

## 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

### 研究成果のポイント

1. 関節炎モデルマウスを用い、関節リウマチを引き起こす自己抗体の産生に重要な濾胞性 T 細胞群の同定、及び病態悪化に関与する機序を明らかにしました。
2. その結果、細胞表面分子 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ていることがわかりました。
3. 本研究により、サイトカインを直接制御する治療法とは異なる、感染症等を引き起こさない、自己免疫特異的治療法の開発が期待されます。

国立大学法人筑波大学 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。

RAでは、抗シトルリン化蛋白抗体(ACPA)などの自己抗体が病因に関連しています。その産生を促す細胞として濾胞性T細胞が重要であることが知られています。この細胞はB細胞と協調し、自己抗体の脱シアル化を介して、RAの炎症病態悪化を促している可能性があります。どの濾胞性T細胞群がどのようにシアル化をコントロールするかは明らかではありませんでした。

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 $\alpha$ 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。

本研究の成果は、2019年7月12日付「Annals of the Rheumatic Diseases」でオンライン先行公開されました。

## 研究の背景

関節リウマチ(RA)は、罹患率が人口の約1%と、頻度の高い自己免疫性炎症性疾患です。しかしながら、病因については未だ不明点が多くあります。抗シトルリン化蛋白抗体(ACPA)などの自己抗体の有無はRA診断に重要な指標ですが、その炎症惹起能を制御するメカニズムは不明です。そこで本研究では、独自の関節炎動物モデル、及び関節リウマチ患者検体を用いて、T細胞、B細胞、及び自己抗体の挙動を検索しました。

## 研究内容と成果

関節炎モデルマウスのリンパ節に着目したところ、関節炎病初期にIL-17を産生する濾胞性T細胞(Tfh17細胞)が多く存在し、表面にOX40分子を高発現していました。また、この細胞を含むTfh細胞は、B細胞を形質芽細胞へと分化させ、自己抗体産生の増加、及び細胞内でのシアル化を誘導する酵素(St6gal1)を低下させました。このマウスの関節炎誘導期及び寛解期の自己抗体(抗glucose-6-phosphate isomerase GPI抗体)を糖鎖解析したところ、IgG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、関節炎が寛解している時期の抗体よりも、TNF $\alpha$ 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を抑制することにより関節炎が減弱してTfh17細胞が低下するとともに、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。

また、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、B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の病態増悪に関わっていることが明らかになりました。

## 今後の展開

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は異なる、感染症等を引き起こさない、自己免疫特異的治療法の開発が期待されます。特にOX40シグナルがどのようにst6gal1を抑制するかを見出すことにより、自己抗体の産生制御及び炎症を起こしにくい自己抗体へと偏向させることが考えられます。さらに、本研究グループのモデルでは、OX40を保持するTfh17細胞がある時期から減少しますが、その制御機構を見出すことが望まれます。また全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群など、他の自己抗体が病因に関与する疾患でも同様の機序がある可能性があり、検討が待たれます。

参考図

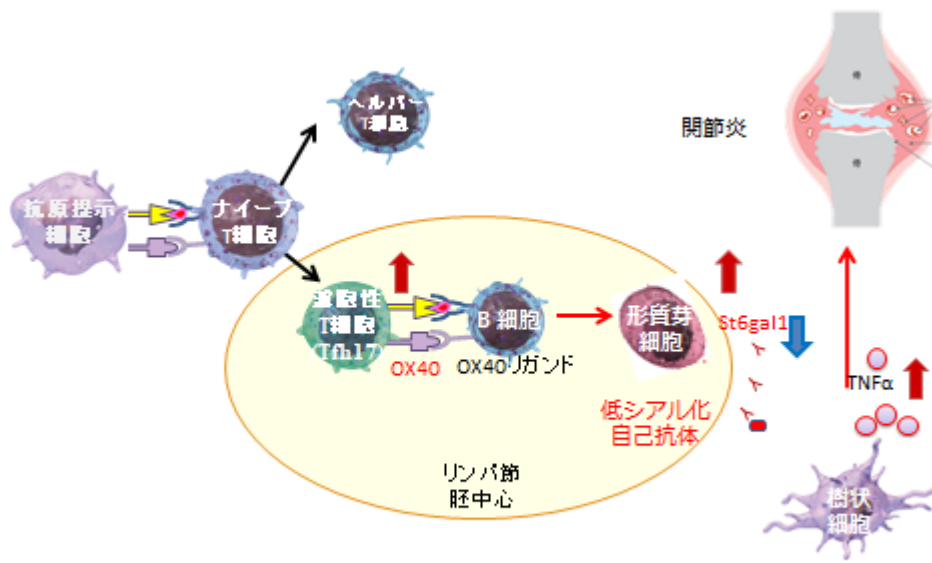


図 関節炎におけるOX40シグナルを介したTh17-B細胞の悪化メカニズム

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  $\alpha$  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。

用語解説

- 注1) OX40  
OX40 は活性化 T 細胞に発現する。そのリガンド OX40L は、樹状細胞や活性化 B 細胞などの抗原提示細胞や内皮細胞に発現する。OX40L-OX40 シグナルは T 細胞の生存を助け、ヘルパー T 細胞の分化を促す
- 注2) St6gal1  
Beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase 1 シアル酸を付加する酵素

掲載論文

【題名】 Potential involvement of OX40 in the regulation of autoantibody sialylation in arthritis.  
(OX40 の関節炎自己抗体シアル化の制御における潜在的意義)

【著者名】 Izumi Kurata<sup>1</sup>, Isao Matsumoto<sup>1</sup>, Ayako Ohyama<sup>1</sup>, Atsumu Osada<sup>1</sup>, Hiroshi Ebe<sup>1</sup>, Hoshimi Kawaguchi<sup>1</sup>, Shunta Kaneko<sup>1</sup>, Yuya Kondo<sup>1</sup>, Hiroto Tsuboi<sup>1</sup>, Azusa Tomioka<sup>2</sup>, Hiroyuki Kaji<sup>2</sup> and Takayuki Sumida<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Japan

<sup>2</sup>Glycoscience & Glycotechnology Research Group, Biotechnology Research Institute for Drug Discovery, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Tsukuba, Japan

【掲載誌】 *Ann Rheum Dis.* in press (DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215195)

問合わせ先

松本 功(まつもと いさお)

筑波大学 医学医療系(膠原病・リウマチ・アレルギー内科学) 准教授