

## Autoreactivity of Peripheral Helper T Cells in the Joints of Rheumatoid Arthritis

櫻木, 高秀

<https://hdl.handle.net/2324/4496009>

---

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名：櫻木 高秀

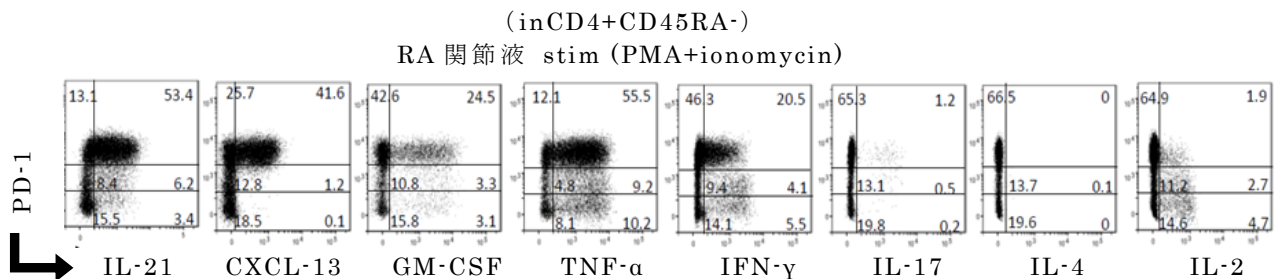
論 文 名：Autoreactivity of Peripheral Helper T Cells in the Joints of Rheumatoid Arthritis  
(関節リウマチ患者の関節内末梢性ヘルパーT細胞は自己反応性である)

区 分：甲

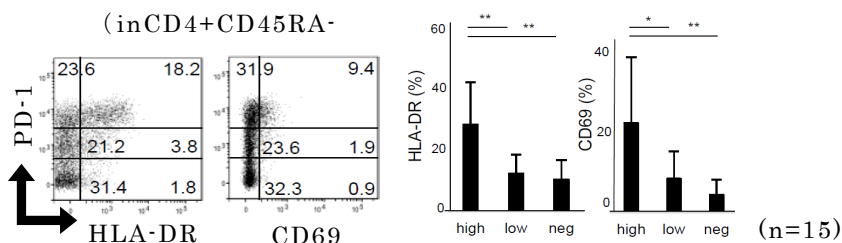
### 論 文 内 容 の 要 旨

自己反応性 CD4 T 細胞は、関節リウマチ（以下 RA）の病態に重要な役割を果たしていると考えられている。最近、網羅的解析技術により自己抗体陽性の RA 患者の関節において新規 CD4T 細胞サブセットが発見された。この細胞は末梢性ヘルパーT細胞（peripheral helper T cell: Tph）と命名され、慢性的な抗原刺激で発現する免疫チェックポイント分子である PD-1 を強く発現し、抗体産生を誘導する IL21・CXCL13 を産生する事から、自己抗体産生および RA 病態への関与が注目されている。本研究では RA 関節内 Tph 細胞が病原性自己反応性 CD4 T 細胞であるという仮説を検証した。

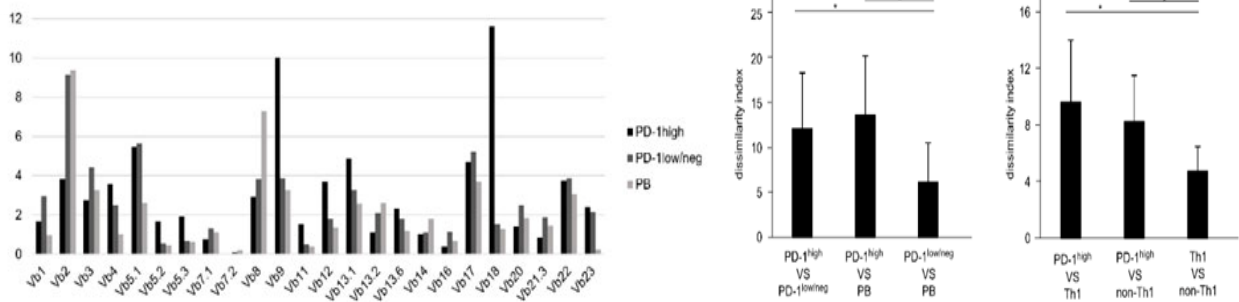
まずフローサイトメトリー解析にて Tph 細胞の炎症性サイトカイン産生能を確認したところ、B 細胞補助サイトカインに加えて GM-CSF、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  などの炎症性サイトカイン産生能を持つ事が分かった（図 1）。



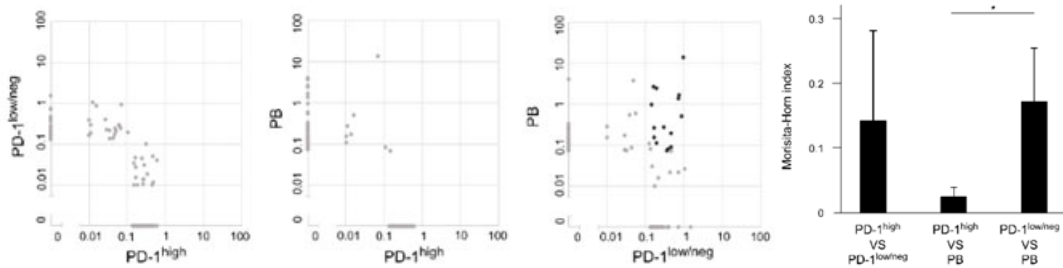
また Tph 細胞は PD-1 のみならず、活性化マーカーである HLA-DR・CD69 の発現が有意に亢進しており、自己抗原認識により活性化している可能性が考えられた（図 2）。



次にフローサイトメトリー解析により PD-1<sup>high</sup> Tph細胞と Th1細胞を含む関節内 PD-1<sup>low/neg</sup> CD4 T細胞および末梢血メモリーCD4 T細胞のT細胞受容体（以下TCR）V $\beta$ を比較したところ、PD-1<sup>high</sup> Tph細胞のTCRレパトアは偏りがみられ、抗原特異性が異なる事が示唆された（図3）。



各細胞群をソーティングしTCRディープシーケンス解析を行ったところ、同様に末梢血メモリーCD4 T細胞と関節内PD-1<sup>low/neg</sup> CD4 T細胞間には増殖したクローン重複がみられたのに対して、関節内Tph細胞との間には重複がみられなかった。類似性をMorisita-Horn indexで評価したところ、関節内Tph細胞と末梢血メモリーCD4 T細胞の類似性が低いことも実証された（図4）。これらの結果から、関節内Tph細胞コンパートメントでは抗原特異性の異なるT細胞クローンが局所的に増殖している事が示された。



最後にTph細胞の自己反応性を機能的に調べるために自己混合リンパ球増殖反応（以下AMLR）アッセイを用いた。自己増殖した細胞のほとんどはPD-1<sup>high</sup> Tph細胞でこの反応は自己MHCクラスIIによる抗原認識を必要とし、PD-1シグナル阻害で増強された（図5）。これらの結果から、Tph細胞は関節内で局所的に増殖し、PD-1シグナルによって制御される、RAにおける病原性自己反応性CD4 T細胞であることが示された。

