

## 高齢発症関節リウマチにおける制御性 T 細胞の機能低下の原因を発見

高齢で発症する関節リウマチについて、免疫応答を抑制する制御性 T 細胞が増加しているにもかかわらず、関節炎が十分に抑制されず、この細胞の関節炎環境下での代謝活性変化、抑制能低下、PD-1 発現亢進を示し、I 型インターフェロンシグナル亢進がその機能不全に寄与していることを明らかにしました。

関節リウマチ (RA) は多関節の滑膜炎を特徴とする自己免疫疾患で、制御性 T 細胞 (Treg) の機能不全が病態に関連することが知られています。近年、高齢発症関節リウマチ患者 (EORA) が増加しており、他臓器の炎症や、強力な治療に伴う感染症や癌の合併が問題となっていますが、RA 患者の年齢による機能変化に関しては明らかにされていませんでした。

本研究では、RA 患者における T 細胞に着目して解析したところ、EORA 患者の Treg は若年発症 RA (YORA) 患者と比較して割合は増加しているものの、その活性が低下していることを見いだしました。また RNA シークエンス解析では、健常人では年齢によるクラスターの差異が認められないものの、RA 患者 Treg では若年と高齢発症でクラスターの違いが明らかになりました。関節炎モデルマウスを用いた分析では、高齢発症関節炎マウスの Treg のみで、抑制機能および酸素消費率の低下が観察されました。さらに、EORA 患者と高齢関節炎マウスの両方で、Treg の I 型インターフェロン (IFN) シグナル伝達が亢進されており、IFN- $\beta$  は高齢 Treg の抑制機能を低下させました。これらの結果は、高齢 Treg における IFN シグナルの過剰亢進は関節炎の環境下のみで誘発されることから、Treg の機能低下と関連し、EORA に関与していることが分かりました。

### 研究代表者

筑波大学医学医療系

松本 功 教授

西山 泰平 (医学学位プログラム (一貫制博士課程) 4年次)

## 研究の背景

関節リウマチ（RA）は多関節の慢性滑膜炎を特徴とする頻度の高い自己免疫疾患です。RA 発症年齢のピークは、1950 年には 30 歳代と報告されていましたが、2012～3 年の研究では 60 歳代と言われ、発症年齢の高齢化が指摘されています。とりわけ、65 歳以上で発症する高齢発症 RA (Elderly-onset RA: EORA) は、若年発症 RA (Younger-onset RA: YORA) と比較して、男性の割合が高く、自己抗体の陽性率が低いことなどが知られていますが、この違いの原因は明らかにされていません。また、EORA 患者は、感染症や悪性腫瘍、肺などの臓器合併症が多く認められるため、治療の選択肢が制限されることが多いという問題があります。従って、EORA の病態理解と、より特異的な治療方法の開発が求められています。

近年、RA における制御性 T 細胞 (Treg)<sup>注1)</sup> の機能不全が報告されており、Treg への発現特異的形質遺伝子座<sup>注2)</sup> の異常集積が最も密に関連していることが示唆されています。しかしながら、RA 患者における加齢と Treg の数や、機能に関する詳細は明らかにされていませんでした。

## 研究内容と成果

まず RA 患者における T 細胞に着目し解析を進めたところ、発症年齢と Treg の割合が有意に関連していましたが、他の T 細胞サブセット<sup>注3)</sup> では発症年齢との相関は認められませんでした。YORA と EORA 患者より Treg を採取し、RNA シークエンス<sup>注4)</sup> により解析すると、YORA と EORA との主成分に違いが認められた一方、健常人の若齢・高齢 Treg では差が見られませんでした。エンリッチメント解析<sup>注5)</sup> では、YORA の Treg に活性化マーカーが EORA に比べて集積しており、EORA での Treg の機能不全が示唆されるとともに、I 型インターフェロン (IFN)<sup>注6)</sup> シグナルの相違が見いだされました。

次に動物モデル (GPI 誘導関節炎: GIA) を用いて、若齢・高齢マウスに関節炎を誘導して比較解析しました。関節炎の重症度では明らかな差が見られないものの、高齢 GIA では Treg 細胞が増加しており、また、Treg 欠失を行うと若齢マウスで顕著に関節炎が悪化したのに対し、高齢マウスでは変化がありませんでした。さらに、Treg の機能を調べると、高齢 Treg では GIA 環境下では抑制能、酸素消費率 (OCR) とも低い値を示し、機能不全であることが明らかになりました。GIA マウスからのリンパ節単細胞 RNA シークエンス解析では、高齢 GIA Treg で I 型 IFN シグナルが亢進しており、高齢 Treg は実験的に IFN- $\beta$  (インターフェロン- $\beta$ ) 投与下で活性の低下を認め、PD-1 分子<sup>注7)</sup> の発現が亢進しました (参考図)。

これらの結果より、関節炎環境において、高齢 Treg は I 型 IFN に対する反応性が若齢と異なり、機能不全に陥ることが示唆されました。

## 今後の展開

今後、EORA 患者の Treg の機能回復にターゲットを絞った治療方法の確立を目指し、高齢 Treg における I 型 IFN シグナル過剰の成因や、PD-1 発現亢進のメカニズム解析などを進める予定です。また、EORA 患者ではエフェクター T 細胞<sup>注8)</sup> 側の異常も認められることから、Treg とのバランス関係も含めて、包括的な制御機構の解明に取り組んでいます。

