

TNFR2 Signaling Enhances Suppressive Abilities of Human Circulating T Follicular Regulatory Cells

河野, 正太郎

<https://hdl.handle.net/2324/4795535>

出版情報：九州大学, 2022, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏 名： 河野 正太郎

論文名： TNFR2 Signaling Enhances Suppressive Abilities of Human Circulating T Follicular Regulatory Cells

(腫瘍壊死因子の2型受容体シグナルはヒトの末梢血液中の濾胞性制御性T細胞の抑制能を亢進させる)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

濾胞性制御性T (Tfr) 細胞は、胚中心 (GC) への遊走能を持ち、濾胞性ヘルパーT (Tfh) 細胞およびB細胞と相互作用してGCの反応を制御している。炎症性疾患には腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害剤が使用されるが、自己抗体や抗薬物抗体の生成が問題となることがある。TNF受容体2 (TNFR2) シグナルは制御性T細胞の抑制機能に重要であることから、我々はヒトTfr細胞におけるTNFR2の役割について検討した。まず、Tfr細胞はTNFR2を高発現していた。抗TNFR2アゴニスト抗体を用いてTfr細胞を刺激したところ、mRNAの発現が大きく変化した。Tfr細胞とTreg細胞は異なる遺伝子発現パターンを示していた。TNFR2刺激したTfr細胞はFoxp3やICOSの発現が上昇しており、より抑制能が高く、分化したフェノタイプに変化している可能性があった。Tfr細胞はTNFR2刺激を受けることで自身の増殖能が亢進し、Tfh細胞の増殖抑制能が亢進した。また、Tfh細胞との共存下で見られるB細胞からの免疫グロブリン産生とB細胞の分化を抑制した。さらに、Tfr細胞はTNFR2刺激を行ってもCXCL13への反応性を維持していた。結論として、TNFR2刺激を受けたTfr細胞はin vitroでTfhおよびB細胞を制御でき、CXCL13に反応して遊走することを示した。TNF阻害剤投与中の異常な抗体産生は、少なくとも部分的には、Tfr細胞におけるTNFR2シグナル阻害と関連している可能性がある。in vitroでのTNFR2刺激によるTfr細胞の拡大・成熟は、炎症性疾患や自己免疫疾患におけるGCの応答を制御する細胞ベースの治療法として有用である可能性がある。