

## 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)

(別紙様式2)

氏名	櫻木 高秀
論文名	Autoreactivity of Peripheral Helper T Cells in the Joints of Rheumatoid Arthritis
論文調査委員	主査 九州大学 教授 新納 宏昭 副査 九州大学 教授 大賀 正一 副査 九州大学 教授 池田 史代

### 論文審査の結果の要旨

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、RA 関節内において高レベルの programmed death-1（以下 PD-1）を発現するが、濾胞性ヘルパー T 細胞（以下 Tfh 細胞）とは異なる CD4 T 細胞サブセットが同定され末梢性ヘルパー T 細胞（以下 Tph 細胞）と命名された。申請者らは、PD-1 は抗原で慢性的に刺激された T 細胞に発現することから、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。RA 関節における Tph 細胞は IL-21 や CXCL13 などの B 細胞補助サイトカインに加え IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、GM-CSF などの炎症誘発性エフェクターサイトカインを産生した。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 細胞との間には T 細胞受容体（以下 TCR）V $\beta$  の偏りがみられたのに対して、関節内 PD-1<sup>low/neg</sup> CD4 T 細胞と末梢血メモリー CD4 T 細胞の間ではほとんど差がみられなかった。同様にディープシーケンズ解析においても、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。興味深いことに Tph 細胞は *in vitro* で自己混合リンパ球増殖反応（以下 AMLR）を示した。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。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。

以上の成績はこの方面の研究に新た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、実験結果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いずれについても適切な回答を得た。なお本論文は共著者 14 名であるが、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。