

免疫疾患における樹状細胞-濾胞性ヘルパーT細胞-B細胞軸の異常の解明と治療法の開発に関する研究

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
研究協力者 中山田真吾 産業医科大学医学部第一内科学講座 講師
研究協力者 久保智史 産業医科大学医学部第一内科学講座 助教

研究要旨 全身性エリテマトーデス (SLE)などの自己免疫疾患では、B細胞による過剰な自己抗体産生とそれを誘導する濾胞性ヘルパーT(Tfh)細胞の活性化が重要な役割を担う。今年度は、SLE患者では末梢血免疫担当細胞において、可塑性を有する Tfh/Th1 細胞と CXCR5⁻CXCR3⁺ memory B細胞が相関して検出され、両者は IFN- γ /T-bet シグナルを介して、その分化と機能を共有する事が示唆された。また、CD11c⁺CD123⁻の新たな樹状細胞様の亜集団が存在し、B細胞分化と疾患活動性に関与していた。以上から、SLE患者では末梢血免疫担当細胞の分化異常が存在し、新規樹状細胞サブセット、可塑性を有する Tfh/Th1 細胞、ケモカイン受容体発現異常を伴う effector memory B細胞の相互作用による病因的関与が考えられた。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス (SLE)などの自己免疫疾患では、B細胞による過剰な自己抗体産生とそれを誘導する濾胞性ヘルパーT(Tfh)細胞の活性化が重要な役割を担う。本研究では、自己免疫疾患の病態形成において、樹状細胞(DC) - Tfh細胞 - B細胞軸を中心に、DCのシグナルがT細胞サブセットのバランス異常を介して、Tfh細胞への分化の偏向を誘導する過程を解明する。さらに、疾患活動性や治療抵抗性に関わる細胞群が明らかにし、多様な免疫病態に応じたオーダーメイド治療の開発を目指す。

B. 研究方法

健常人、関節リウマチ(RA)患者、SLE患者より末梢血を採取し、8カラーフローサイトメトリー(FACSVerse)を用いて、T細胞、B細胞、DCの表現型、及び患者背景との関連性を検討し、疾患活動性や治療抵抗性に関わる細胞群を検討した。さらに、ヒト末梢血T細胞およびB細胞におけるケモカイン受容体、転写因子Bcl-6、T-betなどの誘導機構を解析した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRBで承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

(1) 健常人、RA患者に比してSLE患者では、CD4⁺T細胞におけるCD4⁺ICOS⁺CXCR5⁺Tfh細胞の割合、及び、CD19⁺B細胞中のCXCR5発現を欠くCD19⁺IgD⁻CD27⁻memory B細胞の割合が増加し、両者に正の相関を認めた。

(2) 活性化Tfh細胞とCXCR5⁻CXCR3⁻memory B細胞の割合は、SLEの疾患活動性と相関せず、抗Sm抗体価と相関した。免疫抑制療法により疾患活動性が改善された後も、CXCR5⁻memory B細胞は残存し

た。

(3) SLE 患者では可塑性をもつ Tfh/Th1 (CD4⁺CXCR5⁺ CXCR3⁺)様細胞が増加し、この亜集団は IFN- γ の産生を介して T-bet を発現する CXCR5⁺CXCR3⁺ memory B 細胞を誘導した。

(4) DC サブセットでは、CD11c⁺CD123⁻の新たな DC 様の亜集団が疾患活動性と相関して増加し、クラスター解析では memory B 細胞や plasmablast と正の相関を示した。

D. 考察

SLE 患者の末梢血では、CD11c⁺CD123⁻の新たな DC 様の亜集団が存在し、B 細胞分化と疾患活動性に関与していた。さらに、SLE 患者では可塑性を有する Tfh/Th1 細胞と CXCR5⁺CXCR3⁺ memory B 細胞が相関して検出され、両者は IFN- γ /T-bet シグナルを介して、その分化と機能を共有する事が示唆された。さらに、これらの可塑性をもつメモリーサブセットは、既存治療では根治困難な SLE の病因に関与する可能性が示唆された。

E. 結論

SLE 患者では末梢血免疫担当細胞の分化異常が存在し、新規 DC サブセット、可塑性を有する Tfh/Th1 細胞、ケモカイン受容体発現異常を伴う effector memory B 細胞の相互作用による病因的関与が考えられた。今後、DC/Tfh 細胞/B 細胞の分化異常を齎す細胞内外のシグナル伝達異常の同定とそのシグナル制御による新規治療法の開発が期待される。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, Kubo S, Yunoue N, Wang S-P, Yoshikawa M, Saito K, Tanaka Y.

Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis: A potential target for abatacept therapy. Arthritis Rheum [Epub ahead of print]

2. Iwata S, Yamaoka K, Niino H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Wang S-P, Kondo M, Yoshikawa M, Akashi K, Tanaka Y. Increased Syk phosphorylation leads to overexpression of TRAF6 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus. Lupus (in press)
3. Tanaka Y, Martin Mola E. Can IL-6-targeting catch up TNF-targeting in rheumatoid arthritis: from studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. Ann Rheum Dis (2014) 73, 1395-1397
4. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, Tanaka Y. The JAK inhibitor tofacitinib reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. Ann Rheum Dis (2014) 73, 2192-2198
5. Wang S-P, Iwata S, Nakayamada S, Sakata K, Yamaoka K, Tanaka Y. Tofacitinib, a Jak inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro. Ann Rheum Dis (2014) 73, 2213-2215

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし