

発症早期関節炎の末梢血における T 細胞の解析 第 3 報

分担研究者 小竹 茂 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター内科 准教授
 研究協力者 南家由紀 同 講師、川本 学 同 研究室

研究要旨 Th17 の可塑性(plasticity)が最近注目されている。しかし、関節リウマチの発症早期の病態において不明である。今回、発症早期かつ未治療の関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) の患者の末梢血におけるヘルパー T 細胞を Th17 細胞分画およびこの分画細胞のサイトカインの発現を解析した。早期 RA においては IFN γ 産生 Th17 細胞比が抗 CCP 抗体値と関連している可能性が示唆された。

A. 研究目的

Th17 の可塑性(plasticity)が最近注目されている。今回、発症早期かつ未治療の関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) の患者の末梢血におけるヘルパー T 細胞を Th17 細胞分画およびこの分画細胞のサイトカインの発現を解析する。

B. 研究方法

当科受診の早期 RA5 例(罹病期間 6 ヶ月以下)、罹病期間 24 ヶ月の未治療 RA 1 例 (図では*) および変形性関節症(OA)8 例の末梢血におけるヘルパー T 細胞を MACS 法により CD4+CD45RO+に分離したのちフローサイトメトリー法により CCR6, CXCR3, CD161, IL-17, IFN γ の発現を解析した。

(倫理面への配慮)

東京女子医科大学倫理委員会にて臨床研究として承認されている (承認番号 3178)。

C. 研究結果

1)CCR6 および CXCR3 の発現で 4 分割した場合、CCR6+CXCR3-分画に IL-17 産生細胞の約 80% が認められた [Kruskal-Wallis, $p=0.0014$ (RA), $p=0.00017$ (OA)] (図 1)。さらにこの分画の IL-17 産生細胞の約 80% は CD161+細胞であった。

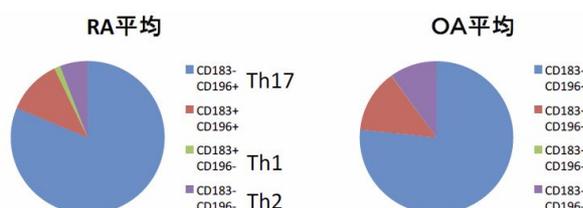


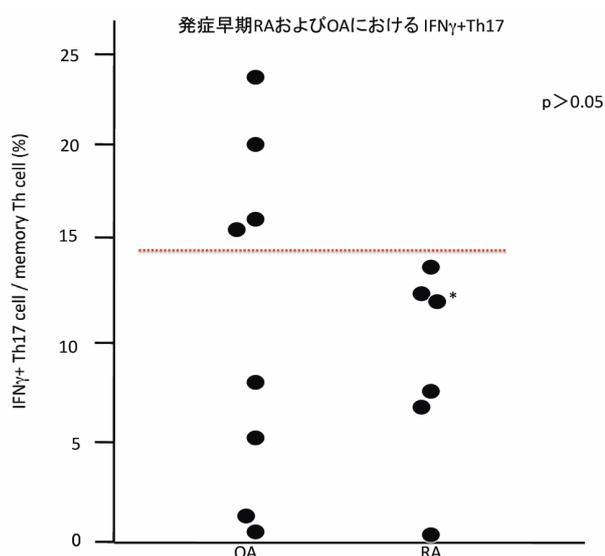
図 1 CCR6, CXCR3 で分割した場合、IL-17 産生細胞の含まれる比率

2)Th17 細胞(CCR6+CXCR3-)の memory Th 細胞に対する比率および IL-17+Th17 細胞の memory Th 細胞に対する比率は RA と OA の間に統計学的有意差は認められなかった。

意差は認められなかった。

3)IFN γ +Th17 細胞の memory Th 細胞に対する比率は RA と OA の間に統計学的有意差は認められなかった。しかし、RA において OA よりも少ない傾向が認められた (図 2)。

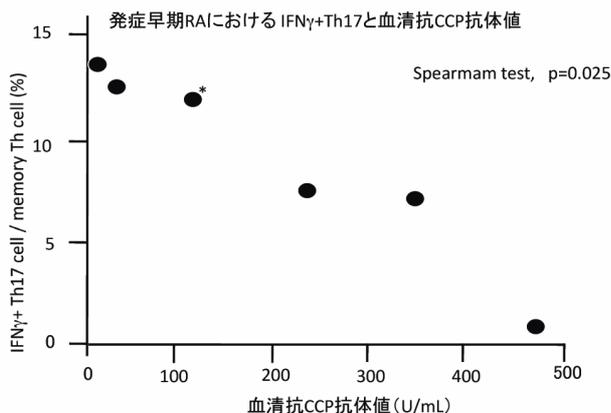
図 2



4) RA において Th17 細胞の memory Th 細胞に対する比率は 罹病期間でプロットすると罹病期間 3M でピークを示す傾向が認められた。IFN γ +Th17 細胞の memory Th 細胞に対する比率は、罹病期間と正の相関を示す傾向が認められた。

5) RA の IFN γ +Th17 細胞の memory Th 細胞に対する比率は血清抗 CCP 抗体値と負の相関を示した (Spearman test, p=0.025)(図 3)

図 3



D. 考察

Th17 細胞に関して当研究班の分類法の妥当性が示された。今回の我々の検討での、未治療早期 RA における、IFN γ +Th17 細胞の CD4+細胞に対する比率の低値傾向および、抗 CCP 抗体値と有意な負の相関から、IFN γ +Th17 細胞が滑膜に集積して滑膜炎に関与している可能性が示唆されるかもしれない。今後さらに症例数を増やし検討する。

E. 結論

Th17 細胞に関して当研究班の分類法の妥当性が示された。早期 RA においては IFN γ 産生 Th17 細胞比が抗 CCP 抗体値と関連している可能性が示唆された。今後さらに症例数を増やし検討する。

F. 健康危機情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

国内

- 1) 南家由紀、小竹 茂 最新医学 M-CSF/GM-CSF 66-72, 2014.
- 2) 小竹 茂 関節リウマチ治療における滑膜切除術の適応 Ortho Interface, Salvus 31 2014, in press.
- 3) 南家由紀 小竹 茂 ステロイドの上手な減らし方 臨床と研究 91(4), 11-13, 2014.

海外

- 1) Nanke Y, Kobashigawa T, Yago T, Kawamoto M,

Yamanaka H, Kotake S. A novel peptide from TCTA protein inhibits proliferation of fibroblast-like synoviocyte (FLS) from rheumatoid arthritis patients. Centr Eur J Immunol, 39: 468-470, 2014.

- 2) Kobashigawa T, Nanke Y, Takazoe M, Iihara K, Yamanaka H, Kotake S. A Case of Human Leukocyte Antigen (HLA) B27-Positive Intestinal Behçet's Disease with Crohn's Disease-Like Anal Fistulas. Clin Med Insights Case Rep 7:13-9. 2014.

2. 学会発表

国内

- 1) 小竹 茂、南家由紀、八子 徹、川本 学、山中 寿 ヒト破骨細胞の細胞膜には voltage-dependent anion channel (VDAC) が発現しており分化を制御している 第 2 報 : Time lapse 装置による観察 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 P2-016 2014.4.25
- 2) 小竹 茂、八子 徹、川本 学、南家由紀 T cell leukemia translocation-associated gene (TCTA) 遺伝子導入マウスにおける骨解析 0-050 第 32 回日本骨代謝学会 2014 年 7 月 25 日(金) 大阪

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