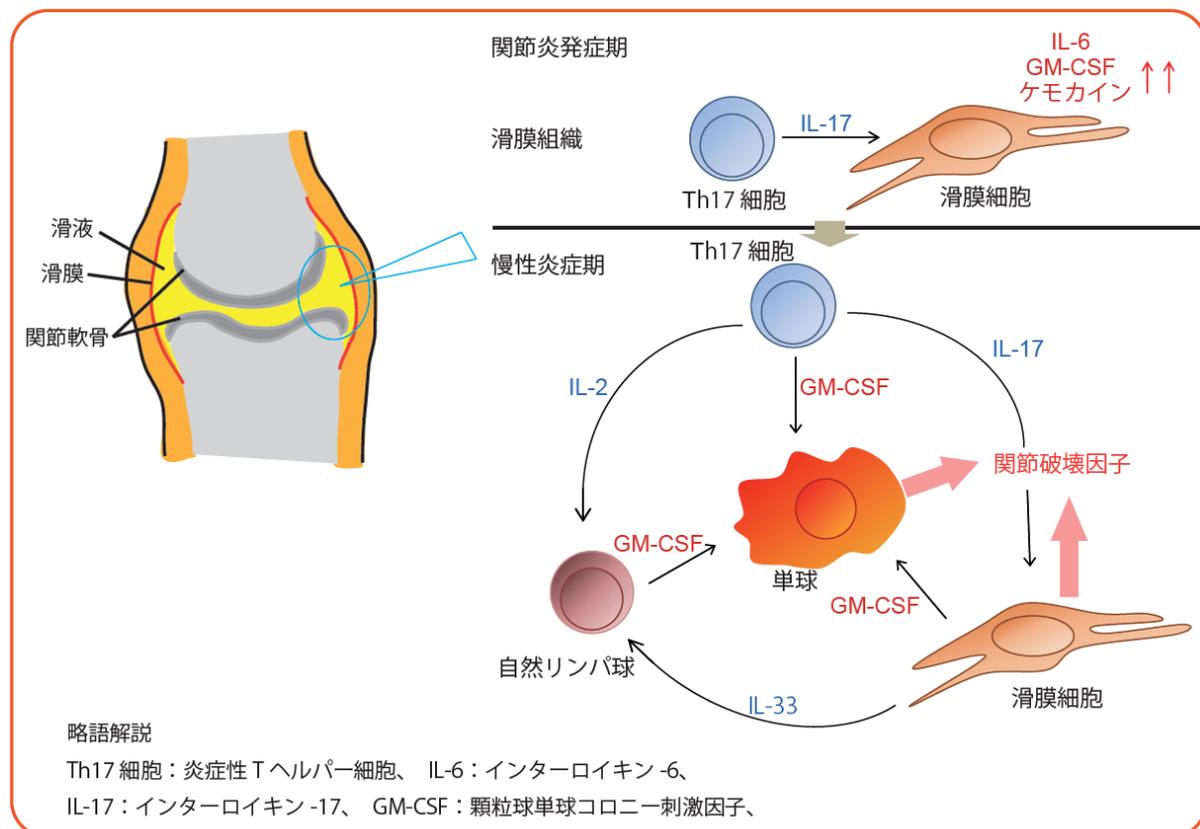


# 自己免疫性関節炎の発症・慢性化に関わる 新規細胞群と炎症ネットワークメカニズムの発見

## 概要

これまで関節リウマチの発症・慢性化に関わる要因について未解明な点が多く、新規治療法の開発のためには、これらの詳細な分子機構の理解が必要です。京都大学ウイルス・再生医科学研究所 廣田圭司 准教授らは、京都大学医学部附属病院リウマチセンター、大阪大学免疫学フロンティア研究センター、スイス・チューリッヒ工科大学、英国フランス・クリック研究所、英国エジンバラ大学と共同で、関節リウマチのマウスモデルを用い、自己免疫性関節炎を引き起こす炎症性 T 細胞が、関節炎の発症および慢性化維持に関わる新たな仕組みを明らかにしました。インターロイキン-17 を産生する炎症性 T 細胞が、関節滑膜組織において、滑膜細胞および新しく見出した自然リンパ球と炎症ネットワークを形成することで、関節炎の発症および増悪に寄与していました。現在の抗リウマチ薬に対して応答性が低い患者群が存在することから、本研究で得られた炎症ネットワークを標的とすることで、新しい免疫治療法の開発が期待できます。

本研究は、2018年5月23日に米国の国際学術誌「Immunity」にオンライン公開されました。



## 1. 背景

関節リウマチは日本で約70万人の患者がおり、一年に1万人以上が新しく発症しています。病態は、全身性の炎症性疾患で、関節の腫脹を特徴とします。関節炎が起きた箇所にはさまざまな免疫細胞が集まり、正常なコントロールを失った炎症性の免疫細胞および滑膜細胞によって関節が破壊されます。最近、TNF阻害剤などの新しい抗リウマチ薬の登場によって、関節リウマチ患者の治療効果は大きく改善してきました。しかし、30%の関節リウマチ患者はこれらの治療に対する効果が低く、新しい免疫治療法の開発が待たれています。本研究プロジェクトでは、関節炎が起きた箇所の細胞群と炎症性サイトカインが新しい免疫治療法の標的となりうることに着目し、自己免疫性関節炎を引き起こす炎症性T細胞との細胞間の、および炎症性サイトカインとの炎症ネットワークを形成する因子を探索しました。

