

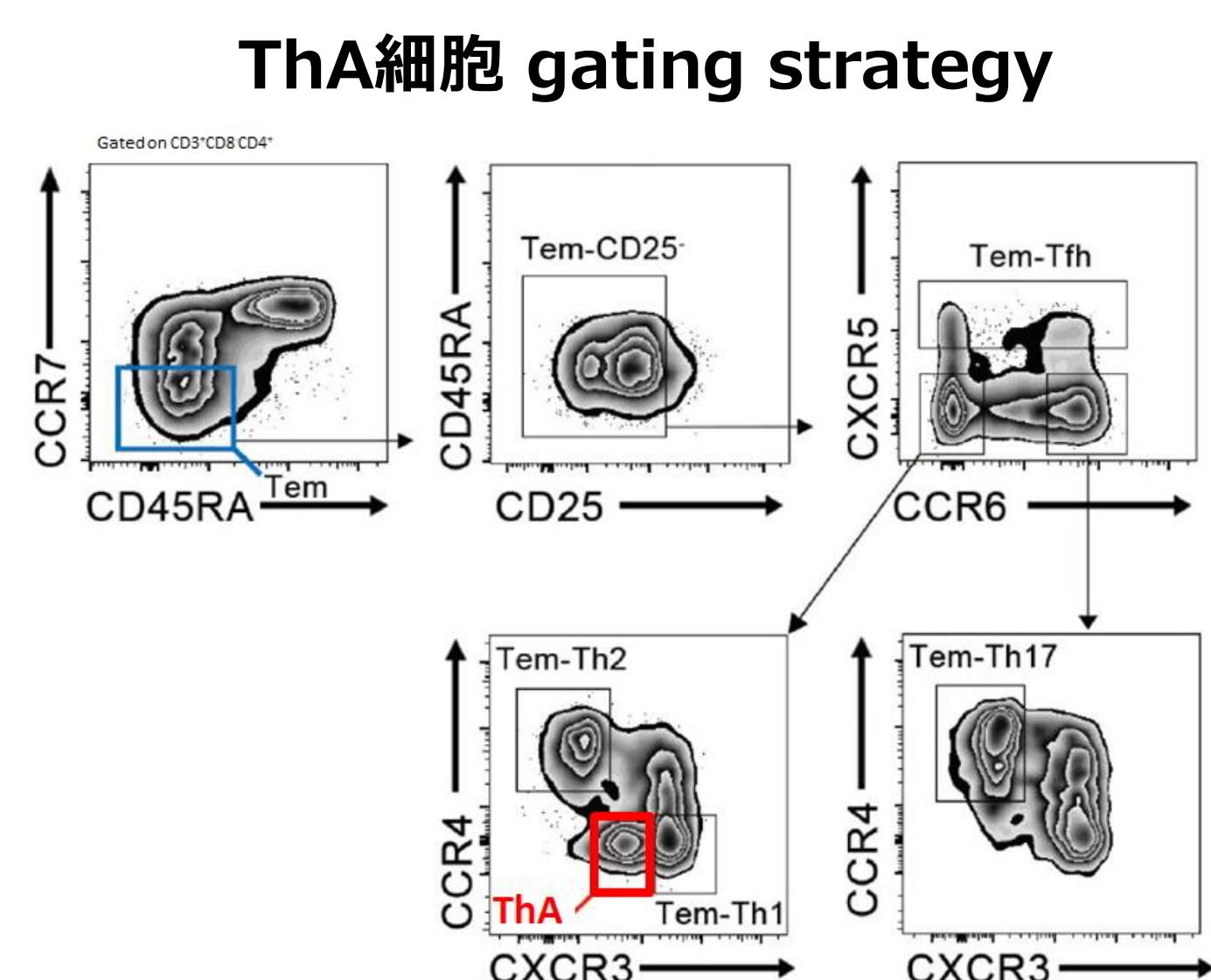
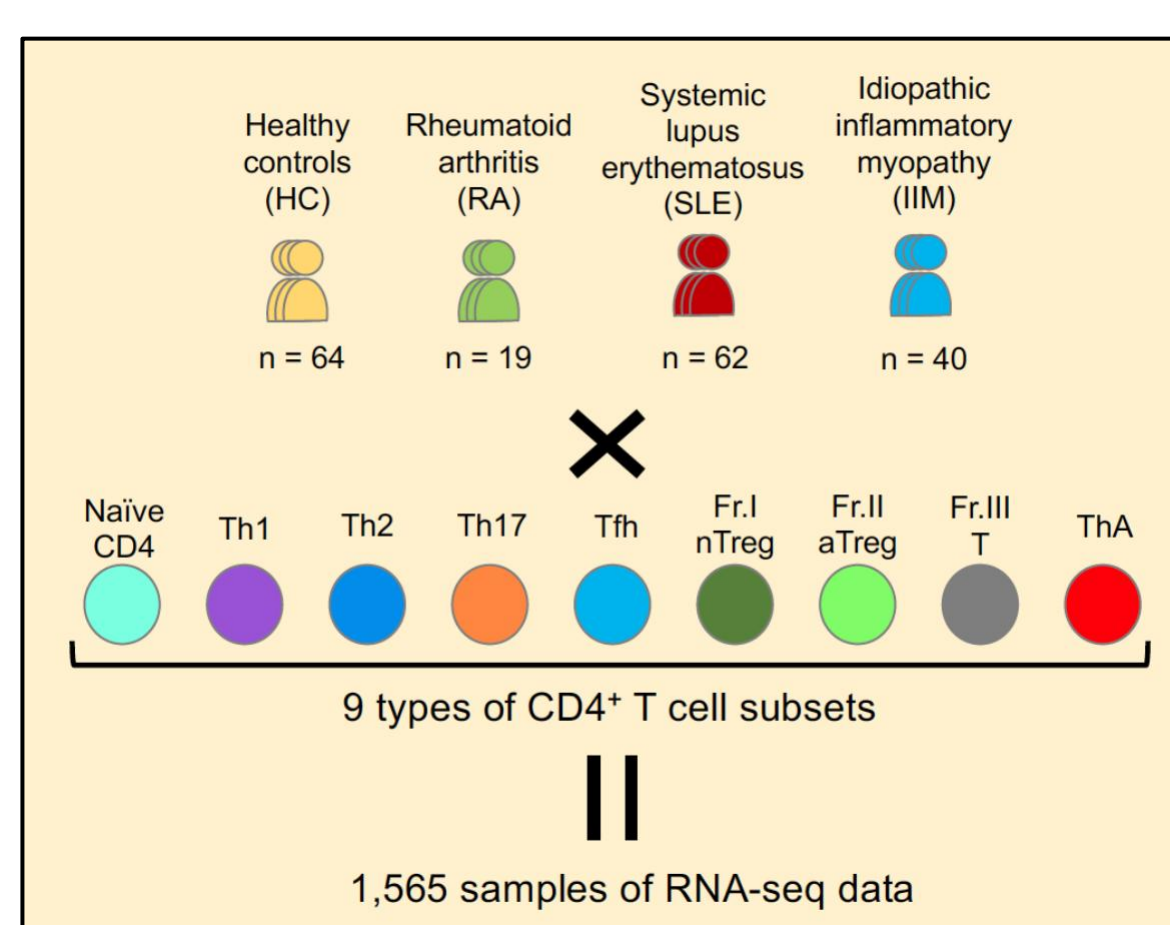
演題名：新規加齢関連CD4陽性T細胞“ThA細胞”の自己免疫疾患病態形成における役割の解明

