

審査の結果の要旨

氏名 櫻井 恵一

本研究は、関節リウマチ（RA）において重要な役割を果たしていると考えられる CD4 陽性 T 細胞の病態への関わりを明らかにするため、次世代シーケンサーを用いて、T 細胞受容体（TCR）レパトワを RA 患者 18 名、年齢・性別マッチした健常人コントロール 21 名について解析し、TCR レパトワ多様性と、疾患活動性や HLA のリスクアレル保有数の相関および血清サイトカイン濃度との相関を見ることにより、RA の病態の間接的評価を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. 高疾患活動性 RA 群では CD4 陽性メモリー T 細胞、ナイーブ T 細胞の双方においてクローナルな増殖の程度の強い expanded clone が健常人群より増加し、RA において少数のクローンのみが偏ってクローナルに増殖する免疫環境が存在することが確認された。
2. CD4 陽性 T 細胞の T 細胞受容体への抗原の提示にかかわる HLA classII の、shared epitope を有する risk allele 数が多いほどクローナルな増殖が増え多様性が減ることが確認された。
3. RA の疾患活動性と CD4 陽性 T 細胞のクローナルな増殖が相関していることが示された。したがって、1 および 2 も踏まえ、RA では HLA 上に提示される特定の自己抗原に反応する TCR を有する一部の CD4 陽性 T 細胞がクローナルに増殖し病態に関連すると考える。
4. 一般に CD4 陽性 T 細胞をメモリー T 細胞とナイーブ T 細胞の 2 つの T 細胞サブセットが抗原提示において異なると考えられている。しかし、RA 群において CD4 陽性メモリー T 細胞のみならず、CD4 陽性ナイーブ T 細胞でも同様にクローナルに増殖した TCR レパトワの特徴を持つことが確認された。これは、homeostatic expansion が RA の病態に関連し、homeostatic expansion が TCR 刺激に依存するため、CD4 陽性ナイーブ T 細胞においても CD4 陽性メモリー T 細胞と同様に、TCR 刺激によって増殖するクローンに偏りが生ずるためと考える。
5. 関節リウマチの病態と関連があると考えられる、血清中の炎症性サイトカイン濃度とレパトワ多様性との間で、疾患活動性とは逆の相関を示した。これは、炎症性サイトカインが抗原特異的なクローナルな増殖に直接関与しないことを示唆し、逆に炎症性サイトカインは抗原特異的な反応とは関係なく、偏りのない CD4 陽性 T 細胞増殖を誘導し、レパトワ多様性が増えると考えられる。

以上のように、本研究では、次世代シーケンサーによって得られた CD4 陽性ナイーブ T 細胞および CD4 陽性メモリー T 細胞の TCR レパトワ情報を、RA 患者と年齢・性別をマッチさせた健常人コントロールとの間の差異、RA 患者における疾患活動性をはじめとした疾患関連パラメータとの相関、抗原提示に関連すると考えられる GWAS 遺伝子である shared epitope のリスクアレル数との相関、および炎症性サイトカインとの相関を検討した。その結果、CD4 陽性のナイーブ T 細胞とメモリー T 細胞の双方において CD4 陽性 T 細胞が特定の自己抗原と反応しクローナルに増殖することによるが RA の病因において重要であることを間接的に示し、さらにこのクローナルな増殖が炎症性サイトカインの影響とは独立した免疫現象と考えられることをしめした。

本研究は、以上の結果から近年効果を上げている抗サイトカイン療法とは異なる、抗原特異的な治療の開発の重要性を示唆する知見を得ており、今後、抗サイトカイン療法無効の患者に対する新規の治療の方向性にも重要な示唆を与えるものと考えられる。以上から、学位の授与に値するものと思われる。