

Increased CD226 Expression on CD8+ T Cells Is Associated with Upregulated Cytokine Production and Endothelial Cell Injury in Patients with Systemic Sclerosis

綾野, 雅宏

<https://hdl.handle.net/2324/1560377>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：綾野 雅宏

論 文 名：Increased CD226 Expression on CD8⁺ T Cells Is Associated with Upregulated Cytokine Production and Endothelial Cell Injury in Patients with Systemic Sclerosis

(全身性強皮症患者では CD8 陽性 T 細胞上の CD226 発現が増加し、サイトカイン産生および血管内皮細胞傷害の亢進に関与している)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

全身性強皮症は血管障害、皮膚および諸臓器の線維化を特徴とする自己免疫疾患である。全身性強皮症患者の末梢血や肺組織には活性化あるいは抗原特異的に増殖した CD8 陽性 T 細胞が存在しており、エフェクターメモリー CD8 陽性 T 細胞が全身性強皮症の臓器障害において重要な役割を果たしていると考えられる。しかしながら全身性強皮症の病態におけるエフェクターメモリー CD8 陽性 T 細胞の機能はいまだ明確ではない。

本研究において我々は、全身性強皮症患者および健常者から採取した末梢血エフェクターメモリー CD8 陽性 T 細胞を用いて DNA マイクロアレイ解析を行い、両者で免疫応答および細胞接着に関与する遺伝子群の発現パターンが有意に異なることを見出した。さらにこの遺伝子群の中で CD226 (別名 DNAM-1) について詳細な検討を行ったところ、全身性強皮症患者において CD226 高発現 CD8 陽性 T 細胞が有意に増加 (Fig.1) し、その割合は皮膚硬化および間質性肺病変の重症度に相関していた (Fig.2)。また CD226 陽性 CD8 陽性 T 細胞は CD226 陰性 CD8 陽性 T 細胞と比較して各種サイトカインの産生が多く、全身性強皮症患者では健常者と比較してインターロイキン 13 (IL-13) の産生およびヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) に対する細胞傷害活性が亢進していた (Fig.3、Fig.4)。細胞傷害活性は CD226 高発現 CD8 陽性 T 細胞の割合と正の相関を示し (Fig.5)、CD8 陽性 T 細胞において CD226 を介したシグナルを阻害すると、共刺激、サイトカイン産生および HUVEC に対する細胞傷害活性は低下した (Fig.6、Fig.7)。

これらの結果から CD8 陽性 T 細胞における CD226 の発現亢進は全身性強皮症の臓器障害の程度を反映し、向線維化サイトカイン IL-13 を含めた各種サイトカインの産生および血管内皮細胞傷害を介して全身性強皮症の病態形成に関与していると考えられ、さらには CD226 をターゲットとした治療は全身性強皮症に対する有用な治療となり得る。

Fig.1

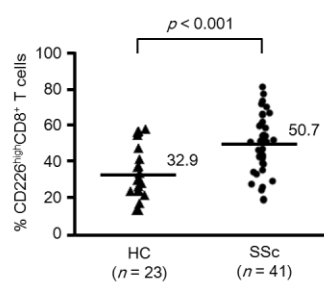


Fig.2

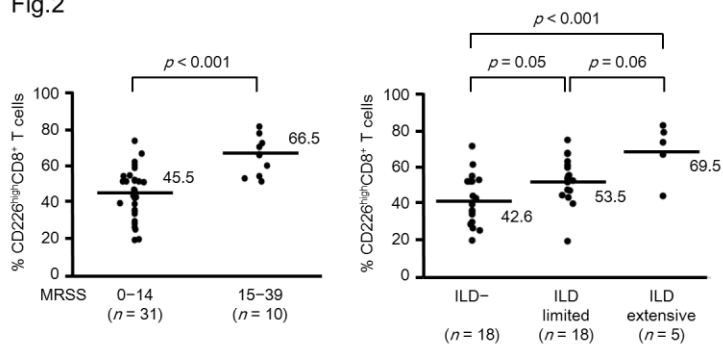


Fig.3

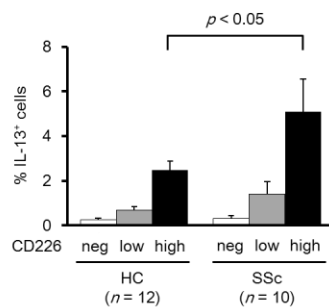


Fig.4

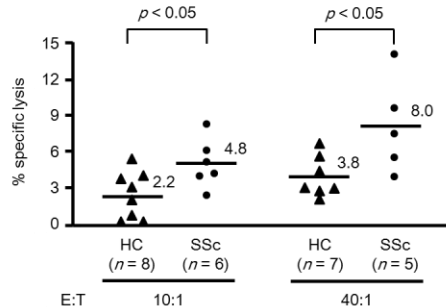


Fig.5

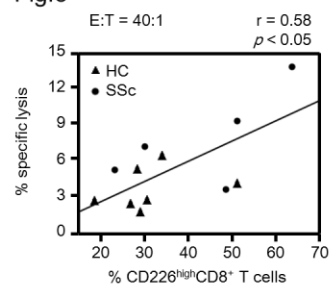


Fig.6

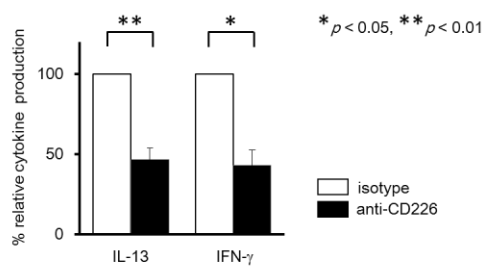
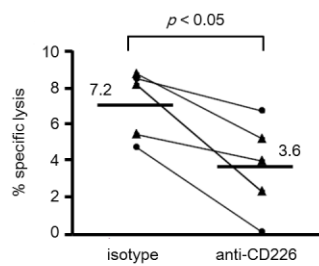


Fig.7



HC, healthy

control; SSc, systemic sclerosis; MRSS, modified Rodnan skin thickness score; ILD, interstitial lung disease.