演者名：後藤 愛佳¹、高橋 秀侑²、板宮 孝紘¹、岡村 僚久¹、藤尾 圭志²

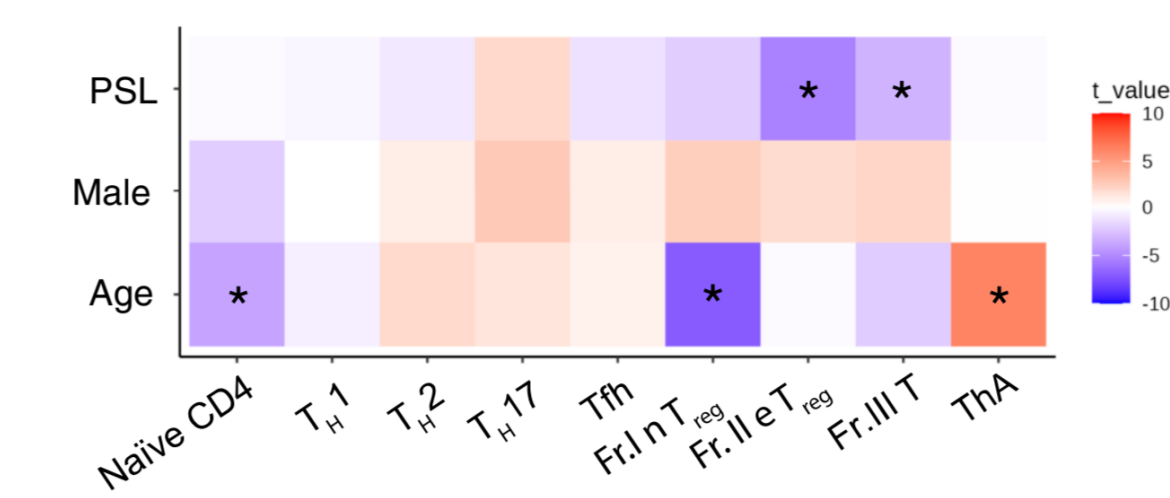
¹ 東京大学大学院医学系研究科 免疫疾患機能ゲノム学講座、² 東京大学大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学

背景 自己免疫疾患は遺伝的要因、環境的要因がその発症に関与しているが、加齢は環境要因のリスク因子の一つである。近年、免疫担当細胞の加齢変化と自己免疫疾患病態の関連が注目されているが、免疫学的老化が如何に自己免疫疾患発症に関わっているかは不明な点が多い。我々は、加齢と自己免疫疾患の双方に関する新規加齢関連CD4陽性T細胞であるThA細胞を同定し、多彩な自己抗体産生を特徴とする代表的な自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス（SLE）を中心とする解析を行った（*Sci Immunol.* 2024; 9(93)）。