## 参考図

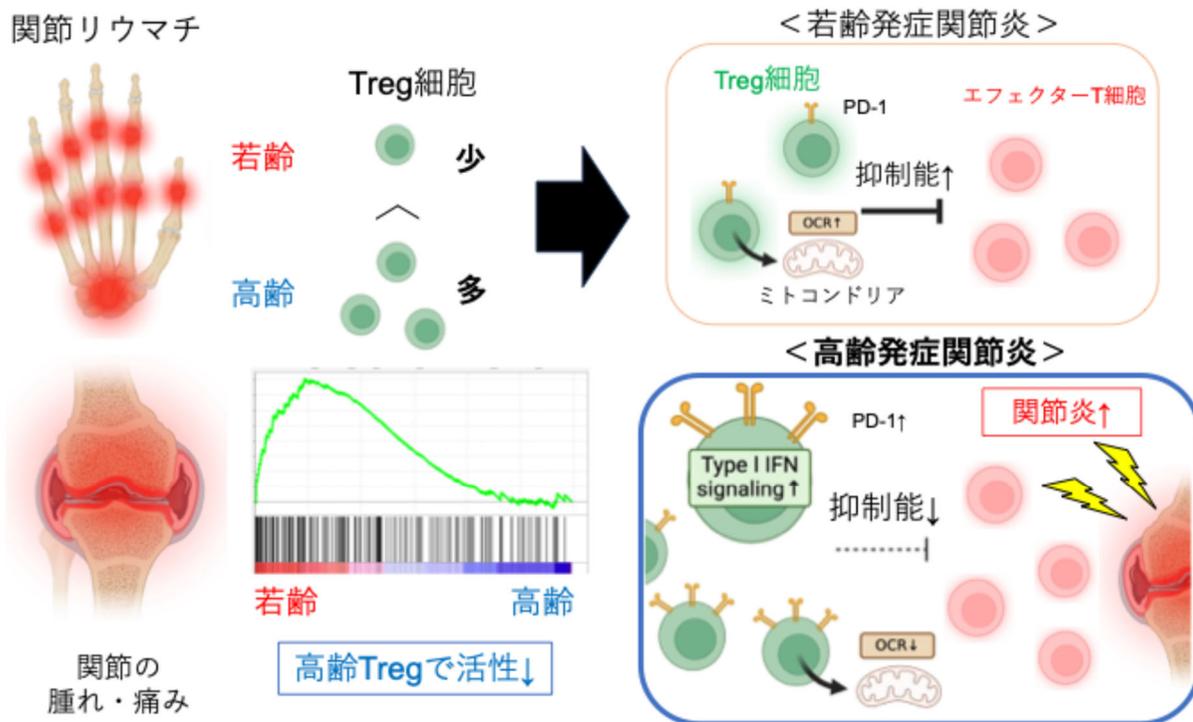


図 本研究で明らかになった高齢発症関節炎における Treg 細胞の機能低下機序の概略図

高齢発症関節炎では、免疫応答を抑制する機能を持った Treg 細胞が増加しているにもかかわらず、関節炎が十分に抑制できていないことが分かった。高齢 Treg 細胞は、特に関節炎環境下で代謝活性の変化 (OCR 低下)、抑制能の低下、PD-1 の発現亢進を示し、I 型 IFN シグナルの亢進がその機能不全に寄与していることが明らかとなった。

## 用語解説

### 注1) 制御性 T 細胞 (Treg)

自己免疫疾患や炎症性疾患、アレルギー疾患などを引き起こす過剰な免疫応答を抑制する役割を担う免疫細胞。

### 注2) 発現量的形質遺伝子座

ある組織や細胞において特定の遺伝子由来の mRNA や蛋白質の発現量を規定している染色体上の遺伝子の位置。

### 注3) T 細胞サブセット

免疫反応において大きな役割を果たすヘルパー T リンパ球の分類。

### 注4) RNA シークエンス

遺伝子発現の定量方法の一つ。細胞中の全 mRNA の塩基配列を解読し、ゲノム上のどの配列がどれくらい転写されているかを解析することで、遺伝子発現を定量する。

### 注5) エンリッチメント解析

遺伝研究における重要な計算ツールで、大規模な遺伝子のセット内で濃縮または過剰発現している遺伝子を特定し、重要な生物学的経路およびプロセスを特定する。

### 注6) I 型インターフェロン

インターフェロンファミリーのうち、インターフェロン  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) とインターフェロン  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) などを含めた総称で、ウイルス感染で誘導される抗ウイルス系のサイトカイン。

注7) PD-1 (Programmed cell death 1)

活性化 T 細胞の表面に発現する受容体であり、免疫チェックポイント分子として知られている。

注8) エフェクター T 細胞

抗原刺激により活性化し、特定の活動を行う T 細胞。

#### 研究資金

本研究は、科研費による研究プロジェクト (21H02959) の一環として実施されました。

#### 掲載論文

【題名】 Mechanisms of age-related Treg dysfunction in an arthritic environment

(関節炎環境下での年齢に関連する制御性 T 細胞機能不全のメカニズム)

【著者名】 Taihei Nishiyama<sup>1</sup>, Ayako Ohyama<sup>1</sup>, Haruka Miki<sup>1</sup>, Hiromitsu Asashima<sup>1</sup>, Yuya Kondo<sup>1</sup>, Hiroto Tsuboi<sup>1</sup>, Hiroshi Ohno<sup>2</sup>, Hitoshi Shimano<sup>2</sup> and Isao Matsumoto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Institute of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

<sup>2</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

【掲載誌】 *Clinical Immunology*

【掲載日】 2024 年 8 月 8 日

【DOI】 10.1016/j.clim.2024.110337

#### 問い合わせ先

【研究に関すること】

松本 功 (まつもと いさお)

筑波大学 医学医療系 膠原病リウマチアレルギー内科学 教授

URL: <https://tsukuba-rheumatology.jp>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: [kohositu@un.tsukuba.ac.jp](mailto:kohositu@un.tsukuba.ac.jp)