



自主創造
日本大学
NIHON UNIVERSITY

難病同士の合併 メカニズムを日大が解明

【 概 要 】

日本大学医学部血液膠原病内科学分野の中村英樹教授らの研究チームは、国の難病に指定されている HTLV-1 関連脊髄症(HAM)と、自己免疫疾患の一つで同じく難病指定のシェーグレン症候群(SS)が合併するメカニズムの一部を解明しました。細胞株を使った研究で、HTLV-1 ウイルスに感染した細胞が、SS の抗体を作る別の細胞の働きを抑制していることを確認しました。研究チームでは「新しい治療法の開発につながる可能性がある」と話しています。

本研究は、2025年1月8日に European Journal of Immunology 誌に掲載されました。

タイトル：Direct inhibitory effect of HTLV-1-infected T cells on the production of anti-Ro/SS-A antibody by B cells from patients with Sjögren's syndrome.

著者：Nagata K, Tsukamoto M, Nagasawa Y, Kitamura N, Nakamura H.

掲載誌：European Journal of Immunology

DOI：10.1002/eji.202451279

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.202451279>

【 研 究 内 容 】

研究背景：

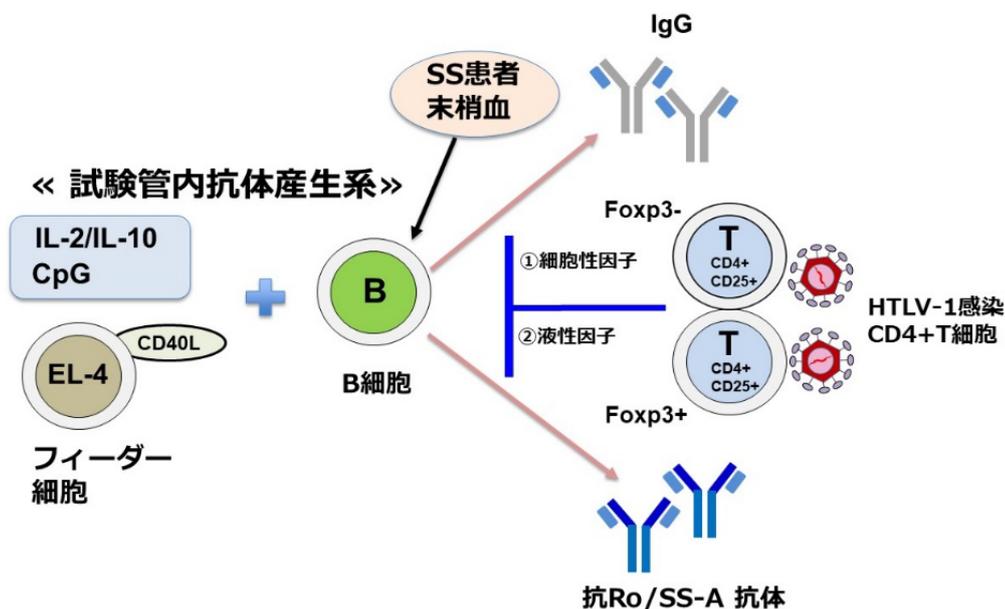
ウイルス感染と自己免疫疾患の関連は古くから言われていますが、その機序にまで踏み込んだ研究は少ないです。九州南西部での疫学的研究では SS 患者で HTLV-1 感染頻度が高いことが知られており、疫学的な解析により HTLV-1 が SS 患者唾液腺上皮細胞（注6）へ感染し炎症を惹起することや、HAM

に合併した SS 患者唾液腺組織では HTLV-1 の *tax/*HBZ 遺伝子（注 7）発現が見られることが明らかとなっています。これらの知見は HTLV-1 感染が SS の発症要因になりうることを示していますが、一方で HAM 合併 SS においては、SS に特徴的な自己抗体の陽性頻度が顕著に低いことの原因が不明でした。

研究結果の要点：

- ✓SS および健常人末梢血単核球（注 8）より分離した B 細胞を放射線照射した CD40L 発現 EL-4 細胞（注 9）と混合培養する系にインターロイキン（IL）-2、IL-10、CpG（注 10、11）を添加することで非特異的 IgG および抗 Ro/SS-A 抗体の産生を効率に誘導できる試験管内抗体産生系を確立しました。
- ✓この試験管内抗体産生系において、健常人由来 B 細胞からの非特異的 IgG や抗サイトメガロウイルス抗体および SS 患者由来 B 細胞からの非特異的 IgG や Ro60/SS-A 抗体の産生がいずれも HTLV-1 感染 T 細胞株（MT-2 および HCT-5）（注 12）の添加で顕著に抑制されました。
- ✓MT-2 および HCT-5 は HTLV-1 にコードされる Tax および gp46 蛋白を発現していましたが、これらの細胞と共培養した B 細胞には Tax および gp46 の発現が認められないことから共培養 B 細胞には HTLV-1 ウイルスが感染していないことが確認されました。
- ✓MT-2 および HCT-5 は従来報告にあるように CD70 や ICAM-1（注 13）を高発現し、TGF- β や免疫チェックポイント関連分子 PD-L1/2（注 14、15）を発現していましたが、これらの分子に対する阻害抗体の添加では IgG 産生抑制作用は解除できませんでした。
- ✓Transwell（注 16）を用いた検討により、HTLV-1 感染 T 細胞株と B 細胞が直接接触しなくても弱いながら IgG 産生抑制が起こることも明らかとなりました。
- ✓HCT-5 は Foxp3 や TIGIT（注 17）等の Treg 関連分子を発現していたため、HTLV-1 感染 T 細胞株の Treg 様作用を想定し、今回確立した抗体産生系に自家調製した Treg および non-Treg を添加したところ IgG 産生の抑制は意外なことに Treg では認められずむしろ刺激した non-Treg で認められました。

