Type 1 helper T cells generate CXCL9/10producing 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.

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 Tbet 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。