

## Generation mechanism of RANKL+ effector memory B cells : relevance to the pathogenesis of rheumatoid arthritis

大田, 友里

<https://hdl.handle.net/2324/1785361>

---

出版情報 : 九州大学, 2016, 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 (3)



氏 名：大田 友里

論文名：Generation mechanism of RANKL<sup>+</sup> effector memory B cells:  
relevance to the pathogenesis of rheumatoid arthritis

( RANKL 陽性エフェクターメモリーB細胞の産生メカニズム  
－関節リウマチの病態との関連－ )

区 分：甲

### 論文内容の要旨

序文：関節リウマチ(RA)の病態において、T細胞との相互作用やサイトカインの産生といった、自己抗体産生とは異なったB細胞のエフェクター機能が着目されている。Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL) は骨破壊にかかわる重要なサイトカインであり、RA患者の滑液中のB細胞に高発現している。本研究では、直接的な骨破壊を誘導するRANKL産生性エフェクターB細胞に着目し、その誘導メカニズムとRA病態への関与について検討した。

方法：健常者もしくはRA患者より、末梢血および滑液B細胞を採取し、セルソーターを用いて分離した。RANKL、osteoprotegerin(OPG)、TNF- $\alpha$ およびBlimp-1のmRNAは相対的リアルタイムPCRにて解析した。RANKL、CD80、CD86、CXCR3の蛋白発現はフローサイトメトリーにて解析した。破骨細胞形成の解析はマクロファージRAW264レポーター細胞を用いた共培養にて行った。

結果：RANKLの発現はCD80<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>B細胞のサブセットに集積しており、この強く活性化したB細胞のサブセットは健常者と比較してRA患者においてより増加していた。末梢血B細胞のRANKL発現は抗原刺激(BCR)とT細胞からの刺激(CD40)およびT細胞由来サイトカイン(IFN- $\gamma$ )により誘導され、B細胞サブセットの中で主にスイッチメモリーB細胞に強く発現していた。更にIFN- $\gamma$ 刺激はTNF- $\alpha$ の発現を増強する一方で、強くOPGの発現を抑制し、破骨細胞分化方向へとB細胞を偏向させた。更にケモカインレセプターCXCR3の発現は増強しており、これらの刺激によって誘導されたエフェクターメモリーB細胞は滑液に浸潤しているB細胞の表現型を模倣していた。さらにRANKL<sup>+</sup>エフェクターB細胞はTNF- $\alpha$ と共調してin vitroの系で破骨細胞の分化を促進した。

結語：RANKL陽性エフェクターメモリーB細胞の産生機構の解明によって、将来的に関節リウマチの理想的な治療標的となりうる可能性が示唆された。