試験管内抗体産生系構築と B 細胞に対する HTLV-1 感染細胞の抑制作用



教室主任教授の中村英樹チームリーダーは、今回の HTLV-1 感染 T 細胞株を用いた研究により、HTLV-1 感染 T 細胞が、HTLV-1 ウイルスを介することなく、細胞間の接触および液性因子を介して B 細胞に直接作用し抗体産生を抑制することが明らかとなり、希少疾患である HAM に合併した SS における抗 Ro/SS-A 抗体低頻度の免疫学的機序の一端が証明できたと述べています。

【 今後の展開 】

HTLV-1 感染 T 細胞がシェーグレン症候群患者 B 細胞からの抗体産生を抑えることと、その機序の一端が明らかとなりました。一方、自家調製 Treg が同一条件下で抗体産生抑制を示さなかったことから、HTLV-1 感染 T 細胞が抗体産生を抑制する機序については Treg とは異なる分子機構を想定しています。今後は HTLV-1 感染 T 細胞株が示す抗体産生抑制活性が HTLV-1 の *tax/HBZ* 遺伝子に依存しているのか、刺激 non-Treg と同様な抑制様式を示すのか等を手掛かりにして抑制の分子機構の解明を進めてゆきます。さらに、HTLV-1 感染 T 細胞が生体内においてどのようなヘルパー T 細胞 (Th) サブセット (注 1 8) に感染しているのかも生体内での機能を知るうえで重要な点であり、長崎大学との共同研究において臨床検体での Th サブセット解析も進める予定です。これらの解析により HAM に合併した SS の発症機序の解明や未だに難治性である ATL、HAM 等の HTLV-1 関連疾患の病態解明、予防・治療につながることを期待されます。

【 用語解説 】

(注 1) human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) : HIV とともに代表的なヒトレトロウイルスであり、成人 T 細胞白血病 (ATL) や HAM、HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HAU) の原因ウイルスとして知られています。

(注 2) HAM : HTLV-1 の脊髄への感染により痙性麻痺や膀胱直腸障害をきたす難病です。

(注 3) シェーグレン症候群 : 眼・口腔乾燥や抗 Ro/SS-A 抗体を有する代表的な自己免疫疾患であり難病に指定されています。

(注 4) 抗 Ro/SS-A 抗体 : シェーグレン症候群にみられる血液中出现する自己抗体です。

(注 5) Treg : CD4+CD25+Foxp3+マーカーを持つ T 細胞サブセットであり、他のエフェクター T 細胞を抑制する機能を有します。

(注 6) 唾液腺上皮細胞 : シェーグレン症候群では唾液腺へ HTLV-1 が感染しますが、上皮細胞は唾液腺を構成する一個一個の細胞です。

(注 7) HTLV-1 *tax/HBZ* 遺伝子 : HTLV-1 にコードされる代表的な遺伝子で感染細胞の活性化や不死化を誘導します。

(注 8) 末梢血単核球 : 人の血球成分のうち、核がひとつだけの細胞集団です。

(注 9) CD40L 発現 EL-4 細胞 : CD40 リガンド (L) は主に活性化された T 細胞に発現しますが、これを足場になる EL-4 というマウス T 細胞に導入した細胞です。

(注 10) IL-2、IL-10 : サイトカインの一種で B 細胞の活性化や機能発現に作用する液性物質です。

(注1 1) CpG : B細胞を刺激可能な物質です。

(注1 2) MT-2 と HCT-5 : MT-2 は HTLV-1 で腫瘍化したヒト臍帯血由来 T細胞株で HCT-5 は HAM 由来の HTLV-1 陽性の T細胞株です。

(注1 3) CD70 や ICAM-1 : CD70 は活性化した T細胞、B細胞、NK細胞等の表面に発現します。ICAM-1 は細胞同士が接着する際に重要な接着分子です。

(注1 4) TGF- β : サイトカインの一種で様々な細胞の機能を抑制的に作用し、Treg の誘導にも関与します。

(注1 5) 免疫チェックポイント関連分子 PD-L1/2 : T細胞上の PD-1 に結合してT細胞機能を抑制する作用を示します。

(注1 6) Transwell : 細胞同士が直接接触しないように培養上部にポアフィルターで隔てられたウェルを設け上下で培養する装置です。液性因子のみフィルターを通過できる仕組みです。

(注1 7) Foxp3 や TIGIT : Foxp3 は代表的な制御性 T細胞の細胞内マーカーです。TIGIT は抑制性受容体の一種で制御性 T細胞表面に発現します。

(注1 8) ヘルパーT細胞 (Th) サブセット : CD4 陽性ヘルパーT細胞の亜集団で機能別に種々のサブセットが分類されています。

【 本研究について 】

本研究は科学研究費助成事業のサポートを受けており、グラント番号は JSPS KAKENHI Grant Number JP22K08552 となります。

【 問い合わせ先 】

名 前 中村 英樹 (なかむらひでき)

所 属 血液膠原病内科

所在地 : 〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

TEL: 03-3972-8111 内線 2400

E-mail: nakamura.hideki@nihon-u.ac.jp

※取材にお越しいただく際は、あらかじめ上記連絡先までご一報願います。

発信元 : 日本大学広報部広報課 〒102-8275 東京都千代田区九段南四丁目 8 番 24 号
TEL 03-5275-8132 FAX 03-5275-8321

<https://www.nihon-u.ac.jp>