



第4回生命科学セミナー

演題：関節リウマチにおける恒常性増殖の異常

演者：スタンフォード大学 臨床免疫学教室

大石 久史先生

日時：2009年12月24日（木）15:30 pm-16:30 pm

会場：生命科学動物資源センター A棟2階

リフレッシュコーナー

要旨：

関節リウマチ（RA）は、進行性の関節破壊を特徴とする全身性の慢性炎症性疾患であり、その発症・進行には、CD4 T細胞が深く関与している。関節局所に集積するリンパ球は、主に記憶性T細胞であるものの、テロメア長の短縮、DNA損傷の蓄積を含む細胞性老化の亢進は、抗原提示を受ける以前のナイーブT細胞の時点で、またRA自体の発症初期に、すでに認められる。我々のグループは、RAのT細胞が、その細胞性老化の亢進に伴って、細胞死が亢進し、ビトロでのクローン性増殖に障害が見られることを示してきた。今回、これら細胞性老化が実際に、ビボでどのような影響をもたらすかを調べるために、ナイーブリンパ球の免疫不全マウスへの移植による解析系を樹立した。この系は、ヒトPBMC（末梢血単核球）からメモリー細胞を除去後に移植することから、単球を含む抗原提示細胞存在下に、T細胞の生存に必要な各種ヒトサイトカインの発現がみられ、より生体に近い解析系であると考えられる。移植後のナイーブT細胞は、移植後5日後より、分裂に伴って記憶性細胞に転換するが、健常人とRA患者の比較を行ったところ、RA患者由来のT細胞は、細胞分裂が亢進するものの、細胞死の増加に伴って細胞数が減少するため（リンフォペニア）、記憶性T細胞が減少し、T細胞自体の細胞回転も亢進していることが明らかとなった。また、T細胞のアポトーシスは、デス受容体由来の外來性と、栄養因子欠乏時等に見られる内因性の2種に分けられるが、RAでは、この両者の亢進が示唆された。リンフォペニアを伴うNOD糖尿病モデルでは、T細胞レセプターの多様性制限、制御性T細胞の減少等が示されており、今回樹立した解析系により、ヒトRAにおける実際の機序が明らかにされると期待される。

また現在、さらにT細胞が関節炎の発症・進行にどのような役割を果たしているか調べるために、免疫不全マウスへの患者由来の滑膜とPBMCのアロ移植を併用したヒト関節炎の再構築を試みており、T細胞の初期浸潤の機序、そして病期進行の過程等を明らかにすることが期待される。

連絡先：筑波大学生命科学動物資源センター 高橋 智

TEL 853-3383 Email satoruta@md.tsukuba.ac.jp (高橋)

【筑波大学生命科学動物資源センター主催】 HP

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/public/LabAnimalResCNT/>