

脱髄性疾患における T 細胞受容体遺伝子再構成異常の意義の解明

ペンシルバニア大学ペレルマン医学大学院神経内科学 博士研究員
(前九州大学大学院医学研究院神経内科学 助教) 篠田 紘司



多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) は、中枢神経を標的とする自己免疫疾患で、その病態の中心はリンパ球のT細胞であるとされていますが、未だ不明な点が多い疾患です。T細胞とは、リンパ組織や末梢血中に多数存在し、T細胞受容体という分子を細胞の表面に持ち、特定のタンパク質など抗原と呼ばれる物質を認識して、免疫反応を引き起こす免疫細胞の一つです。MSにおいては、何らかの中枢神経の物質を認識して、中枢神経の髄鞘と呼ばれる構造を破壊するのではないかと考えられています。

私たちはこれまで、日本人MS患者さんを対象にした臨床研究を継続して実施してきており、日本人MSは欧米人MSと比較して大脳・小脳の病巣が乏しく、皮質病巣が少ないこと、脊髓障害が強く、髄液IgG異常が少ない等の特徴があること、その一部は日本人に特徴的な遺伝因子の*HLA-DRB1*04:05* 遺伝子アリルと関連することを報告し、人種差が大きいことを示してきています (Ishizu T, et al. *J Neurol Sci* 2009, Osoegawa M, *Mult Scler* 2009, Yoshimura S, et al, *PLOS ONE* 2012, Shinoda K, et al. *Mult Scler* 2017など多数)。この*HLA-DRB1*とは、MSおよびその動物実験モデルにおいて病態の中心にあるとされるT細胞が結合する分子で、T細胞とその標的抗原がMSの病像に重要な役割を果たしていると考えられます。

最近私たちは、1000例規模のアジア人初のMS/NMO生体試料バンク (Japan MS Genetics Consortium) を構築して全ゲノム関連解析を行い、その全ゲノム関連解析により、T細胞受容体 α 鎖および γ 鎖遺伝子領域にゲノム構造異常の一つである欠失型コピー数多型 (copy number variation, CNV) が存在し、これらがMS疾患感受性を著しく高めることをつきとめました (Sato S, et al, *Ann Neurol* 2015)。私たちはこの発見から、細胞の核内に存在する遺伝子からT細胞受容体が産生されるT細胞受容体遺伝子再構成という機構に異常があって、それがMS病態に重要であるという仮説を立てました。そして、T細胞受容体 α 鎖領域 (その内部に δ 鎖領域が含まれる) と γ 鎖領域から産生されるT細胞受容体 γ 鎖と δ 鎖を併せ持つ $\gamma\delta$ 型T細胞に着目しています。

