

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2175 号

The critical role of T peripheral helper cells and switched memory B cells in the pathogenesis of AQP4-Ab positive NMOSD

T peripheral helper 細胞と switched memory B 細胞の抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD の病態における重要な働き

星野 泰延 (ほしの やすのぶ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

視神経脊髄炎(NMOSD)は中枢神経自己免疫性疾患である。抗アクアポリン4抗体(AQP4抗体)はNMOSDの発症に関与していることが知られている。しかし、NMOSDにおける病態機序はまだ完全に解明されていない。また最近、3次リンパ組織において抗体産生に関与するT peripheral helper(TPH)細胞が報告された。しかし、この細胞群のNMOSDによる関与ははっきりしていない。そのためそれらの関与、また新たな病態の解明のため、研究を行なった。今回、多発性硬化症(MS)、AQP4抗体陽性NMOSD(NMOSD)、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)抗体関連疾患(MOG-AD)、抗アセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症(MG)の患者から得られた末梢血単核細胞(PBMC)または脳脊髄液(CSF)のT細胞およびB細胞サブセットの頻度を分析した。また、B細胞とT細胞サブセットの共培養における抗体分泌細胞(APC)への分化と免疫グロブリンの産生を分析した。さらに、AQP4抗体陽性NMOSD患者およびHCから得られたB細胞サブセットのRNA-seq分析を調査した。結果として、NMOSD患者において、B細胞中のSwitched memory B(SMB)細胞の頻度がMS、HCに比べて優位に増加していた。またSMB細胞においてはCSF中でもMSと比して優位に増加していた。しかし、これらの変化はMOG-ADでは認めなかった。またHCとNMOSDで比較したSMB細胞とTPH細胞の共培養では、APCへの分化の割合がNMOSDにおいて優位に増加していた。トランスクリプトーム解析により、B細胞系列の転写因子のプロファイルが調節不全の状態となっていることが明らかになった。これらの結果は、SMB細胞とTPH細胞がNMOSDの病因に関与することを示す。また類縁疾患であるMOG-ADはNMOSDと病態機序が異なることを示唆する。さらに、RNA-seq分析により、SMB細胞だけでなく、Double negative B細胞やNaive B細胞でもNMOSDとHCの違いが明らかになった。これらの結果は、NMOSDおよび抗体関連自己免疫疾患の新規な病態を明らかにし、新しい治療標的薬の発見に寄与する可能性がある。