

米国リウマチ学会 (ACR2014)

公益財団法人日本リウマチ財団国際学会派遣医師報告書

於 2014 年 11 月 15 日 - 19 日 米国 ボストン

西村 啓佑

神戸大学医学部附属病院 膠原病リウマチ内科

今回私は、"Tofacitinib facilitates the expansion of myeloid-derived suppressor cells and ameliorates arthritis in SKG mice" という演題で口頭発表する機会を得た。Myeloid-derived suppressor cell (MDSC) はがんや炎症性疾患、感染症などで誘導される骨髄由来の heterogeneous な細胞集団でさまざまな機序で effector T 細胞や natural killer (NK) 細胞を抑制することが知られている。MDSC はこれまでがん領域を中心に研究されてきたが、本研究では関節炎モデルマウスである SKG マウスで MDSC の役割を検討し、さらに Janus kinase1,3 (JAK1,3) 阻害剤である tofacitinib を用いて MDSC へ与える影響を検討した。

解析の結果、関節炎を起こさせた SKG マウスの脾臓や骨髄ではコントロールと比較して有意に MDSC が上昇していることが明らかとなった。関節炎マウスから MDSC を分離し、レシピエントの関節炎マウスに養子移入すると、治療群では関節炎スコアの抑制が認められた。以上から MDSC は関節炎抑制効果を有していることが確認できた。

次に tofacitinib を SKG マウスに投与すると関節炎が抑制される上、骨髄において MDSC が上昇していることが明らかとなった。さらに tofacitinib 治療群に抗 Gr1 抗体で MDSC を除去すると、関節炎が悪化することが判明した。これらのことから tofacitinib の新たな作用機序として Gr1<sup>+</sup>MDSC を上昇させ、関節炎抑制効果を発揮することが推測された。Tofacitinib の MDSC 上昇の機序としては、*in vitro* の選択的 JAK 阻害剤を用いた実験から JAK1 もしくは JAK3 阻害であることが明らかとなった。本研究はマウスを用いた実験であり、関節リウマチ患者でもマウスと同様に tofacitinib が MDSC を増加させるかどうかは明らかではない。近年、関節リウマチ患者の血液や関節液でも MDSC が増加しているとの報告がある。まだ MDSC を関節リウマチ患者の治療に用いるという段階は程遠いが、今後も研究を積み重ねていきたい。

中島俊樹

京都大学医学部大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学

私は 11 月 16 日に "Association of a single nucleotide polymorphism (SNP) in *IL-12B* region with clinical features and peripheral T cell profiles of patients with Takayasu arteritis" という演題を発表した。

今回の報告は、以前当科より報告した大動脈炎症候群 (高安動脈炎) の疾患感受性遺伝子である *IL-12B* 領域にある SNP (rs6871626) と、臨床症状との相関や、大動脈炎症候群の病態生理における *IL-12B* 領域の意義について検討したものである。この SNP はシトシン (C) がアデニン (A) に置き換わったもので、A に変異したリスクアレルを有する患者さんは、持たない患者さんより大動脈弁閉鎖不全症や下行大動脈以下の血管病変の合併率が高くなっていた。また、こ

のリスクアレルを 2 つ持つ患者さんは 1 つの患者さんより上記の病変の合併率が高く eGFR も有意に低いことがわかり、リスクアレルの有無が臓器障害の有無と関連していることを指摘した。また、*IL-12B* 領域は naïve T 細胞の Th1 細胞への分化に必要な IL-12、Th17 細胞への分化に必要な IL-23 両方に共通する蛋白である p40 をコードしていることから、大動脈炎症候群の患者さんと健常人とで、末梢血中の Th1 細胞と Th17 細胞の割合や、各々が分泌する INF- $\gamma$  や IL-17A の産生の状況を FACS で解析した。その結果、大動脈炎症候群の患者さんでは Th17 細胞が健常人より有意に多く、Th1 細胞の割合では有意差は見られなかったものの INF- $\gamma$  産生細胞の割合がリスクアレルを 2 つ持つ患者さんで 1 つの患者さんより有意に多かったことから、*IL-12B* 領域の SNP は T 細胞の分化やサイトカイン分泌に影響を与え大動脈炎症候群の病態形成に寄与しているのではないかと報告した。

大動脈炎症候群が欧米には少ない疾患であることもあってポスターまで足を運んでくれた参加者の数は多くなかったが、足を止めてしっかり読んで頂く方や質問する方もいて励みになるとともに今後の研究で明らかにしていくべき点をブラッシュアップすることが出来た。

劉 爽

愛媛大学大学院医学研究科薬理学

私は、Systemic Delivery of Short Hairpin RNA Targeting Calcium Release-Activated Calcium Channel 3 Down-Regulates Severity of Collagen-Induced Arthritis の演題について口頭発表 (11 月 18 日 16:45 ~ 17:00) を行った。

細胞内  $Ca^{2+}$  調節機構に関する研究は活発に進められており、様々な病態・疾患の創薬標的になる可能性が高い。近年、細胞膜において、非電位依存性  $Ca^{2+}$  チャネル分子の実体がストア作動性カルシウムチャネル (CRAC/Orai) であり、ER 膜に局在するカルシウムセンサ STIM により制御されていることが明らかとなり、様々な疾患、特に自己免疫疾患の発症、成因に関与していると考えられている。関節リウマチは、その発症過程において、免疫寛容の破綻に伴う自己反応性 T 細胞や B 細胞の活性化が関与し、滑膜細胞の増殖、破骨細胞の活性化などを介した進行性障害と認識されている。CRAC は T 細胞、B 細胞、及び破骨細胞の細胞内カルシウムシグナルを調節し、これらの細胞の誘導分化や活性化において、重要な役割を果たしている。遺伝子レベルで CRAC の発現量を制御することにより、関節リウマチの発症へ影響を検討するのが本研究の目的である。コラーゲン誘導性関節炎モデルマウスに CRACM3-shRNA レンチウイルス粒子を投与することにより、骨髄、リンパ節、および脾臓において CRACM3 の発現量を抑制され、関節炎症状や炎症細胞の組織浸潤が改善した。RNA 干渉技術を利用し、CRACM3 の発現を抑えることにより、関節リウマチの病態進展を抑制することができた。本研究の研究成果は *J Immunol.* に accept され、今年度中発表する予定である。

会場では遺伝子治療を受けた動物の生存率や、T 細胞亜群別の役割などについての質問を受け、これらの議論を通じて今後の研究方向を明確化し、得られた成果を生かして新たな分子標的免疫抑制剤の開発を図りたいと考える。

(編集部によって一部改編)