

自己免疫性関節炎における炎症性 T 細胞の病原性機能獲得メカニズムを解明

概要

炎症性 T 細胞は、関節炎の慢性化に重要な役割を果たします。しかし、炎症関節における T 細胞の機能的多様性や病原性を獲得する仕組みは十分に解明されていませんでした。

京都大学医生物学研究所の竹内悠介 特定研究員、渡邊仁美 同助教、近藤玄 同教授、廣田圭司 同准教授らの研究グループは、T 細胞依存的に慢性的な関節炎を発症する疾患モデルマウスを用い、シングルセル RNA および T 細胞受容体 (TCR) シーケンス解析により、関節に浸潤する炎症性 T 細胞の分化過程と炎症を悪化させる機能について包括的に検討しました。その結果、関節に浸潤する T 細胞が幹細胞様状態から病原性状態へと段階的に分化するために必要な転写因子を同定し、関節内での細胞分化が関節炎の増悪化に関わることを明らかにしました。

さらに、病原性 T 細胞への分化は炎症環境によって一律に誘導されるのではなく、炎症関節内の自分のタンパク質に強く反応する TCR 刺激を必要とする選択的な過程であることを示しました。本成果は、炎症組織における TCR シグナル強度が、T 細胞の機能的分化および病原性獲得を規定する重要な要因であることを示す新たな知見です。自己免疫疾患における T 細胞の分化制御機構の理解を深めるとともに、それらを標的とした新規治療標的創出の基盤となることが期待されます。

本研究成果は、2026 年 3 月 23 日午前 6 時 (米国東部時間) に、国際学術誌「*Nature Immunology*」にオンライン掲載されました。

TCRシグナル強度により規定される関節浸潤T細胞の機能的分化経路



1. 背景

炎症性 T 細胞¹は、自己免疫疾患や炎症性疾患の発症や慢性化に重要な役割を果たすことが広く知られています。一方で、炎症組織に浸潤した T 細胞がどのような機能的多様性を有し、その分化や病原性獲得がいかなる要因によって制御されているのかについては、未解明な点が多く残されていました。

2. 研究手法・成果

本研究では、T 細胞依存性に自己免疫性関節炎を発症する疾患モデルマウスを用いて、炎症関節に浸潤する T 細胞の機能的多様性とその分化制御機構を包括的に解明することを目的として、以下の2点を検討しました。

(1) 関節炎の増悪化に関わる関節浸潤 T 細胞の機能的亜集団の可視化

(2) それら亜集団の機能的差異を規定する表面タンパク質や転写因子の同定

研究チームはまず、炎症関節浸潤 T 細胞に対してシングルセル RNA/TCR シーケンス解析²をした結果、関節浸潤 T 細胞は CD103 と CD200 の発現パターンによって識別される3つの機能的亜集団を形成していることを見出しました。これらの亜集団は、幹細胞様の T 細胞 (Tcf1 陽性)³から、炎症性サイトカイン産生能の高い病原性 T 細胞 (CD200 陽性 Egr2 高発現)⁴へと至る、連続的な分化過程を形成していました。

さらに、炎症関節内に存在する自分のタンパク質に対して異なる反応性を示す T 細胞集団の分化経路を比較解析したところ、関節炎の増悪化に関わる CD200 陽性 T 細胞への分化は炎症環境によって一様に誘導されるのではなく、自分のタンパク質に強く反応する TCR 依存性の選択的過程であることがわかりました。実際、CD200 陽性 T 細胞は TCR 刺激により誘導される転写因子 Egr2 を高発現しており、Egr2 を欠損させた T 細胞では CD200 陽性 T 細胞への分化効率が有意に低下していました。これらの結果は、炎症関節内での自分のタンパク質に強く反応する TCR 刺激が転写因子 Tcf1 を抑制し、Egr2 を誘導することで、強い病原性を持つ CD200 陽性 T 細胞への分化の決定と自己免疫性関節炎の増悪化に関与していることを示唆しています。

本研究により、関節局所における自分のタンパク質に反応する TCR 刺激が、関節に浸潤した炎症性 T 細胞を幹細胞様から病原性へと転換させる主要因子であることを明らかにしました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究では、関節炎の発症や増悪化に関わる炎症性 T 細胞の機能的分化経路を自分のタンパク質に反応する TCR シグナルの観点から解明しました。これは、炎症疾患の病態を悪化させる T 細胞の病原性獲得機構の分子基盤の理解を大きく前進させる成果です。今後 TCR 刺激に伴う T 細胞内の転写因子ネットワークの変動と病原性 T 細胞への分化との関係を詳細に解明することで、病原性 T 細胞を標的とした自己免疫疾患の新規治療法開発につながることを期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 (19H01026)、日本科学協会笹川科学研究助成、内藤記念科学振興財団、武田科学振興財団研究助成、小林財団、ノバルティス科学振興財団、加

藤記念難病研究助成基金、京都大学医生物学共同研究拠点、の支援を受けて実施しました。

<用語解説>

1. **炎症性 T 細胞**：炎症を引き起こすサイトカインを産生する T 細胞で、感染防御に重要な役割を担う一方、過剰な免疫応答は慢性的な炎症や組織傷害の原因となり、自己免疫疾患や炎症性疾患をおこす。
2. **シングルセル RNA/TCR シーケンス解析**：単一細胞レベルで遺伝子発現 (RNA) と T 細胞受容体 (TCR) の配列を同時に解析する技術。
3. **Tcf1 (T cell factor 1)**：T 細胞の分化状態を制御する転写因子の一つで、未分化な幹細胞様特性の維持に関与します。TCR 刺激により、その発現は一般的に低下することが知られています。
4. **Egr2 (early growth response 2)**：T 細胞の分化や機能を制御する転写因子の一つで、強い TCR 刺激を受けた T 細胞で速やかに発現誘導されることが知られています。

<研究者のコメント>

自己免疫疾患の病態を自分のタンパク質に反応する T 細胞の視点から読み解くことをテーマに、これまで研究に取り組んできました。本研究により、関節炎の発症や慢性化において、これまで十分に意識されてこなかった「炎症局所での自分のタンパク質に対する TCR 刺激」が、T 細胞の病原性獲得に中心的な役割を果たしていることを明らかにすることができました。関節炎の病態理解を一段と深める意義深い研究成果を得ることができたことを嬉しく思っています。今後は、TCR 刺激でおこる細胞内の反応に着目した解析をさらに深めることで、関節リウマチをはじめとする自己免疫疾患の病態解明に一層の貢献できるよう、引き続き研究に取り組んでいきたいと考えています。(竹内悠介)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Tissue-restricted secondary TCR engagement drives the transition from stem-like to CD200⁺ Egr2^{hi} arthritogenic Th17 cells.

(組織特異的な二次的 TCR 刺激が、幹細胞様 Th17 細胞から CD200 陽性 Egr2 高発現関節炎惹起性 Th17 細胞への表現型転換を誘導する)

著者：Yusuke Takeuchi, Daiya Ohara, Hitomi Watanabe, Yuji Nishimura, Takeshi Iwasaki, Shohei Hori, Hiroshi Kawamoto, Hiroki Kato, Gen Kondoh, Akio Morinobu, Tsuneyo Mimori, Keiji Hirota.

掲載誌：*Nature Immunology*

DOI：10.1038/s41590-026-02447-0