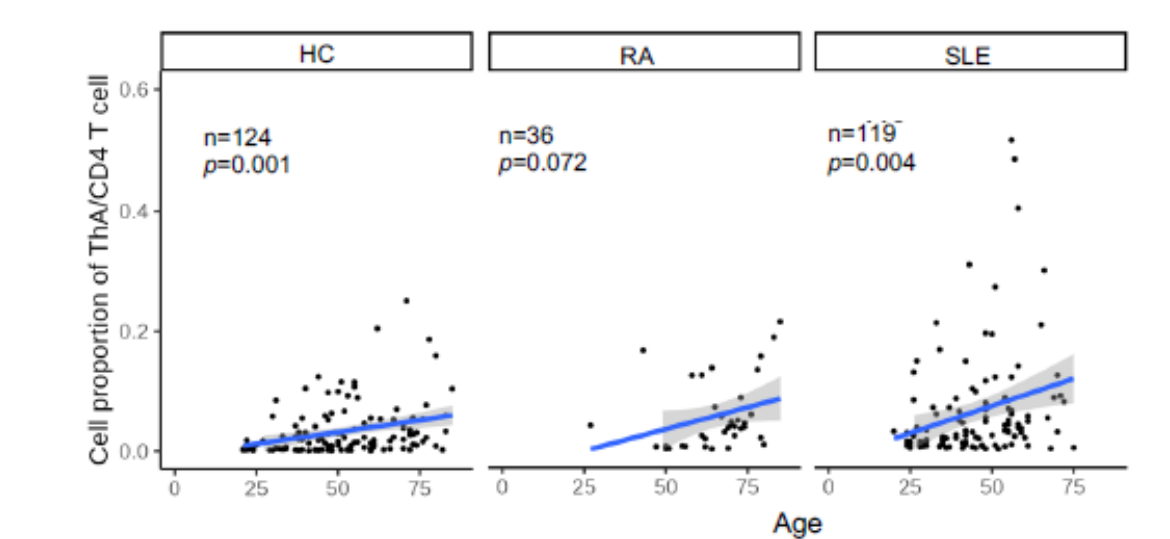
ThA細胞の同定



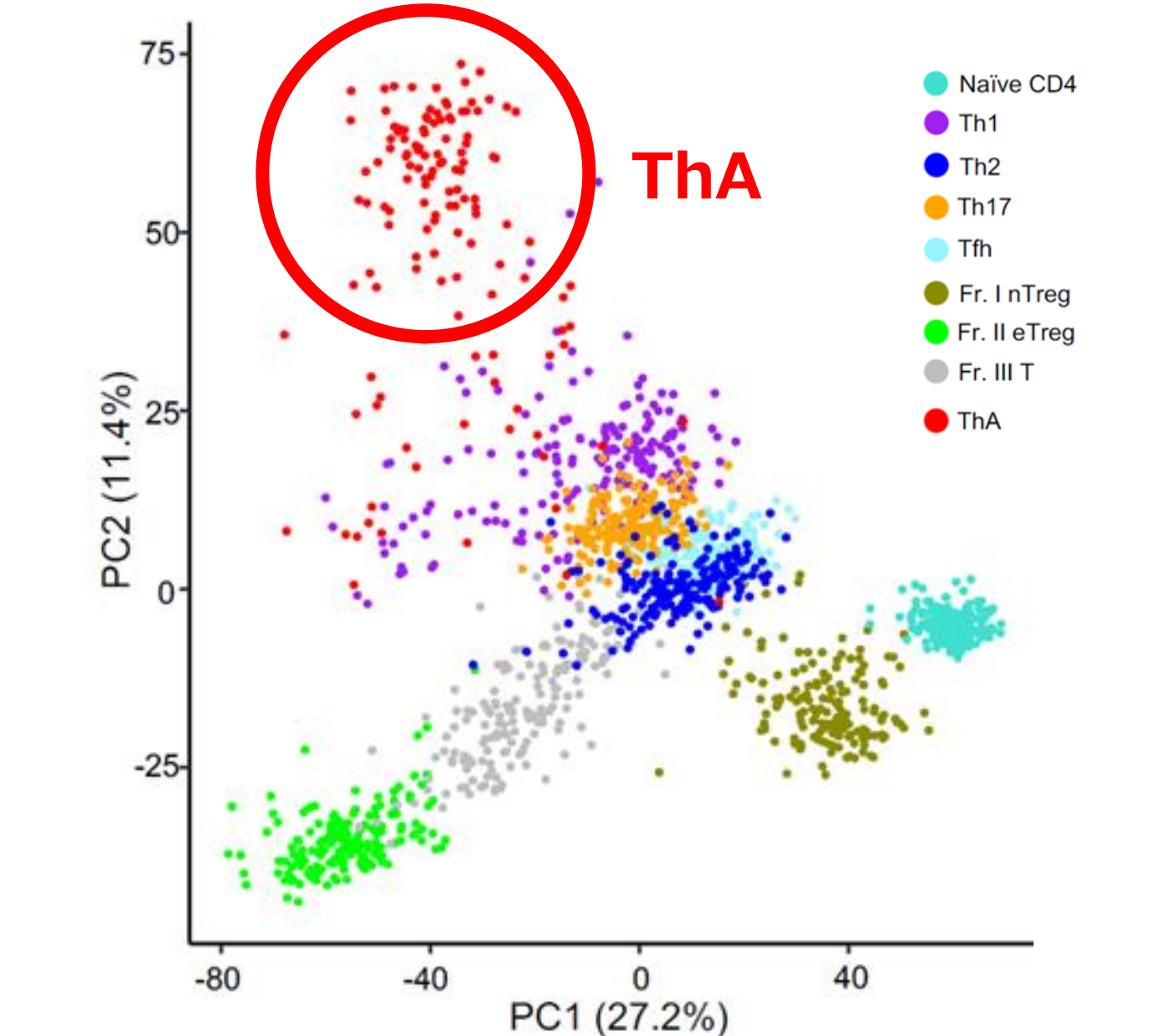
CD4+ T細胞割合と臨床情報の相関



年齢とThA細胞割合の相関

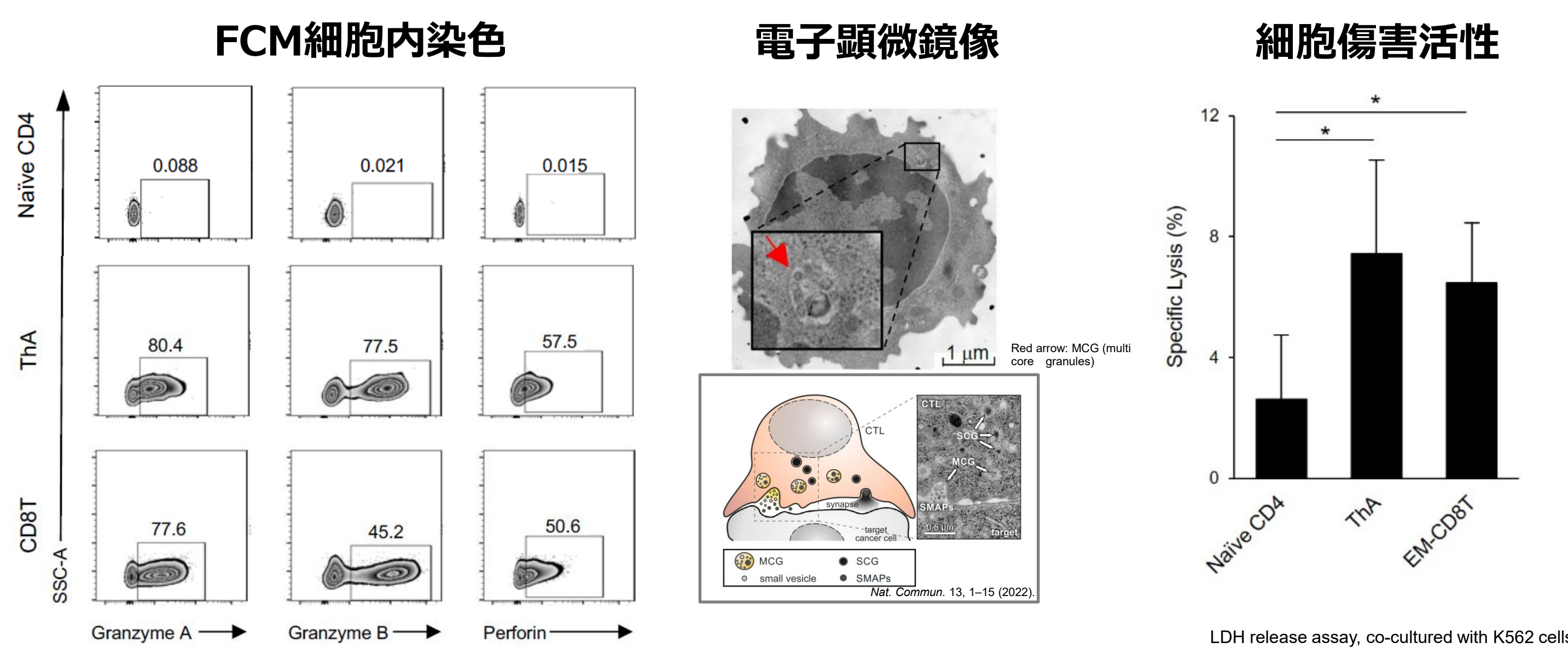


