

## 審査の結果の要旨

氏名 石垣和慶

本研究は関節リウマチ患者の検体を用いて、シングルセル解析と次世代シーケンサー解析を併用し網羅的な T 細胞受容体 (TCR) レパトア解析を行い、シングルセルレベルでの遺伝子発現解析を並行して行っている。この実験より下記の結果を得ている。

1. シングルセル解析と次世代シーケンサー解析という相補的な性質を持つ解析系を組み合わせることで、網羅的な TCR レパトア解析の実験系を確立した。
2. 関節リウマチ患者の末梢血中のメモリーCD4 陽性 T 細胞は健常人と比較してクローナルな増殖傾向が強いことを示した。
3. 関節組織内でクローナルな増殖傾向の強い CD4 陽性 T 細胞クローンにおいて、TNFSF14 (LIGHT)、Th1 のマーカー遺伝子、CD5、CXCR4、JAK3 などの発現が高いことを確認した。LIGHT は活性化 T 細胞の膜上に発現し破骨細胞分化に重要であることが示されており、CD5 は自己反応性 T 細胞と、CXCR4 は関節炎の発症との関連が報告されており、この CD4 陽性 T 細胞クローンは関節内自己抗原に反応してクローナルな増殖と活性化を起こしたと推測され、関節リウマチの病態に関与している可能性が高いと考えられた。

以上、本論文は次世代シーケンサーという新しい解析手法を TCR 解析とシングルセル遺伝子発現解析に応用することで、関節リウマチの病態に関与するメモリーCD4 陽性 T 細胞のクローンの候補を同定することに成功した。この手法は従来の実験系よりも仮説に依存しないものであり、新たな知見が得られる可能性はあると思われる。この実験系を拡大することで関節リウマチの病態生理の解明や、最終的には関節炎に関与する新規自己抗原の同定に繋がり得ると考える。以上より本研究は学位の授与に値するものと考えられる。