

関節リウマチを誘発する T 細胞及びその病態制御メカニズムを発見

筑波大学 医学医療系 松本功准教授、住田孝之教授、蔵田泉助教らの研究グループは、関節リウマチ (RA) 患者における自己抗体の炎症惹起能を制御する新規 T 細胞群を発見しました。

本研究グループの関節炎動物モデルリンパ節では、関節炎病初期にインターロイキン (IL)-17 を産生する濾胞性 T 細胞 (Tfh17 細胞) が多く存在し、その群は表面に OX40 分子を高発現していました。濾胞性 T 細胞は自己抗体産生の増加、及びその炎症惹起性に変化をもたらしますが、糖鎖解析により、IgG (免疫グロブリン) の低シアル化が病態誘導期に進行していることが判明しました。この自己抗体は、免疫複合体を作ることにより、関節炎が治癒している時期の抗体よりも TNF α などのサイトカインをより多く放出し、病因性が高いと考えられます。生体内で OX40 経路を抑制することにより関節炎が減弱し、Tfh17 細胞が低下し、B 細胞ではシアル化を誘導する酵素 (St6gal1) が回復し、自己抗体のシアル化が改善していました。

未治療の RA 患者末梢血の解析では、変形性関節症患者と比べて、OX40 を発現する Tfh17 細胞が増加し、Tfh17 細胞数は ACPA と正の相関をする一方、形質芽細胞の St6gal1 とは負の相関を示しました。

これらのことより、OX40 を発現する T 細胞が自己抗体のシアル化を負に制御し、RA の病態悪化に関わっていることが明らかになりました。

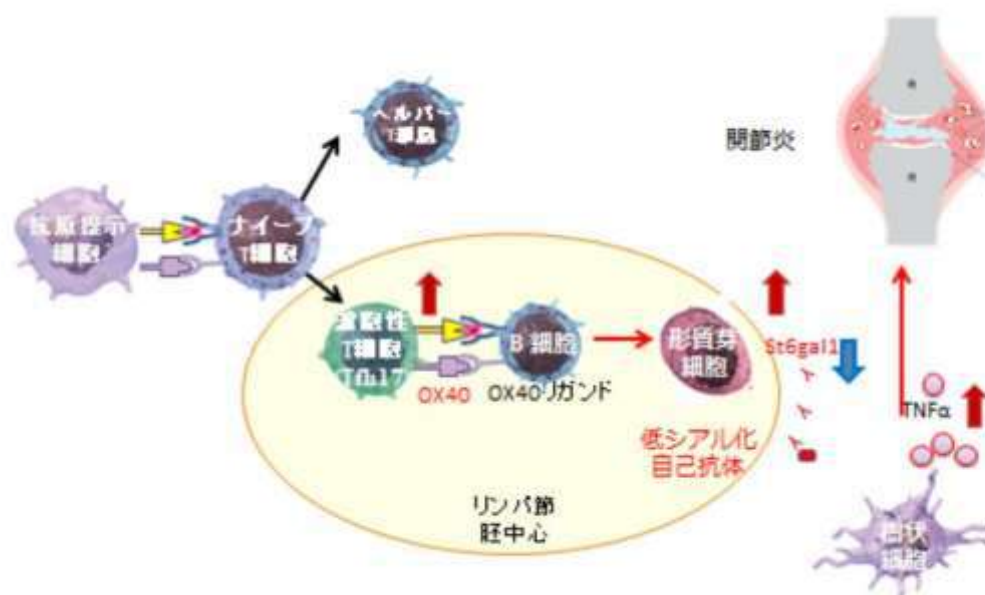


図 関節炎における OX40 シグナルを介した Tfh17-B 細胞の悪化メカニズム

リンパ節内濾胞性 T 細胞（特に IL-17 を産生する Tfh17）は OX40 を発現しており、B 細胞の形質芽細胞への分化増殖、及びその細胞内の St6gal1 発現低下をきたし、炎症性サイトカインを高く誘導する低シアル化自己抗体産生を促す。低シアル化自己抗体は免疫複合体を介して、TNF α などのサイトカインを強く発現し関節炎に関わっている。

RA 患者で見出された OX40 を介するシアル化制御の機構の分子メカニズムを解明することにより、サイトカインを直接制御する治療法と異なる、感染症などを引きこさない、自己免疫特異的治療法の開発が期待されます。

日文新聞发布全文

<http://www.tsukuba.ac.jp/wp-content/uploads/190718matsumoto-1.pdf>)

文：JST 客观日本编辑部翻译整理