

Type 1 helper T cells generate CXCL9/10- producing T-bet⁺ effector B cells potentially involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis

中山, 剛志

<https://hdl.handle.net/2324/4475035>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

氏 名：中山剛志

論 文 名：Type 1 helper T cells generate CXCL9/10-producing T-bet⁺ effector B cells potentially involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis

(1 型ヘルパーT 細胞が関節リウマチに病原性に関与していると思われる CXCL9/10 産生性 T-bet 陽性エフェクターB 細胞を誘導する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

従来 B 細胞のエフェクター機能は形質細胞分化および形質細胞からの抗体産生によると考えられてきたが、関節リウマチにおける B 細胞除去療法の有効性のデータから B 細胞に抗体非依存性のエフェクター機能を認めることが明らかとなった。関節リウマチ患者の滑液中には IFN- γ 産生 1 型ヘルパーT 細胞(Th1)が豊富に存在していることから、今回、我々は Th1 存在下での B 細胞のエフェクター機能に着目した。マイクロアレイ解析および定量 PCR 解析において CXCL9 と CXCL10 の 2 つのケモカインが BCR/CD40/IFN- γ 刺激にて高発現することが同定された。そして活性化させた Th1 との共培養によって B 細胞は CXCL9 と CXCL10 を産生し、その B 細胞の特徴として T-bet の発現が見られた。CXCL9/10 の産生は CXCR3 陽性のメモリーB 細胞で顕著であった。関節リウマチ患者のサンプルでは末梢血よりも滑液中において活性化 Th1 とともに CXCL9/CXCL10 産生 T-bet 陽性 B 細胞が存在していた。抗 IFN- γ 抗体および IFN- γ のシグナルを阻害する JAK 阻害薬によってこれらの CXCL9/10 産生 T-bet 陽性 B 細胞の産生は抑制された。また B 細胞由来の CXCL9/10 はヘルパーT 細胞の遊走を促進した。これらの結果から Th1 が CXCL9/CXCL10 産生 T-bet 陽性エフェクターB 細胞を誘導し病態を悪化させていることが示唆され、関節リウマチにおいてこのエフェクターB 細胞を標的とした治療の重要性が示唆された。