PBMC RNA-seq 主成分分析



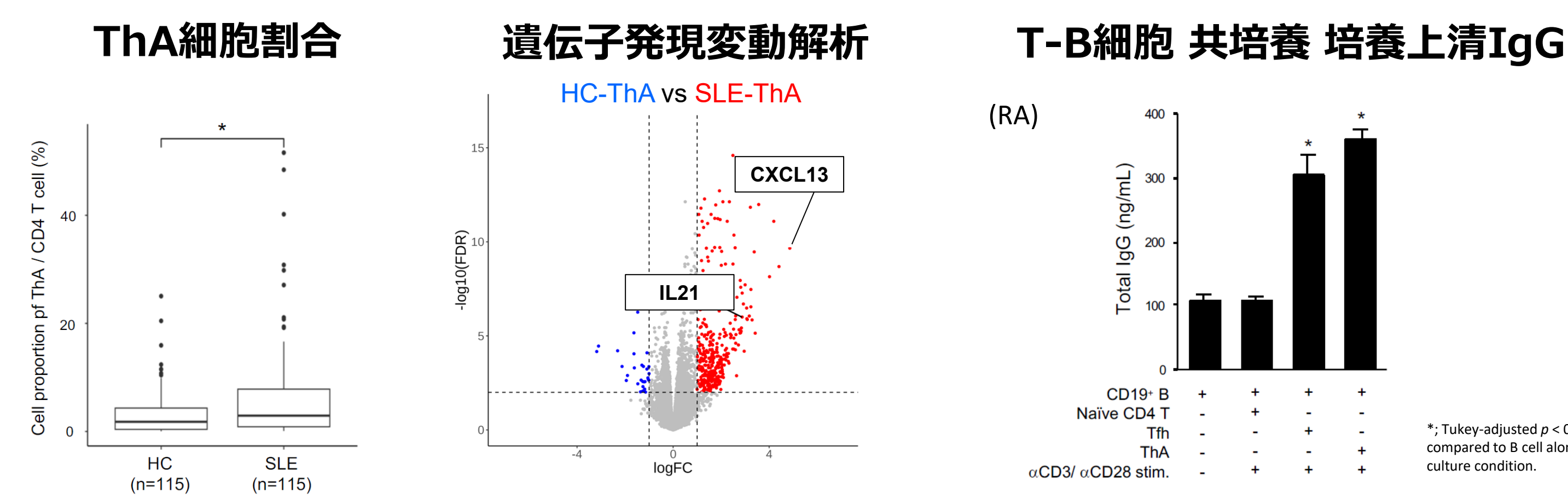
健康人(HC)およびSLEをはじめとする各種自己免疫疾患の末梢血単核球(PBMC)を用いて、フローサイトメトリー(FCM)解析、および分取した各細胞サブセットのRNAシーケンシング(RNA-seq)解析を実施した。CD4+ T細胞の中で唯一、年齢とその割合が正に相関するサブセットを同定し、**Age-associated helper T cells, “ThA”細胞**と命名した。ThA細胞はCXCR3^{mid}のエフェクターメモリーCD4+ T細胞として定義され、主要なT細胞サブセットとは重複を認めず、RNA-seqでは他のCD4+ T細胞とは主成分分析で独立したクラスターを形成した。