私たちは、まずヒト末梢血中に存在する各種免疫細胞、 $\gamma\delta$ 型T細胞、 $\alpha\beta$ 型T細胞、B細胞などの表面に発現す

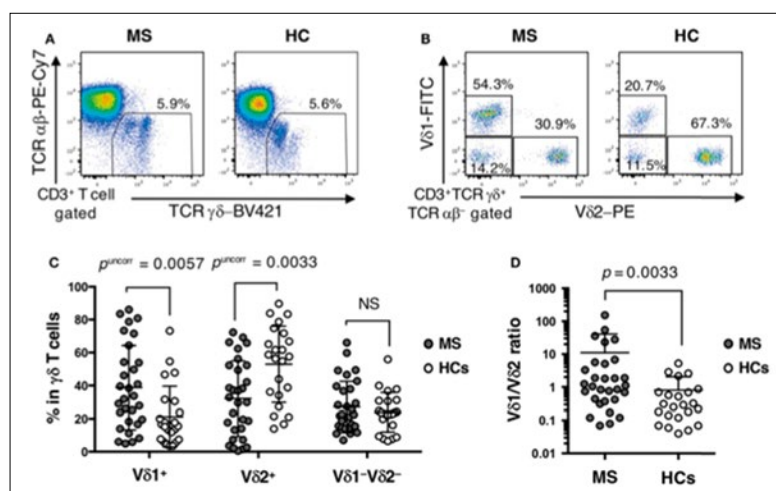


図1. MSと健常者は異なる $\gamma\delta$ 型T細胞サブセットを持つ

る蛋白や、サイトカイン産生を幅広く評価できる実験系を確立しました。そして、九州大学病院神経内科で診療させていただいてMS患者さんのうち、無治療で寛解期のMS群と健常対象群でサンプルを収集し、MS群33名、年齢・性別をマッチさせた健常対象群22名を対象として分析しました。MS群は健常対象群と比較してCD4⁺T細胞中の制御性T細胞(CD25⁺CD127^{low/-})頻度が低下していました。そして、 $\gamma\delta$ 型T細胞では、MS群はV δ 2⁺、V δ 2⁺V γ 9⁺ $\gamma\delta$ 型T細胞、IL-17A⁺、IFN- γ ⁺、IL-17A⁺IFN- γ ⁺V δ 2⁺ $\gamma\delta$ 型T細胞の頻度が低下し、V δ 1⁺ $\gamma\delta$ 型T細胞の頻度とV δ 1/V δ 2比が増加していることを発見しました(図1)。B細胞サブセットには両群で有意な差はありませんでした。健常対象群ではV δ 1/V δ 2比が制御性T細胞頻度と有意に負相関していましたが($r = -0.5927$, $p = 0.0037$)、MS群では関連が消失していました。MS群のV δ 1/V δ 2比は障害度スコアExpanded Disability Status Scaleと強く正に相関していましたが($r = 0.5219$, $p = 0.018$) (図2)。以上のように、MSにおけるV δ 2⁺V γ 9⁺ $\gamma\delta$ 型T細胞の著減、V δ 1/V δ 2比とMS身体障害度の強い正相関、健常者で認める $\gamma\delta$ 型T細胞と制御性T細胞との有意な関連の喪失がMS病態悪化に関係している可能性を世界で初めて示し、*Frontiers in Immunology*誌にその成果を報告しました(Maimaitijiang G, Shinoda K, et al. *Front Immunol* 2018)。

以上のように、欠失型CNVという形で示唆されていたT細胞受容体再構成異常の少なくとも一部は、 $\gamma\delta$ 型T細胞タイプの偏りではないかと考えています。また、その後も研究は継続しており、インターフェロン β 自己注射などの疾患修飾薬使用下での $\gamma\delta$ 型T細胞の動向、患者さん末梢血中の $\gamma\delta$ 型T細胞の網羅的遺伝子解析などが現在進行中です。

以上のように、欠失型CNVという形で示唆されていたT細胞受容体再構成異常の少なくとも一部は、 $\gamma\delta$ 型T細胞タイプの偏りではないかと考えています。また、その後も研究は継続しており、インターフェロン β 自己注射などの疾患修飾薬使用下での $\gamma\delta$ 型T細胞の動向、患者さん末梢血中の $\gamma\delta$ 型T細胞の網羅的遺伝子解析などが現在進行中です。

本研究は、公益財団法人難病医学研究財団による平成28年度医学研究奨励助成事業のご支援を頂いて遂行することができました。貴重な援助を頂きました公益財団法人難病医学研究財団の関係者の皆様にこの場をお借りして深謝申し上げます。

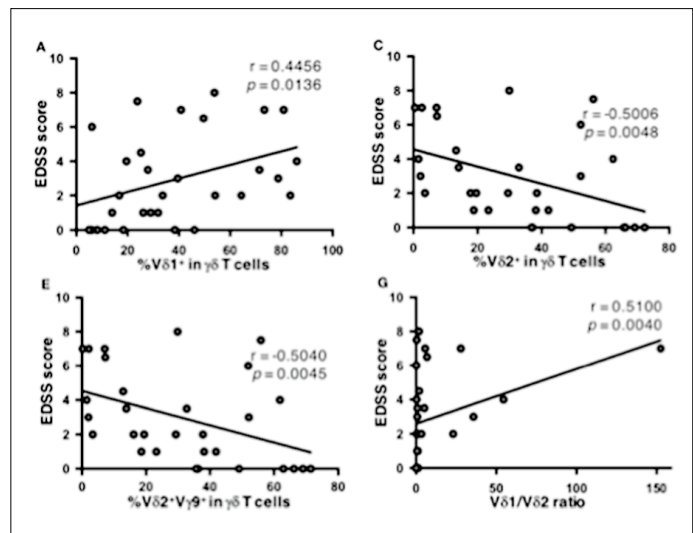


図2. $\gamma\delta$ 型T細胞サブセットと身体障害度の関連

