

論文内容の要旨

論文題名 Roles of CXCR4 expressed in T cells in the development of autoimmune arthritis

(自己免疫性関節炎の発症における T 細胞上の CXCR4 の役割に関する解析)

氏名 鄭 琇 絢

CXC Chemokine receptor 4 (CXCR4)はケモカイン受容体の一つであり、造血幹細胞や B 細胞の遊走に関与していることが知られる。関節リウマチ (RA) 患者の病変部位で T 細胞上での発現が亢進しており、病態形成との関与が示唆されているが、末梢 T 細胞上の CXCR4 の役割についてはこれまでよくわかっていなかった。その理由の一つとして、CXCR4 欠損マウスが胎生致死であることが挙げられる。そこで、当研究室では Cre/loxP システムを用いて T 細胞特異的に CXCR4 を欠損させたマウス (以下 KO マウス) を作製し、代表的な RA モデルであるコラーゲン (IIC) 誘導関節炎 (CIA) を行ったところ、KO マウスで関節炎の発症率が顕著に減少していた。よって T 細胞上の CXCR4 は CIA の発症に極めて重要な因子であることが明らかになった。しかし CIA の発症過程にて T 細胞上の CXCR4 が果たす役割はまだ不明であった。そこで私は T 細胞上の CXCR4 の CIA 発症における役割に関する解析を行った。CIA の発症には IIC に対する液性免疫と細胞性免疫が重要であることが知られているが、KO マウスでは抗体産生、リンパ節細胞の反応性はともに異常が見られなかった。一方、KO マウスの T 細胞はリガンドである SDF-1

に対する遊走能が顕著に低下していた。そこで CXCR4 が T 細胞の炎症局所への遊走に関わっている可能性を検討するために、炎症時の CXCR4 発現細胞の局在を観察した。その結果、CIA 発症後の所属リンパ節では CXCR4 発現細胞が増加しており、しかも炎症局所に遊走しているほとんどの T 細胞は CXCR4 を発現していることを見出した。SDF-1 の炎症局所における発現も亢進しており、SDF-1 発現細胞の近傍に T 細胞が密集する傾向が見られた。以上のデータから、CIA の発症過程において、T 細胞上の CXCR4 は T 細胞の IIC に対する反応性ではなく、炎症局所への T 細胞の遊走に関わっていることが示唆された。これらの知見から、T 細胞に発現する CXCR4 は RA の新たな治療ターゲットになり得ることが示唆された。