細胞傷害性T細胞としてのThA細胞

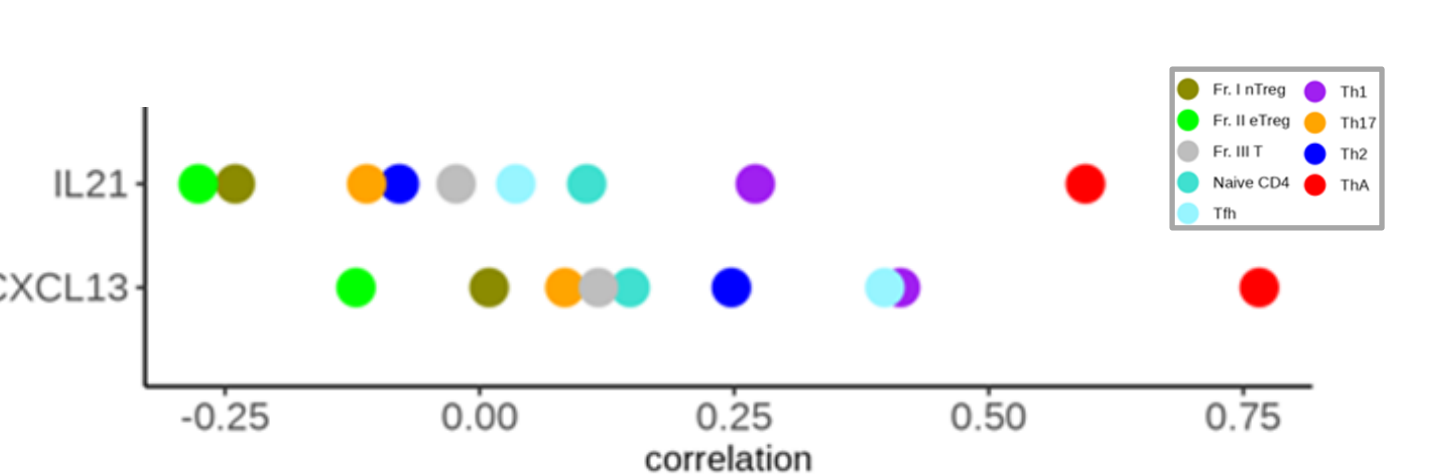


ThA細胞はグランザイムなどの細胞傷害性分子を高発現、CD8+ T細胞と同程度の細胞傷害活性を有する。

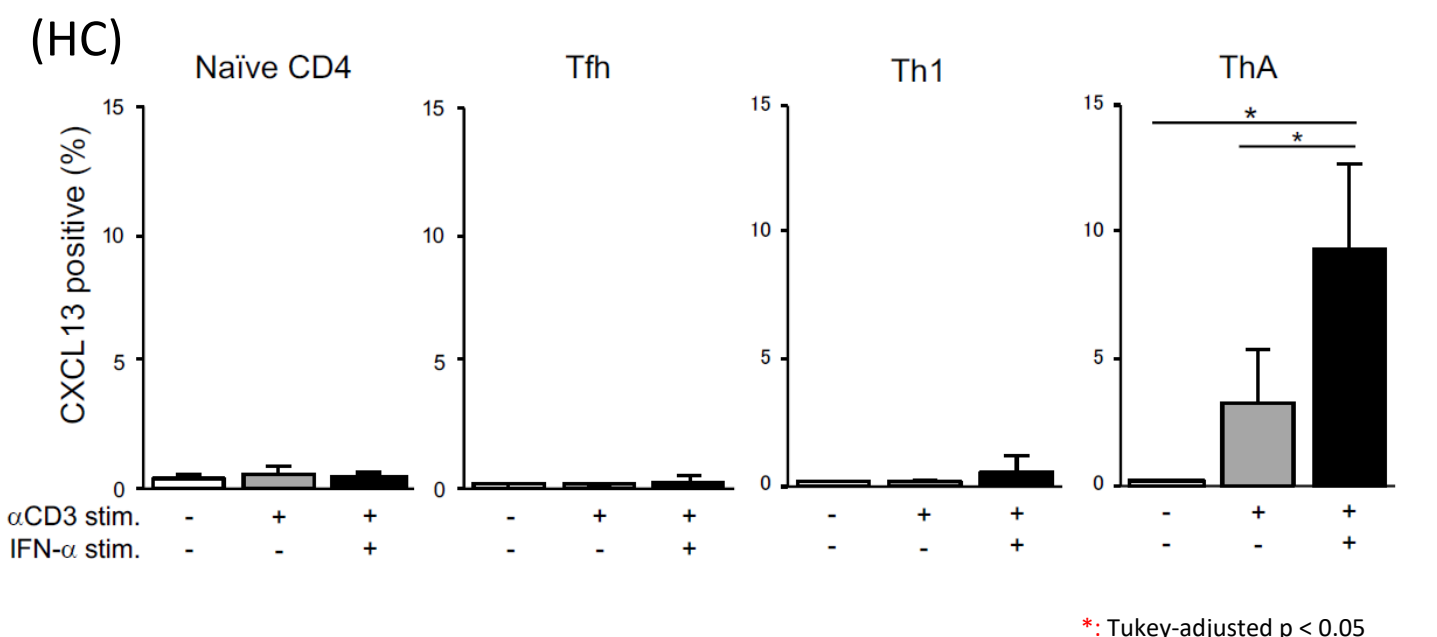
ThA細胞によるB細胞抗体産生誘導能



IFN scoreと各種T細胞 IL21, CXCL13発現の相関

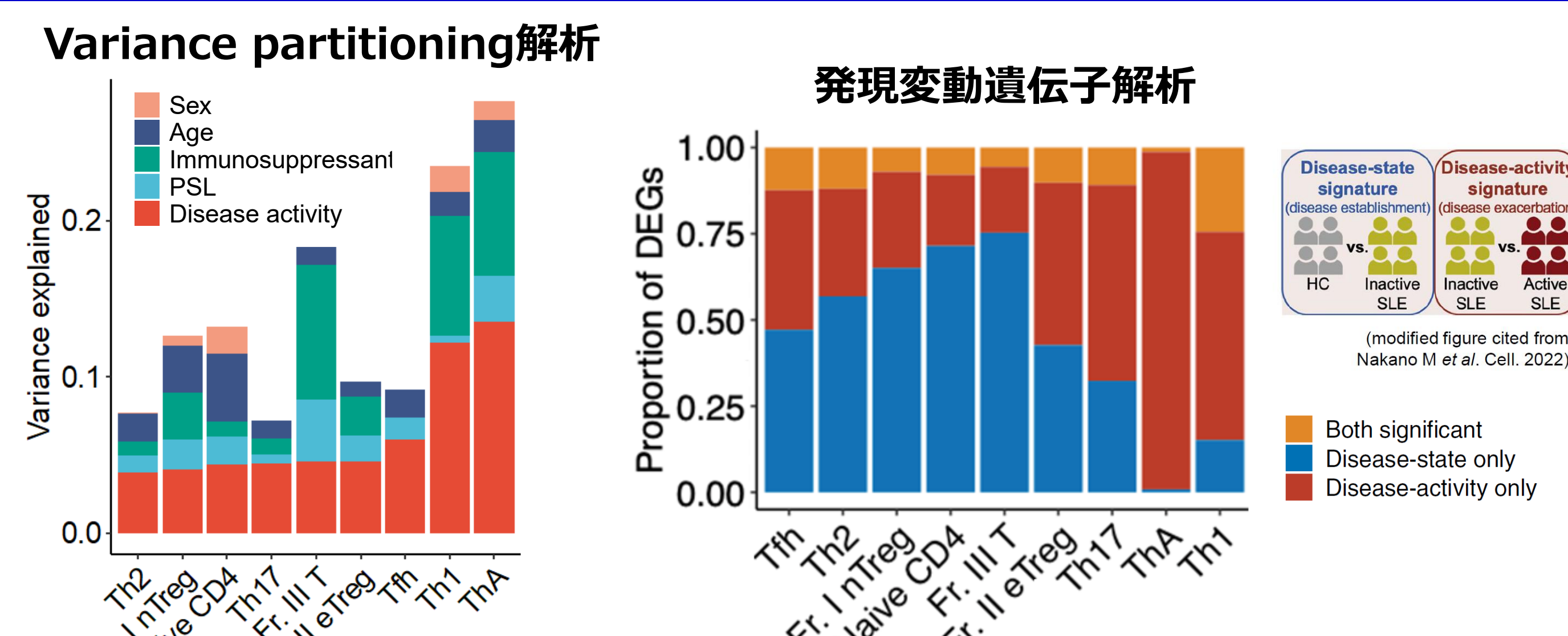


IFN-α刺激下のThA細胞CXCL13発現誘導



ThA細胞はSLEで増加し、B細胞抗体産生誘導に関わるIL21とCXCL13を高発現し、濾胞ヘルパーT(Tfh)細胞と同等のB細胞抗体産生誘導能を有する。I型インターフェロン(IFN)はSLEの病態形成において中心的役割を果たしていることが広く知られているが、ThA細胞によるB細胞抗体産生誘導能はI型 IFN存在下に増強される。

SLE病態形成におけるThA細胞



SLE症例の抹消血RNA-seqデータと臨床情報の統合解析を行った。主要な9つのCD4+ T細胞サブセットの中で、ThA細胞の遺伝子発現変動は、SLE疾患活動性を最も強く反映する。

転写因子ZEB2によるThA細胞の機能制御



ThA細胞は転写因子TBX21、ZEB2を高発現するが、その機能はZEB2により維持される。

結論 ThA細胞は加齢および自己免疫疾患で増加し、抗体産生誘導能と細胞傷害活性を併せ持ち、転写因子ZEB2によりその機能は制御されることが明らかとなった。SLEにおいてThA細胞の変動遺伝子は疾患活動性と関連のある遺伝子が占め、病態への関与が示唆された。本解析では、自己免疫疾患に関わるThA細胞と、健康人で認めるThA細胞には質的な差があることも判明した。ThA細胞は健康人高齢者でも増加することから、病原性ThA細胞を除去、もしくは健康なThA細胞に誘導することが可能となれば、自己免疫疾患の治療のみならず、健康寿命の延長にも寄与することが期待される。

