達経路との関連、エピゲノム制御などの観点から明らかにする。更に SLE 患者検体を用いて疾患におけるそれらの重要性を検証する。その結果、SLE 病態の更なる解明、代謝機能の評価が SLE の活動性や再燃のバイオマーカーとなりうるのかを検討することを目的としている。**

3. 研究の結果

新たな SLE の病態解明ならびに SLE の活動性を評価する新規バイオマーカーの手法として免疫代謝に注目して研究を進めており、以下のような経緯で研究を行ってきた。

① ヒト B 細胞を用いたサイトカイン受容体発現の検討

In vitro で $CD19^+$細胞を B 細胞受容体、CD40 リガンド、Lox(Toll like reseptor (TLR) 7 ligand)、CpG(TLR 9 ligand)で刺激すると、CpG 刺激で有意に 24 時間後の $CD27^-CD19^+$細胞で IL-21 受容体発現が亢進した。**CpG で刺激した $CD27^-CD19^+$細胞に、24 時間後に IL-21 を添加すると、plasmocyte 分化誘導因子 IRF4、PRDM1 発現が誘導された。**

② 解糖系と IL-21 受容体発現誘導の関与についての検討

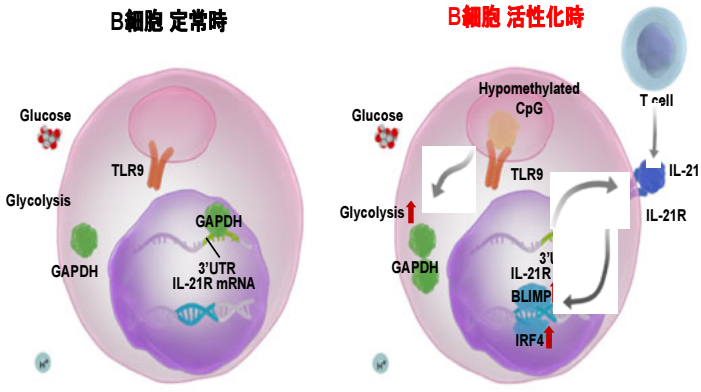
$CD19^+$細胞を CpG で刺激すると、30 分以内に解糖系を示す ECAR(extracellular acidification rate)が亢進し、酸化的リン酸化を示す OCR は亢進しなかった。CpG 刺激によって解糖系に関与する酵素(GLUT1/3, HK1/2, GAPDH, PFKP, PKM1/2, LDH)の遺伝子発現が亢進することが明らかになった。つまり、CpG 刺激によって IL-21 受容体の発現と解糖系亢進が誘導され、その両者に関連がある可能性が考えられた。

③ 各種代謝阻害薬と IL-21 受容体発現誘導の関与についての検討

各種代謝阻害薬を使用して B 細胞を pretreatment し、その後 CpG 刺激を行い IL-21 受容体の発現を評価した。結果は、各種阻害剤の中でも解糖系阻害薬である **2-DG (ヘキソキナーゼ 2(HK2)阻害剤) と Hepatelidic acid (GAPDH 阻害剤) により選択的に抑制された(他の代謝阻害薬では発現に変化はなかった)**

④ GAPDH と IL-21 受容体 mRNA の結合についての検討

IL-21 受容体の mRNA 発現は 2-DG 添加により低下しなかったため、解糖系は IL-21 受容体発現の翻訳後修飾に関与すると考えられた。**抗 GAPDH 抗体で RNA 免疫沈降を行なった結果、無刺激条件でみられた IL-21 受容体 mRNA と GAPDH の結合は CpG 刺激により解除された**(図 3 参照)。



⑤ SLE 患者 B 細胞における代謝機能の検討

SLE 患者 $CD27^-CD19^+$細胞では無刺激下で、健常人に比し ECAR が上昇しており、HK2、GAPDH の遺伝子発現量も増加していた。**GAPDH 発現量は、IL-21 受容体、IRF4、PRDM1 の mRNA 発現量、plasmocyte 絶対数、SLEDAI-2K と相関した。**

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究では、SLE における B 細胞異常の新たな病態機序として、解糖系の亢進および GAPDH を介した IL-21 受容体発現制御の関与を明らかにした。これらの成果は、SLE の病態増悪や再燃を予測する新規バイオマーカーの確立につながる可能性を示すとともに、免疫代謝を標的とした新たな治療戦略の開発にも寄与しうるものである。今後は、患者検体を用いたさらなる検証や縦断的解析を通じて、免疫代謝異常と疾患活動性・臓器障害・治療反応性との関連を明らかにし、基礎研究で得られた知見を臨床応用へと発展させたい。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

全身性エリテマトーデス（SLE）は若年女性に多く発症し、長期にわたり生活の質や社会生活に大きな影響を及ぼす疾患です。近年、治療は進歩しているものの、再燃や臓器障害を完全に防ぐことは依然として難しく、病態のさらなる解明と新たな治療標的の探索が求められています。

本研究では、SLE の病態に深く関わる B 細胞の「代謝」に着目し、疾患活動性や再燃を予測する新たな指標、さらには将来的な治療法の開発につながる知見を得ることを目指しています。皆様からのご支援は、患者さん一人ひとりにより適切な医療を届けるための大きな力となります。研究成果を臨床へ還元し、SLE 患者さんの将来に貢献できるよう、真摯に研究に取り組んでまいります。