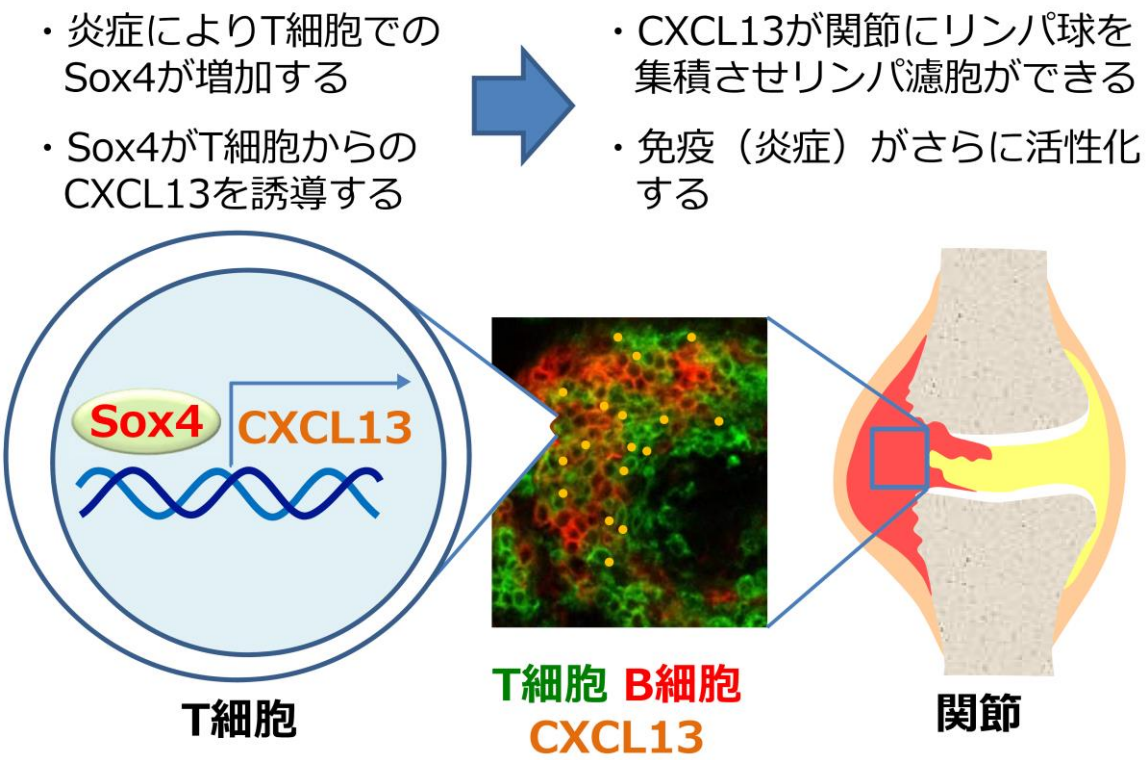
関節リウマチの病態に関わる転写因子を同定

―炎症環境における T 細胞の新たな機能解明に期待―

概要

関節リウマチは関節の腫れから変形へと至る免疫の異常による全身性の病気です。先行研究でリンパ球を集積させる因子である CXCL13 を作るヘルパーT 細胞が、重要な役割を果たすことが明らかとなってきましたが、どのような遺伝子が鍵となっているのかは分かっていませんでした。京都大学ウイルス・再生医科学研究所/iPS 細胞研究所 吉富啓之 准教授、戸口田淳也 同教授、京都大学大学院医学研究科 AK プロジェクト 小林志緒 研究員（研究当時、現：ジョスリン糖尿病センター研究員）、宮川（林野）文 同特定准教授（研究当時、現：京都府立医科大学病理部講師）、京都大学医学部附属病院整形外科 伊藤宣 准教授、松田秀一 同教授らのグループは、同リウマチセンターならびに病理診断科と共同で、炎症環境で発現が増加する転写因子を探し、Sox4 という転写因子が鍵となることでヘルパーT 細胞が CXCL13 を作ることを明らかにしました。さらに、患者さんの関節でも Sox4 が働くことでヘルパーT 細胞が CXCL13 を作り、リンパ球を集積させることで関節リウマチに関係していることがわかりました。炎症のある場所における T 細胞の新しい働き方が明らかになったことで、将来的に関節リウマチを始めとした免疫・炎症に関係する病気に対する新しい治療の開発が期待されます。

本研究は 2018 年 9 月 19 日に国際学術誌「Nature Communications」にオンライン公開されました。



１．背景

本研究グループは、関節リウマチ患者さんの診療をするなかで、現在の治療にもいまだ限界があり、関節リウマチが発症するしくみを更に明らかにする必要があると考え、研究を進めています。これまでに、患者さんの炎症のある関節の中にあるＴ細胞の機能を調べた結果、PD-1 という分子を表面に発現するヘルパーＴ細胞が、リンパ球を集積させる因子である CXCL13 というケモカインを分泌し、炎症のあるところにリンパ濾胞（ろほう）とよばれるリンパ球の集まりを誘導することを見出しました。このＴ細胞は世界でも注目され、関節リウマチに強く関係している新しい種類の細胞であることが海外の研究者からも示されてきました。しかし、このＴ細胞でどのような転写因子が鍵となって CXCL13 が作られるのかはまだわかっていませんでした。

