

# 論 文 要 旨

Exploring the imbalance of circulating follicular helper CD4<sup>+</sup> T cells in sarcoidosis patients

(サルコイドーシスにおける末梢血濾胞性ヘルパーT細胞の異常の解明)

関西医科大学皮膚科学講座  
(指導：岡本祐之教授)

**Ly Thi My Nhung**

## 【はじめに】

サルコイドーシスは、肺、皮膚、眼など全身諸臓器に乾酪壊死のない類上皮細胞肉芽腫が形成される疾患である。原因は不明であるが、なんらかの抗原物質に曝露され Th1 タイプの免疫反応が誘導されることや、Th17 が慢性炎症の誘引となっていること、さらに B 細胞が病態に関わっている可能性が示唆されている。B 細胞は、胚中心において抗原に親和性の高い B 細胞が選択的に生存・増殖し、メモリーB 細胞、形質細胞へと分化し、生体内での継続的な高親和性抗体の産生に寄与する。胚中心内における高親和性 B 細胞の選択および分化に濾胞性ヘルパーT (T<sub>FH</sub>) 細胞が重要な役割を果たしている。近年、末梢血 CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>ヘルパーT 細胞は、血液内に存在する T<sub>FH</sub> 細胞のメモリー細胞であるとされている。本研究では、サルコイドーシスにおける血中 T<sub>FH</sub> 細胞の異常の有無について明らかにし、B 細胞の異常との関連について検討する。

## 【研究方法】

- 1)サルコイドーシス患者 20 人および正常人 13 人の血液を採取し、末梢血 T<sub>FH</sub> 細胞である CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>細胞の頻度をフローサイトメトリーで検討する。さらに T<sub>FH</sub> 細胞をケモカイン受容体 CXCR3 と CCR6 の発現により、T<sub>FH</sub>1、T<sub>FH</sub>2、T<sub>FH</sub>17 の3つのサブセットに分け検討する。同時に B 細胞分画を CD19、CD38、CD24、CD27、IgD の発現により解析する。
- 2)皮膚病変における CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>細胞の浸潤の有無について免疫染色を用いて検討する。
- 3)末梢血中 T<sub>FH</sub> 細胞を単離し、mRNA を抽出し、関連するサイトカインの発現について定量的 Real-time RT-PCR を用いて測定する。
- 4)患者血清中サイトカイン濃度を BioRad 社 BioPlex で測定する。

## 【結果】

サルコイドーシス患者は 20 人で、全例に皮膚病変がみられた。皮膚以外に肺病変は 55%、眼病変は 55%、心臓、関節、脾臓、肝臓病変は 25%の患者にみられた。

サルコイドーシス患者において末梢血 T<sub>FH</sub> 細胞の頻度は正常人と比較して有意に低下し、T<sub>FH</sub>17 サブセットの頻度が増加していた。

サルコイドーシスの皮膚病変の免疫染色を行ったところ、CD4<sup>+</sup>細胞が多数みられ、そのうち少数が CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>細胞であった。

患者由来 T<sub>FH</sub> 細胞におけるサイトカインの mRNA の発現を比較したところ、IL-17A の発現が有意に上昇していた。末梢血中サイトカイン濃度を検討したところ IL-17A、IL-17F、TNF $\alpha$  が有意に上昇していたが、これらの間に相関はなかった。

一方、患者血中で B 細胞の分化に関与するサイトカインである IL-21、CD40L、IL-6 の有意な上昇がみられたが、T<sub>FH</sub> 細胞におけるこれらの mRNA の発現については患者とコントロールで差がみられず、サイトカイン濃度との関連はみら

れなかった。

B細胞分画については、これまでの報告と同様、ナイーブB細胞や移行B細胞の頻度は有意に上昇し、メモリーB細胞の頻度は有意に低下していた。しかしこれらのB細胞の分画の異常と末梢血T<sub>FH</sub>細胞の頻度や分画異常との関連はみられなかった。

#### 【考察】

サルコイドーシス患者において末梢血T<sub>FH</sub>細胞の頻度は低下し、その分画はT<sub>FH</sub>17サブセットに偏っていることを示した。患者由来T<sub>FH</sub>細胞におけるIL-17A、IL-17Fの発現が亢進していたこと、血清中のTh17関連サイトカインが上昇していたことを考えると、直接的な関連はみられなかったが、TFH17細胞がTh17を誘導する役割の一部を果たしている可能性がある。またCD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>細胞が皮膚病変に検出されたことを考えると、胚中心の形成はないが、病変局所における適応免疫応答に関わっている可能性や、局所においてサイトカイン産生により炎症を惹起する可能性が考えられた。サルコイドーシスのB細胞異常と末梢血T<sub>FH</sub>細胞との関連は証明できなかったが、我々の検討は末梢血中T<sub>FH</sub>細胞のみの検討であったため、B細胞の分化誘導における全T<sub>FH</sub>細胞の果たす役割を十分に反映しなかったのかもしれない。