

米国リウマチ学会 (ACR) 2016

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 2016年11月11日~16日 米国ワシントンDC

駒井 俊彦 氏

東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ内科
博士課程大学院 4年

私は, “Synergistic immunoregulatory effects of IL-10 and TGF- β on humoral immunity” の演題にて, ポスター発表を行った。

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) は免疫寛容の破綻や自己抗体の産生を病態背景とする難治性の自己免疫疾患で, 新規治療法の開発が望まれている。私が所属する研究室では, IL-10 を産生する CD4 陽性 CD25 陰性 LAG3 陽性制御性 T 細胞 (LAG3 陽性 Treg) を同定し, この LAG3 陽性 Treg は TGF- β 3 の産生を介してループス病態を改善することを報告してきた。今回, LAG3 陽性 Treg が産生する抑制性サイトカインによる SLE の新規治療法開発を視野に, IL-10 および TGF- β 3 が液性免疫に与える影響につき, そのシグナル伝達機構を含めた詳細な検討を行った。

検討の結果, IL-10 と TGF- β は Toll 様受容体 (Toll-like receptor: TLR) 刺激となるリポ多糖 (lipopolysaccharides: LPS) で刺激された B 細胞の活性化を単独では抑制できず, IL-10 と TGF- β の共存存在においてのみ細胞代謝シグナルの抑制を介して協調的に抑制すること, また, 血清 IL-10 が高値を示すループスモデル MRL-Fas^{loxP/loxP} マウスに対して TGF- β 3 は単独でも治療効果を有することを明らかにし, 本学会ではこれらの研究結果を発表した。

本発表に際しては各国のリウマチ診療医, 免疫学の研究者からの様々な角度からの質疑により多くを学ぶことができたばかりでなく, 今後の研究の展開や臨床応用に向けた期待の言葉もいただいた。また, 本学会では細胞代謝の調節を介した自己免疫疾患の制御に関するセッションが数多く設けられ, また日本では承認されていな

い B 細胞を標的とした SLE の新規治療法であるベリムマブの効果ならびに有害事象の報告を多数聴講した。本発表は, 抑制性サイトカインによる細胞代謝シグナルおよび B 細胞の制御を含む内容であったため, 基礎・臨床での関連した最新知見を聴講することができたのは今後の研究展開に向けた学びとなった。これらの知見と経験を活かして, 今後本研究を深化させ自己免疫疾患の新規治療法開発に役立てられるよう尽力したい。

仲野 寛人 氏

横浜市立大学大学院医学研究科
幹細胞免疫制御内科学 大学院博士課程

私は, “Functional Analysis of Macrophages in Behçet's Disease: C-C Chemokine Receptor Type 1 (CCR1) and IL-10 are Implicated in Pathogenesis of the Disease” の演題にて, ポスター発表を行った。

ベーチェット病においては HLA-B*51 が既知の遺伝素因として知られているが, 最近日本人とトルコ人の DNA を用いたゲノムワイド関連解析 (GWAS) を通じて新規感受性遺伝子が複数見つかった。これらの遺伝子のベーチェット病における役割は依然不明であることから, その機能を明らかにして病態の解明や新しい治療法を開発することが必要である。

これまでベーチェット病は好中球による炎症病態と考えられてきたが, 今回これらの遺伝子のうち単球/マクロファージで多く発現する *CCR1* と *IL10* がベーチェット病の炎症病態の維持に関わっていることを示す成果が得られたため本学会で発表した。

CCR1 は MIP-1 α や RANTES などの細胞遊走因子に対する細胞膜受容体であり, 単球に主に発現していることが知られる。ベーチェット病では CCR1 の発現量低下と単球の遊走能低下が疾患発症のリスクとなることが報告された。マクロファージ (M ϕ) には M1 と M2 という 2 つのサブセットが存在して, 特に M2 M ϕ は IL-10 という抗炎症性サイトカインを産生することから注目を

集めている。

そこで, 健常人 (HC) およびベーチェット病患者 (BD) より単球を分離し, GM-CSF ないし M-CSF というサイトカインの存在下で M1, M2 M ϕ に分化させた。これらを real-time PCR 法・フローサイトメトリー・培養上清中のサイトカイン解析やケモカインへの走化性などについて解析した。また BD 患者の結節性紅斑の組織を CD163 と CCR1 について免疫染色を行った。

その結果, BD で HC より M1 M ϕ 表面の CCR1 の発現が高いことがフローサイトメトリーにより示された。低濃度の MIP-1 α では M2 M ϕ が, 高濃度では M1 M ϕ が遊走する傾向が HC の M ϕ を使用して示された。結節性紅斑の炎症局所においても CD163 や CCR1 陽性細胞が観察された。*IL10* mRNA は既報の PBMC で示されていた SNP のジェノタイプに従った発現が, M2 M ϕ においても認められた。

このことから, CCR1 の発現が亢進した BD の M1 M ϕ は MIP-1 α が多い炎症部位に遊走しやすいことが想定される。また, M2 M ϕ において CCR1 や IL-10 の発現が亢進していることから BD のリスクとなる CCR1 や IL-10 の発現の低下に関連する SNP は M1 より M2 M ϕ の機能を障害することを示唆している。

これらより *CCR1* や *IL10* は M1/M2 M ϕ 双方の機能を通じてベーチェット病の炎症病態の形成に関与していると考えられた。

今回のポスター発表では, 25 名以上の研究者にポスターの説明をすることができた。その中には GWAS を発表した研究者・著名な BD 研究者やマクロファージを用いて研究を行っている研究者もおり, 貴重な意見交換の機会を得た。この経験を糧としてリウマチ性疾患のより良い未来のために, 炎症病態の解明を進めたい。また, リウマチ財団登録医として研究の結果をどのように臨床に還元できるか追究していきたい。

(編集部によって一部改変)