

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2144 号

Expanded circulating peripheral helper T cells in systemic lupus erythematosus: association with disease activity and B cell differentiation

全身性エリテマトーデスにおいて peripheral helper T 細胞は増加しており疾患活動性および B 細胞の分化に関連する

牧山 彩子 (まきやま あやこ)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

全身性エリテマトーデス (以下、SLE) は様々な自己抗体産生と免疫複合体による多臓器障害が特徴的な全身性自己免疫疾患である。自己抗体産生の機序については未だ不明な点が多いが B 細胞と T 細胞の相互反応が重要と考えられている。B 細胞による抗体産生には 2 次リンパ組織のリンパ濾胞における濾胞ヘルパー T 細胞 (PD-1hiCXCR5+CD45RA-CD4+, TFH 細胞) と B 細胞の相互作用が重要であり、TFH 細胞によって産生されたインターロイキン (IL)-21 が B 細胞の分化増殖を促進する。SLE において疾患活動性と TFH 細胞の頻度が相関したという報告もある。一方、自己免疫疾患において T 細胞と B 細胞の相互作用が末梢組織で起きていることを示唆する知見もある。近年、関節リウマチ患者の滑膜組織において抗体産生に重要な役割を果たす T 細胞として peripheral helper T 細胞 (PD-1hiCXCR5-CD45RA-CD4+, 以下 TPH 細胞) の存在が提唱された。本研究は SLE 患者末梢血における TPH 細胞の特徴を明らかにすることを目的とする。

SLE 患者末梢血単核球のフローサイトメトリーによる免疫担当細胞サブセットの解析を行い、TPH 細胞の頻度および活性化マーカーの発現、サイトカイン産生能について検討した。その結果、SLE 患者末梢血中の TPH 細胞の頻度は健常人に比べて上昇しており、また B 細胞活性化サイトカインの一つであるインターロイキン (IL)-21 の産生能を有していた。活性化 TPH 細胞の頻度も SLE 患者で上昇しており、SLEDAI 等の疾患活動性の指標と正の相関を示した。また活性化 TPH 細胞の頻度は、形質芽細胞および活性化スイッチメモリー B 細胞の頻度と正の相関を示した。さらに Th1 細胞と同様の表現型 (CXCR3+CCR6-) を持つ TPH 細胞 (TPH1) の頻度は SLE で上昇していた。さらに活性化 TPH1 細胞と形質芽細胞の頻度は正の相関を示した。

SLE 患者において TPH 細胞はその頻度や活性化状態が疾患活動性や B 細胞の成熟と関連していたことから、三次リンパ組織における T-B 細胞相互反応が病態形成に関与している可能性が示唆された。