## 2. 研究手法・成果

**研究手法：**共同研究者である坂口志文教授の開発した関節リウマチのモデルマウスと炎症性サイトカインGM-CSF(顆粒球単球コロニー刺激因子)欠損マウスを用いて、炎症滑膜組織に集まる免疫細胞を選別し、フローサイトメトリー(蛍光抗体を使った免疫細胞解析・分取装置)を用いて解析しました。また、取り分けた自然リンパ球および滑膜細胞の遺伝子の発現を解析し、GM-CSFが産生される条件とともに検討しました。次に、関節リウマチ患者の末梢血および滑膜液サンプルに含まれるGM-CSFを産生する自然リンパ球のフローサイトメトリー解析をおこない、ヒト関節リウマチの病因としての意義を検討しました。

**研究成果：**関節炎が起きた箇所に存在するGM-CSF産生細胞は、炎症性Tヘルパー(Th17)細胞、滑膜細胞であることを見いだしました。加えて、これまで知られていなかった免疫細胞としてGM-CSFを産生する自然リンパ球を発見しました。

関節炎発症期には、Th17細胞の産生するインターロイキン-17(IL-17)が、滑膜細胞からの炎症性サイトカインとケモカインの産生に重要であり、特に滑膜細胞のGM-CSFの産生が関節炎発症に重要な因子であることを明らかにしました。慢性炎症期においては、Th17細胞、滑膜細胞、自然リンパ球による細胞間および、炎症性サイトカインによる炎症ネットワークを形成し、それぞれの細胞から産生されたGM-CSFが単球細胞に作用することにより関節破壊に向かうことを示しました。

また、GM-CSFを産生する制御の仕組みは、それぞれの細胞によって異なることを明らかにしました。すなわち、Th17細胞は、関節炎が起きた箇所に存在する自己抗原に反応してGM-CSFを産生すること、滑膜細胞はTh17細胞から産生されたIL-17に反応しGM-CSFを産生すること、そして、自然リンパ球はTh17細胞から産生されたインターロイキン-2(IL-2)と傷害を受けた滑膜細胞から放出されるインターロイキン-33(IL-33)の共刺激に反応して多量のGM-CSFを産生することを示しました。

それぞれの細胞のGM-CSFだけを欠損させることによって、関節炎発症を有意に予防でき、GM-CSFが関節炎の発症・増悪に重要な炎症性サイトカインであることを明らかにしました。また、関節リウマチ患者の滑膜液中にも、GM-CSFを産生する自然リンパ球が増加していることを示しました。これらの知見により、これまで不明であった関節リウマチの発症・慢性化の分子メカニズムの一端を明らかにすることができました。

本研究プロジェクトで見出した炎症ネットワーク形成に関わる細胞群、炎症性サイトカインを標的とすることによって、関節リウマチに対する新しい免疫療法の開発に結びつくことが期待されます。

### 3. 波及効果、今後の予定

**プロジェクトの波及効果**：炎症ネットワークを標的とした新しい免疫療法開発によって、現在の抗リウマチ薬に反応性が低い患者群（30%のリウマチ患者）に対する有効な治療法となり得ます。

**今後の課題**：現在の抗リウマチ薬は炎症を抑制する対症療法で、そのため継続的な薬剤投与が必要です。関節リウマチの病態の中心は、コントロールを失った炎症性の免疫細胞で、これらの細胞を正常化するための免疫療法の開発は、疾患を根治することができる治療法となる可能性があります。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究プロジェクトは、日本学術振興会 科研費、革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST、武田科学振興財団 医学研究助成の支援を受けて行われ、京都大学 旧再生医科学研究所所長の坂口志文教授（現：大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特別教授）が開発した関節リウマチのモデルマウス（*Nature*. 2003;454-60.）を用いた共同研究です。また、関節リウマチ患者の臨床検体を用いた解析は、京都大学医学部附属病院リウマチセンターとの共同研究プロジェクトであり、医学部附属病院 医の倫理委員会の承認を得ています。

#### <用語解説>

**GM-CSF**：GM-CSF (Granulocyte Macrophage colony-stimulating Factor：顆粒球単球コロニー刺激因子) は、骨髄幹細胞に働き白血球分化を促す液性因子（サイトカイン）の一種です。古くから造血性のサイトカインとして知られていましたが、最近では様々な自己免疫疾患の発症に関わる炎症性サイトカインとして注目されています。

**炎症性サイトカイン**：サイトカインの中でも、炎症反応を引き起こすサイトカインを炎症性サイトカインといいます。具体的には、インターロイキン-6、インターロイキン-17、GM-CSF、腫瘍壊死因子（TNF）、などが知られていて、自己免疫疾患を含む難病の炎症病態に関わっていることが明らかになってきました。近年、これらの液性因子を標的とした抗体医薬の開発が進められています。

**ケモカイン**：免疫細胞を引き寄せる役割を担う液性因子。炎症が起きている組織、細胞からは様々なケモカインが産生されていて、体中を循環中の免疫細胞を引き寄せます。このメカニズムで炎症組織、感染組織、がん組織に免疫細胞を集め、様々な免疫反応を起こします。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Autoimmune Th17 cells induced synovial stromal and innate lymphoid cells secretion of the cytokine GM-CSF to initiate and augment autoimmune arthritis

著者：Keiji Hirota, Motomu Hashimoto, Yoshinaga Ito, Mayumi Matsuura, Hiromu Ito, Masao Tanaka, Hitomi Watanabe, Gen Kondoh, Atsushi Tanaka, Keiko Yasuda, Manfred Kopf, Alexandre J Potocnik, Brigitta Stockinger, Noriko Sakaguchi, Shimon Sakaguchi

掲載誌：Immunity Doi：未定