

## シェーグレン症候群の自己抗原特異的免疫抑制療法の開発

竹下 勝

学校法人慶應義塾 慶應義塾大学医学部 リウマチ膠原病内科

### 【研究の背景】

申請者らは自己免疫疾患の病態解明と治療の最適化を目指し、一貫してヒト患者検体の詳細解析を実施してきた。特に疾患による変化が集積する病変部位に着目し、関節リウマチや膠原病合併間質性肺炎で病変局所で働く疾患に関連する分子・細胞を報告した<sup>1,2)</sup>。近年では病変部位に浸潤したリンパ球の抗原特異性に着目している。シェーグレン症候群の唾液腺や、各種膠原病に合併した間質性肺炎を対象として、病変部に浸潤した B 細胞の抗体の変領域をクローニングしモノクローナル抗体を作ることで、病変部で起きている免疫応答を *in vitro* で再現し特異性を検討した<sup>3-6)</sup>。これまで 2000 種以上の抗体を作製し、病変部の B 細胞の 10-50% 程度が疾患特異的な自己抗体を産生する事や、それら抗体に親和性向上が見られる事などから「病変部位で疾患特異的な自己抗原に対し、能動的に自己抗体が作られる」という共通する病態を見出した。この結果と、B 細胞の親和性向上には同じ抗原を認識する CD4+T 細胞の補助が必要な点や、自己免疫疾患の病変で異所性リンパ濾胞が見られる点などから、病変部位の CD4+T 細胞の対応抗原は疾患特異的自己抗体の対応抗原と同一ではないかという仮説を得た。

### 【目 的】

本研究では上記研究をより発展させ、病変部位の免疫応答の全貌を明らかにするため、病変部位の CD4+T 細胞の抗原特異性解析の解明を行うことで、自己免疫応答に特異的な治療法の開発を目指した。

### 【方 法】

シェーグレン症候群の主病変である唾液腺組織に浸潤した T 細胞の TCR 解析を行い、クローナリティの高い CD4+T 細胞由来の TCR を既に構築済みのレポーター細胞に強制発現させた。一方で、同一患者の末梢血中の B 細胞を EBV を用いて不死化し、患者由来の MHC 分子を常に発現する LCL 細胞株を作製した。抗原としては病変部の自己抗体の標的タンパク質を断片化したペプチドを準備し、LCL にペプチドを添加し、レポーター細胞と反応させることで、病態の中心的役割を果たすと考えられる自己抗原特異的 TCR を同定した。

### 【結 果】

唾液腺由来の 10 種類の TCR について、対応する HLA とペプチド抗原の配列の特定に成功した。さらに、プライマリの抗原提示細胞を用いて同定したペプチドが実際に HLA によって提示されることを示した。また、プライマリ T 細胞を用いて同定した TCR を介したシグナルにより、抗原特異的刺激が入ることを確認した。これらの抗原特異的 T 細胞の遺伝子発現を見ると、B 細胞を補助する Tph/Tfh サブセットと考えられたため、唾液腺病変内で、B 細胞による抗体産生→抗体による免疫複合体の形成→免疫複合体貪食抗原提示細胞による T 細胞への抗原提示→T 細胞による B 細胞の抗体産生の補助、という病的ループの存在が推定された。現在上記内容につき、論文投稿作業を進めている。

## 【考 察】

シェーグレン症候群の病変局所の浸潤細胞について、T 細胞の抗原特異性を初めて明らかにでき、また病変組織内で病的ループを同定できたことは意義が大きく、自己免疫病態の解明に大きく貢献できたと考えられる。今回同定できた抗原情報は分子標的療法の治療薬候補となりうるため、今後の更なる研究の発展が期待される。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

今回の研究で同定した疾患の最上流 CD4+T 細胞の自己免疫応答を特異的に抑えることで、副作用がない根治に近い治療となり、汎免疫抑制療法を生涯にわたり継続しなければならない現在の臨床状況を一変することが期待される。さらに、本研究で得たノウハウを他の多様な免疫難病に適用していくことで、同じ戦略で全ての免疫難病の根治療法を実用化できる可能性があり、本研究の臨床的意義は極めて大きい。

本研究助成により、上記研究における十分な検体数および解析規模を確保する事が出来ました。改めて感謝を申し上げます。

## 【参考・引用文献】

- 1) Nakazawa M, Suzuki K, Takeshita M, Inamo J, Kamata H, Ishii M, Oyamada Y, Oshima H, and Takeuchi T. Distinct expression of coinhibitory molecules on alveolar T cells in patients with rheumatoid arthritis - and idiopathic inflammatory myopathies-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 73(4):576-586:2021.
- 2) Takeshita M, Suzuki K, Kondo Y, Morita R, Okuzono Y, Koga K, Kassai Y, Gamo K, Takiguchi M, Kurisu R, Mototani H, Ebisuno Y, Yoshimura A, Takeuchi T. Multi-dimensional analysis identified rheumatoid arthritis-driving pathway in human T cell. *Ann Rheum Dis.* 78(10):1346-1356; 2019.
- 3) Takeshita M, Suzuki K, Nakazawa M, Kamata H, Ishii M, Oyamada Y, Oshima H, Satoshi U, Tsunoda K, Takeuchi T. Disease-specific autoantibody production in the lungs and salivary glands of anti-synthetase syndrome. *Front Immunol.* 2024;15:1265792.
- 4) Takeshita M, Suzuki K, Nakazawa M, Kamata H, Ishii M, Oyamada Y, Oshima H, Takeuchi T. Antigen-driven autoantibody production in lungs of interstitial lung disease with autoimmune disease. *J Autoimmun.* 121:102661; 2021.
- 5) Kajio N, Takeshita M, Suzuki K, Kaneda Y, Yamane H, Ikeura K, Sato H, Kato S, Shimizu H, Tsunoda K, Takeuchi T. Anti-centromere antibodies target centromere-kinetochore macrocomplex: a comprehensive autoantigen profiling. *Ann Rheum Dis.* 80:651-659; 2021.
- 6) Takeshita M, Suzuki K, Kaneda Y, Yamane H, Ikeura K, Sato H, Kato S, Tsunoda T, Arase H, Takeuchi T. Antigen-driven selection of antibodies against SSA, SSB, and the centromere “complex”, including a novel antigen, MIS12 complex. *Ann Rheum Dis.* 79(1):150-158; 2020.