

# Type 1 helper T cells generate CXCL9/10- producing T-bet<sup>+</sup> 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.

(別紙様式2)

氏名	中山 剛志
論文名	Type 1 helper T cells generate CXCL9/10-producing T-bet <sup>+</sup> effector B cells potentially involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis
論文調査委員	主査 九州大学 教授 園田 康平 副査 九州大学 教授 中島 康晴 副査 九州大学 教授 馬場 義裕

### 論文審査の結果の要旨

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- $\gamma$ 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、申請者らは 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- $\gamma$ 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- $\gamma$ 抗体および IFN- $\gamma$ 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。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。