

細胞内代謝を標的とした強皮症の新規治療開発

河野通仁

北海道大学大学院医学系研究院 免疫・代謝内科学教室

【研究の背景】

全身性強皮症 (SSc) は全身の臓器の線維化を特徴とする自己免疫性疾患のひとつである。病態は未だ不明で新規治療が求められている。肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は SSc の約 15% に合併し、3 年生存率は約 50% と非常に予後が悪い。

Bone Morphogenetic Protein (BMP) は transforming growth factor- β (TGF- β) スーパーファミリーに属し、血管内皮細胞・平滑筋細胞において細胞増殖とアポトーシスを制御している。BMP は I 型 (BMPRI) と II 型 (BMPRII) 受容体に結合し細胞内にシグナルを伝達する。これまでに BMPRII 遺伝子変異をもつ遺伝性 PAH 患者の肺血管内皮細胞において BMPRII の発現低下や下流シグナルの低下が指摘されている。一方 SSc 患者の肺組織や繊維芽細胞でも BMPRII の発現が低下している。

ごく最近 BMPRII は T 細胞にも発現し重要な役割を果たしていることが報告された。BMPRII α は Naïve T 細胞や制御性 T 細胞 (Treg) と比較し、活性化 T 細胞に強く発現し、BMPRII は Treg により発現していた¹⁾。IL-17 は炎症を誘導する他、繊維芽細胞などの増殖や線維化にも関わっている。SSc 患者の末梢血や皮膚では IL-17 産生 CD4 陽性細胞 (Th17) が増加し、Treg の機能は低下していることが報告されていた。

【目 的】

本研究の目的は SSc 患者の IL-17 産生 CD4 陽性細胞 (Th17)、制御性 T 細胞 (Treg) における BMP シグナルの異常を明らかにし、SSc の新規治療を開発することである。

【方 法】

① まず B6 マウスの脾臓から naïve CD4 陽性細胞を分離し、Th1、Th2、Th17、Treg へ in vitro で分化し、I 型 BMP 受容体 (Bmpr1a) と II 型 BMPRII 受容体 (Bmpr2) の遺伝子発現量を Real time PCR で測定した。

② 次に健常者 10 名、強皮症患者 10 名から末梢血単核球を分離し、CD3 陽性細胞、CD4 陽性細胞、CD8 陽性細胞、naïve CD4/8 陽性 T 細胞、エフェクター CD4/8 陽性 T 細胞、セントラルメモリー CD4/8 陽性 T 細胞、エフェクターメモリー CD4/8 陽性 T 細胞、Th1、Th2、Th17、Treg の割合をフローサイトメトリーで解析した。

③ さらに上記健常者/強皮症患者の Th1、Th2、Th17、Treg を sorting し、BMPRIIa、BMPRII の遺伝子発現量を Real time PCR で測定した。

【結 果】

① マウス T サブセットにおける BMPRII の遺伝子発現量

マウス Th17 では Bmpr1a の発現が亢進し、Treg では Bmpr2 の発現が優位に亢進していた。

②健常者、強皮症患者の末梢血単核球のプロファイルの異常

健常者と比較し、強皮症患者では naïve CD4/8 陽性 T 細胞の割合が減少、エフェクターメモリーCD4 陽性 T 細胞、エフェクターCD8 陽性 T 細胞の割合が増加していた。また強皮症では Th17 の割合が優位に増加していた。

③強皮症患者の T 細胞サブセットにおける BMPR の遺伝子発現の異常

健常者と比較し強皮症患者の Th17 では BMPR1a の発現が減少していた。

【考 察】

これまでの既報から、マウス Th17 で *Bmpr1a* を欠損させると Th17 の分化が促進されることが報告されている。本研究では強皮症患者の Th17 では BMPR1a の発現が優位に減少しており、強皮症患者の末梢血で Th17 の割合が増加している原因となっている可能性が示唆された。これまでに BMP シグナルと低酸素誘導因子 (*Hif-1 α*) の相互作用が T 細胞以外の細胞で報告されている。申請者はこれまで T 細胞の細胞内代謝の研究を行い、*Hif-1 α* は解糖系、グルタミノライシスなど Th17 の代謝を変化させ、Th17 の分化を促進させることを示してきた。T 細胞における BMP シグナルと *Hif-1 α* の関与はまだ報告がなく、強皮症の新たな病態を明らかにできる可能性がある。今後は sorting した上記の Th17 の RNA シークエンスを行い BMPR の上流解析ならびに細胞内代謝関連遺伝子の異常を明らかにし、強皮症モデルマウスなどを用いて新規治療開発へとつなげていく。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究により強皮症の病態において Th17/Treg バランスの異常が BMPR1a の発現量の違いによるという可能性が示唆された。本研究は強皮症患者ならびに健常者から sorting した細胞を用いており、マウスのみ研究に比べて強皮症の真の病態に迫れている可能性が高い。今後 BMPR と T 細胞分化への影響、細胞内代謝への影響を明らかにすることで、強皮症における細胞内代謝を標的とした治療薬の開発へとつながる可能性がある。さらに肺動脈性肺高血圧症と一致する病態がある可能性も示唆され、肺動脈性肺高血圧症の病態解明ならびに新規治療開発にもつながりうる。

【参考・引用文献】

1. Lauren M Browning, Maciej Pietrzak, Michal Kuczma, Colin P Simms, Agnieszka Kurczewska, Justin M Refugia, Dustin J Lowery, Grzegorz Rempala, Dmitriy Gutkin, Leszek Ignatowicz, Pawel Muranski, Piotr Kraj. TGF- β -mediated enhancement of T H 17 cell generation is inhibited by bone morphogenetic protein receptor 1 α signaling. *Sci Signal*. 2018 Aug 28;11(545):eaar2125. doi: 10.1126/scisignal.aar2125.