

2025 年 8 月 5 日

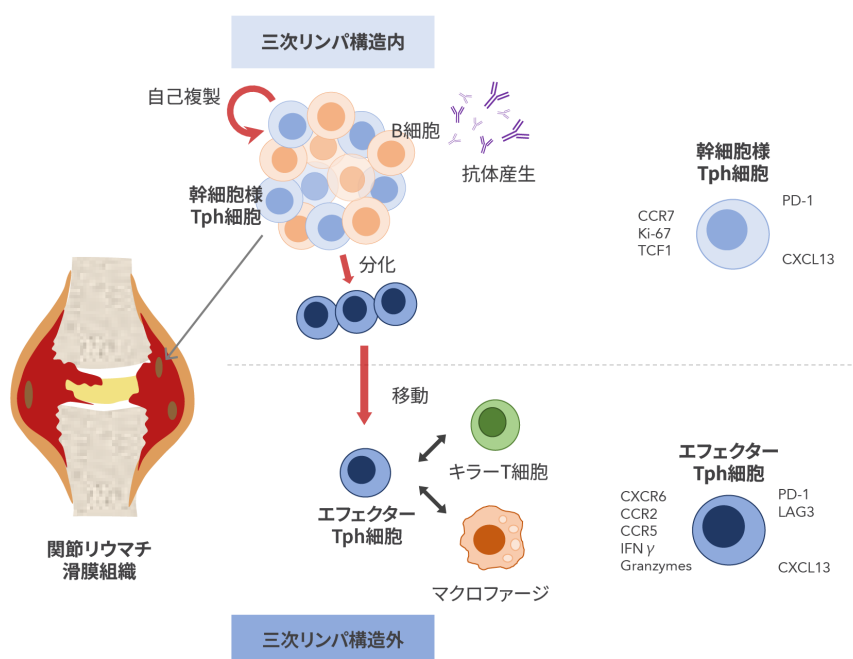
関節リウマチの病変部に形成される免疫“拠点” ー 幹細胞様ヘルパーT細胞の増殖とエフェクター型への分化 ー

概要

関節リウマチは自己免疫疾患^{<注1>}の1つであり、免疫系の異常が関節の腫れや痛みを引き起こします。これまでの研究において、関節内の滑膜組織^{<注2>}に多く存在する末梢性ヘルパーT細胞^{<注3>}（peripheral helper T細胞、Tph細胞）が関節リウマチの病態に重要な役割を果たしていることが明らかとなっていました。しかし、これらの細胞が関節内で維持・活性化される機構についてはわかっていませんでした。

京都大学大学院医学研究科 増尾優輝 博士課程学生、吉富啓之 准教授（兼：京都大学大学高等研究院 ヒト生物学高等研究拠点(WPI-ASHBi) 連携研究者）、上野英樹 教授（兼：WPI-ASHBi 副拠点長/主任研究者、京都大学免疫モニタリングセンター センター長）らの研究グループは、Tph細胞には幹細胞^{<注4>}に似た性質を持つ細胞（幹細胞様 Tph細胞）と活性化した性質を持つ細胞（エフェクターTph細胞）の2種類の異なった細胞が存在することを明らかにしました。幹細胞様 Tph細胞は、三次リンパ構造^{<注5>}を拠点として存在し、自らを複製し増殖する能力を有しました。さらに幹細胞様 Tph細胞の一部はエフェクターTph細胞へ分化^{<注6>}し、“拠点”から出て炎症に関与する細胞と共存していました。幹細胞様 Tph細胞は関節リウマチ滑膜での Tph細胞の維持と活性化に関わっており、新たな治療標的となることが期待されます。

本成果は、2025 年 8 月 15 日午後 2 時（アメリカ東海岸時、日本時間 8 月 16 日午前 3 時）に学術誌「Science Immunology」にオンライン掲載されました。



