

全身性エリテマトーデスにおける CD4+CD52+細胞の免疫調節に関する研究

研究分担者 川上 純 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 教授)

研究協力者 一瀬邦弘 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 助教)

柳原克紀 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床検査医学 教授)

研究要旨 全身性エリテマトーデス(SLE)は多彩な免疫学的異常を伴い、多臓器が障害される全身性自己免疫疾患である。SLE における抑制系シグナルに関してはこれまで様々な議論がなされており、一定の見解が得られていない。CD52 分子は B 細胞、T 細胞、単球/マクロファージなどの免疫系細胞に発現しており、慢性リンパ球性白血病(CLL)治療のターゲットとなっている。最近、健常人の末梢血における CD52high T 細胞が CD52low T 細胞活性を抑制する機能を有する可能性が示唆された(Nat Immunol. 2013 Jul;14(7):741-8.)。そこで今回、我々は SLE における CD4+CD52+細胞の免疫調節に関する役割を検討した。その結果、SLE では健常人や他のリウマチ性疾患に比べて CD4+CD52high T 細胞および CD8+CD52high T 細胞の集団が少なくなることがわかった。また、この CD52high T 細胞は従来の制御性 T 細胞(Treg)とは異なる抑制性 T 細胞の集団であることが示唆された。これらのことは SLE の病態や治療標的因子を議論する上で、重要な役割を果たすと考えられ、機能的意義を解明することが今後のテーマとなるであろう。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)における制御性 T 細胞(Treg)の役割について議論が分かれており、一定の見解が得られていない。CD52 は T 細胞や B 細胞を始めとする様々なリンパ球に発現している。最近、CD4+ CD52high 細胞から切断された可溶性 CD52 が Siglec-10 を介して CD4+ CD52low 細胞の活性化を抑制することが報告され、自己免疫性疾患などの病態に関与することが示唆された。この CD4+CD52+細胞は従来の制御性 T 細胞とは異なる機能を有していると思われ、SLE におけるその機能的意義について検討したいと考えた。

B. 研究方法

健常人(N=7)、SLE 患者(N=13)、非 SLE 患者(N=5)のヒト末梢血単核細胞を分離し、フローサイトメーターにて CD4+CD25high 細胞、CD4+CD25+CD127- 細胞 (Treg) および CD4+CD52+T 細胞発現を検討した。さらに CD4+CD52+細胞は CD52high と CD52low の集団に分けて解析を行った。同時に SLE の疾患活動性を示す、Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)、抗 ds-DNA 抗体価、補体価など

との相関を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は長崎大学臨床研究倫理委員会、ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理審査委員会における「全身性エリテマトーデスの病態を多角的に解析する臨床研究」による承認を得て、プロトコールを遵守して行った。

C. 研究結果

今回の研究の SLE 患者は疾患活動性示す、SLEDAI 9.75 ± 4.35 、C3 83.0 ± 18.8 mg/dl、C4 18.9 ± 5.11 mg/dl、抗 ds-DNA 抗体 18.4 ± 50.8 IU/ml で中等度の疾患活動性を有する患者群であった。CD4+CD25high 細胞および CD4+CD25+CD127-細胞(Treg)の集団は各群間に有意差を認めなかった。CD4+CD52+細胞のうち CD52high 細胞は健常人 SLE 患者 非 SLE 患者群で各々 84.9 ± 9.93 (%)、 62.3 ± 17.2 (%)、 56.2 ± 22.5 (%)と健常人群で有意に多く認められた(健常人群 vs. SLE 群; $p=0.0492$, 健常人群 vs. 非 SLE 群; $p=0.0377$)。一方、CD52low 細胞は健常人、SLE 患者および非 SLE 患者で各々 9.76 ± 9.46 (%)、 27.2 ± 13.0 (%)、 26.9 ± 17.8 (%)と SLE 群で高い傾向にあった(健常人群 vs. SLE

群;p=0.0518)。

D. 考察

SLE などの自己免疫性疾患では CD4+CD52^{high} 細胞発現が低下し、CD4+CD52^{low} 細胞の出現がみられていることから、この細胞集団が活性化され、自己抗体などの産生に寄与している可能性があると考えられる。

E. 結論

CD4+CD52⁺細胞はこれまでの Treg と異なる機序で、T 細胞を制御し、CD52^{high} と CD52^{low} の発現量の違いが自己免疫性疾患発症に関与している可能性が示唆された。

F. 健康危機情報 総括にて報告

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuriya G, Uchida T, Akazawa S, Kobayashi M, Nakamura K, Satoh T, Horie I, Kawasaki E, Yamasaki H, Yu L, Iwakura Y, Sasaki H, Nagayama Y, Kawakami A, Abiru N. Double deficiency in IL-17 and IFN- γ signalling significantly suppresses the development of diabetes in the NOD mouse. *Diabetologia*. 56 (8): 1773-1780, 2013.
- 2) Kobayashi M, Kaneko-Koike C, Abiru N, Uchida T, Akazawa S, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Ida H, Kawasaki E, Yamasaki H, Nagayama Y, Sasaki H, Kawakami A. Genetic deletion of granzyme B does not confer resistance to the development of spontaneous diabetes in non-obese diabetic mice. *Clin Exp Immunol*. 173 (3): 411-418, 2013.
- 3) Kawashiri SY, Ueki Y, Terada K, Yamasaki S, Aoyagi K, Kawakami A. Improvement of plasma endothelin-1 and nitric oxide in patients with systemic sclerosis by bosentan therapy. *Rheumatol Int*. 2013 Sep 27.

2. 学会発表

- 1) 川尻真也, 中島好一, 竇來吉朗, 鈴木貴久,

岡田覚丈, 中島宗敏, 溝上明成, 松岡直樹, 右田清志, 中村英樹, 折口智樹, 青柳 潔, 川上 純 全身性強皮症合併症と血管内皮機能検査およびバイオマーカーの関連の検討. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 第 22 回国際リウマチシンポジウム. 2013/4/18-4/20.

- 2) 一瀬邦弘, 牛草 健, 梅田雅孝, 中島好一, 鈴木貴久, 竇來吉朗, 岡田覚丈, 川尻真也, 岩本直樹, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. ループス腎炎における Calcium/calmodulin dependent kinase protein type IV のポドサイト機能に対する影響. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 第 22 回国際リウマチシンポジウム. 2013/4/18-4/20.
- 3) 一瀬邦弘, 梅田雅孝, 中島好一, 鈴木貴久, 竇來吉朗, 岡田覚丈, 川尻真也, 岩本直樹, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus における脳脊髄液中サイトカインプロファイルの検討. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 第 22 回国際リウマチシンポジウム. 2013/4/18-4/20.
- 4) Ichinose K, Ushigusa T, Koga T, George C, Tsokos, Kawakami A. Role of Calcium/Calmodulin Kinase On Podocyte Function in Lupus Nephritis. 2013 ACR/ARHP Annual Meeting 13. 2013/10/25/10/30.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。