２．研究手法・成果

本研究グループが研究したヘルパーＴ細胞は細胞の表面の分子の発現が PD-1(hi)CXCR5(-)という特徴を持っています(Tph 細胞とも呼ばれます)。この細胞は血液の中では CXCL13 をほとんど作りませんが、炎症のある関節では CXCL13 を作ることから、炎症によって何かの転写因子が増加し、その結果 CXCL13 が作られると考えました。

そこでまだ分化していない血液のヘルパーＴ細胞を様々な炎症条件で刺激することで、PD-1(hi)CXCR5(-)の特徴を持ち CXCL13 を作る Tph 細胞が産生されるかどうかを調べました。すると、TGF-β が存在して IL-2 が抑えられている様な炎症条件でそのようなヘルパーＴ細胞が産生されることがわかりました。

次にこのヘルパーＴ細胞のすべての遺伝子の変化を調べたところ、転写因子の中では Sox4 という遺伝子の発現だけが増えていることがわかりました。そこで Sox4 を強制的にＴ細胞で発現させてみると、Ｔ細胞が CXCL13 を作ることが確認できました。

さらに、実際の患者さんの炎症のある患部で、ヘルパーＴ細胞が Sox4 を発現しているのかを調べました。その結果、予想通り Sox4 が増えており、また関節での Sox4 の発現が強いと CXCL13 により生じるリンパ濾胞が増加することがわかりました。このことから、Sox4 は関節リウマチなどの炎症を伴う免疫の病気で重要な役割を果たすことが示されました。

これまでに様々な種類のヘルパーＴ細胞が同定され、それぞれの細胞において重要な働きをする転写因子が明らかにされています。本研究で、ヘルパーＴ細胞の１つと考えられている Tph 細胞において、そのような転写因子の１つとして Sox4 が重要であることを示したことは、非常に意義のあることと考えています。また、Sox4 はマウスのヘルパーＴ細胞では CXCL13 を作りませんでした。このことは、上記の結果はマウスの研究では見つけることが出来ず、本研究のように実際の患者さんで起きている現象を研究したからこそ発見できたといえます。この意味からも、非常に意義のある研究だと考えています。

３．波及効果、今後の予定

本研究により、関節リウマチの病態に強く関わる PD-1(hi)CXCR5(-)ヘルパーＴ細胞(Tph 細胞)が、Sox4 という転写因子の働きにより CXCL13 というケモカインを産生し、リンパ球を炎症部位に集める働きを示すことがわかりました。今後さらに Sox4 の発現を制御する方法や、Sox4 のＴ細胞での働きをより詳細に解析することにより、ヒトの新たな免疫現象が明らかになるだけでなく、これまで治療効果が十分ではなかった免疫異常や炎症により生じる病気について、新たな治療法の開発につながるような知見が期待されます。

４．研究プロジェクトについて

本研究は、文部科学省先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラムの支援ならびに科文部科学省科学研究費用(No. JP16K15663)にてなされました。

また、本成果は京都大学研究連携基盤次世代研究者支援事業による支援を受けています。

＜用語解説＞

ヘルパーT 細胞：T 細胞のうち CD4 分子を発現するもので、同じ抗原を認識する B 細胞の分化成熟を助ける働きを持つことからヘルパーT 細胞と呼ばれる。CD8 を発現するものは細胞障害活性を持ち、細胞傷害性 T 細胞と呼ばれる。

リンパ濾胞：リンパ球が集まり形成された構造体。リンパ節などのリンパ組織だけでなく、関節リウマチの炎症関節や癌組織などの非リンパ組織にも形成され（そのようなものを異所性リンパ濾胞と呼ぶ）免疫反応の活性化を引き起こす。関節リウマチ患者さんの関節内にあるリンパ濾胞はリウマチ因子などの自己抗体を作ることが知られている。

PD-1(hi)CXCR5(-)(ヘルパーT 細胞)：関節リウマチの患者さんにて増加し、B ヘルパー活性とリンパ濾胞形成能をもつことで病気に関係するヘルパーT 細胞。PD-1 という分子を強く発現し CXCR5 受容体はほとんど発現しない特徴を持ち、末梢ヘルパーT 細胞(Tph 細胞)とも呼ばれる。乳癌の中にも存在し、この場合は患者さんの良好な予後に関係することが示されている。先行研究でこれまで見つけられてきた様々なタイプのヘルパーT 細胞と独立した別の性質をもつ細胞であることが示されている。

TGF-β：増殖因子の 1 つで組織発生や細胞分化、胚発育において重要な役割を果たす。関節リウマチの炎症関節内にも多量に存在することが知られる。

IL-2:T 細胞を増殖させる活性を持つ液性因子の一つ。関節リウマチの炎症関節の中ではほとんど存在しない。

ケモカイン：細胞を集積させる働きを持つ液性因子。

＜論文タイトルと著者＞

タイトル：Human Sox4 facilitates the development of CXCL13-producing helper T cells in inflammatory environments　（ヒト Sox4 は炎症環境下の CXCL13 産生ヘルパーT 細胞の分化に関与する）

著　　者：Hiroyuki Yoshitomi, Shio Kobayashi, Aya Miyagawa-Hayashino, Akinori Okahata, Kohei Doi, Kohei Nishitani, Koichi Murata, Hiromu Ito, Tatsuaki Tsuruyama, Hironori Haga, Shuichi Matsuda, Junya Toguchida

掲 載 誌：Nature Communications　DOI：10.1038/s41467-018-06187-0