本研究概要図:幹細胞様 Tph細胞とエフェクターTph細胞は、発現分子、機能、組織での局在と相互作用する細胞が異なります。幹細胞様 Tph細胞は、B細胞と共に三次リンパ構造内に存在します。これらの細胞の相互作用は、幹細胞様 Tph細胞からエフェクターTph細胞への分化とB細胞からの抗体産生を促します。エフェクターTph細胞は三次リンパ構造外に見られ、炎症性のマクロファージやCD8陽性T細胞と共存します。

<研究の背景>

関節リウマチは、免疫系の異常により関節に炎症が生じる自己免疫疾患の一つで、世界で最も頻度の高い自己免疫疾患です。近年、関節リウマチに対する治療は向上してきましたが、依然として治療効果の乏しい患者さんが3割ほど存在し、より詳細な病態の解明が求められています。関節リウマチの病態には、多種多様な免疫細胞が関与することが知られています。その中で、ヘルパーT細胞の一種である Tph 細胞が病的な組織に集積しており、B 細胞からの抗体産生に関わっていることがこれまでの研究で明らかとなっています。しかし、Tph 細胞が関節内のどこでどのように維持・活性化され、炎症に関わるのかはわかっていませんでした。本研究では、関節リウマチ患者さん由来の検体を用いたマルチオミクス解析^{<注 7>}を行い、病変組織での Tph 細胞の動的な振る舞いを解明することを目指しました。

<研究手法・成果>

関節リウマチ患者さんの炎症滑膜および血液から免疫細胞を採取し、シングルセル解析^{<注 8>}で遺伝子発現解析を行ったところ、Tph 細胞には、幹細胞様の遺伝子発現を示す幹細胞様 Tph 細胞と活性化マーカー遺伝子の発現を示すエフェクターTph 細胞の2種類が存在していました。患者さん由来の幹細胞様 Tph 細胞とエフェクターTph 細胞の増殖する能力を調べたところ、幹細胞様 Tph 細胞は自分自身の性質を保ったまま増殖するのに対し、エフェクターTph 細胞はほとんど分裂しませんでした。さらに、長期間の観察を行ったところ幹細胞様 Tph 細胞からエフェクターTph 細胞へ、一方向性に分化することが明らかとなりました。

次にこれらの細胞が滑膜組織のどこに存在するのかを明らかにするために、空間的 RNA 解析^{<注 9>}を行いました。空間的 RNA 解析では、Tph 細胞だけでなく B 細胞、マクロファージ、線維芽細胞など滑膜組織に存在する全ての種類の細胞の分布と近接関係、さらには三次リンパ構造の分布を明らかにすることができます。その結果、幹細胞様 Tph 細胞のほとんどは三次リンパ構造の中で B 細胞と近接して存在していました。一方でエフェクターTph 細胞のほとんどは三次リンパ構造の外側で炎症性マクロファージやキラーT 細胞の近くに存在していました。

最後に、三次リンパ構造に存在するそれぞれの細胞の位置と機能の関係性を調べるために、幹細胞様 Tph 細胞と B 細胞が近くにいる状況を再現した培養実験を行いました。観察結果と同様に、幹細胞様 Tph の増殖と幹細胞様 Tph からエフェクターTph 細胞への分化が確認できました。さらに幹細胞様 Tph は近傍の B 細胞を活性化し、抗体産生を促すことが明らかになりました。

以上の結果から、Tph 細胞には空間的にも機能的にも異なった2つの種類の細胞、幹細胞様 Tph 細胞とエフェクターTph 細胞が存在することが明らかとなりました。幹細胞様 Tph 細胞は三次リンパ構造で B 細胞と隣り合って存在することで自己複製し、近傍の B 細胞の活性化に関わっていました。その過程で一部の細胞はエフェクターTph 細胞へ分化し、三次リンパ構造の外へと移動し、炎症に関わるマクロファージやキラーT 細胞へと近づいていました。幹細胞様 Tph 細胞は関節リウマチ滑膜での Tph 細胞の維持と炎症の活性化にかかわっており、新たな治療標的となることが期待されます。

<展望>

本研究では、関節リウマチ病変部において、幹細胞様 Tph 細胞が自己複製と分化を通じて、Tph 細胞の機能全体を制御することがわかりました。治療効果が十分でない患者さんにおいて、幹細胞様 Tph 細胞が持続的な症状に関わっている可能性も考えられ、Tph 細胞のさらなる役割の解明が重要と考えられます。幹細胞様 Tph 細胞の自己複製や分化を制御することは、新たな治療法の開発に繋がる可能性が期待されます。

<研究プロジェクトについて>

本研究は、以下の支援を受けて実施されました。

- 日本医療研究開発機構（JP22ek0410080）（吉富啓之）
- 日本医療研究開発機構（JP23tm0424225）（寺尾知可史）
- 日本医療研究開発機構（JP20gm1310002）（上野英樹）
- 日本医療研究開発機構（JP223fa627009）（上野英樹）

<研究者のコメント>

ここ数年で可能となった最新の解析方法を用いて、関節リウマチの病変部で起こる免疫反応の新たな一面を明らかにすることが出来ました。幹細胞様の細胞は自己複製と分化する性質を持つことから、病気の根源の原因となる可能性があり、この成果が新規の治療戦略開発の手がかりとなることを期待しています。検体を提供いただいた患者さん、研究チームの協力、家族の支えに心から感謝いたします。（増尾優輝 博士課程学生）

<用語解説>

1. **自己免疫疾患**：本来であれば外敵から身を守るために機能する免疫系が、異常を起こして正常な細胞を攻撃し、組織の炎症や臓器の破壊が起こる疾患です。
2. **滑膜組織**：関節の内側にある膜状の組織で、関節の滑らかな動きに重要です。関節リウマチでは、炎症のため分厚くなり、多数の免疫細胞が見られるようになります。
3. **末梢性ヘルパーT 細胞**：炎症が起こっている組織において、B 細胞による抗体産生を促進するヘルパーT 細胞の一種です。PD-1 という分子を強く発現する一方、CXCR5 という分子を発現しない特徴を持ちます。
4. **幹細胞**：自分自身を複製する能力と、他の細胞に分化する能力を併せ持つ特殊な細胞です。
5. **三次リンパ構造**：慢性的な炎症に曝された組織に形成される、リンパ組織に似た免疫細胞の集簇構造です。
6. **分化**：細胞が成熟し、特定の機能を有する過程です。
7. **マルチオミクス解析**：複数種類(=マルチ)の網羅的(=オミクス)解析を指します。本研究では、免疫細胞の遺伝子発現、エピゲノム制御、T 細胞受容体レパトア、空間遺伝子発現のデータを取得し、統合的に解析しました。
8. **シングルセル解析**：個々の細胞から RNA を抽出し、どのような遺伝子がどの程度発現しているかを 1 細胞レベルで解析する手法です。従来のバルク解析では細胞集団をまとめて解析するため、平均的な情報しか得られませんが、シングルセル解析では集団内の個々の細胞の変化を解析することができます。それにより、免疫細胞の活性化状態の違いや、稀な細胞の存在、細胞分化の流れなどを捉えることができます。
9. **空間的 RNA 解析**：組織の検体を薄く(5 μ m)に切り出した組織切片での多種(300-5000 種類)の RNA 発現を解析する手法です。さらに、組織切片上のそれぞれの細胞での RNA の発現を解析することで、組織に存在する全ての種類の分布や位置関係を明らかにすることができます。

< 論文書誌情報 >

Masuo, Y., Murakami, A., Akamine, R., Iri, O., Uno, S., Murata, K., Nishitani, K., Ito, H., Watanabe, R., Fujii, T., Iwasaki, T., Nakamura, S., Kuriyama, S., Morita, Y., Murakawa, Y., Terao, C., Okada, Y., Hashimoto, M., Matsuda, S., Ueno, H., & Yoshitomi, H. (2025). Stem-like and effector peripheral helper T cells comprise distinct subsets in rheumatoid arthritis. *Science Immunology*.
<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adt3955>