

## T細胞が体内のどのタンパク質を標的として関節リウマチを起こすかを特定

京都大学再生医科学研究所生体機能調節学分野の伊藤能永助教、同坂口志文客員教授、および京大病院リウマチセンターを中心とする研究グループは、関節リウマチのモデルマウスを用いて、関節炎の原因となる免疫細胞（T細胞）が認識する自己のたんぱく質（自己抗原）を同定し、その自己抗原に対する反応性がヒトの関節リウマチ患者さんの約17%に認められることを明らかにしました。

本研究成果は、米国科学雑誌「Science」2014年10月17日版に掲載されました。

### ポイント

- ・関節リウマチのモデルマウスを用いて、自己反応性T細胞がRPL23Aというタンパク質を標的として関節炎を引き起こすことを見出した。
- ・関節リウマチの患者さんにおいても、一部でこのタンパク質に対する免疫反応がみられることを明らかにした。

### 概要

関節リウマチなどの自己免疫疾患は、本来であれば侵入してくる病原体から身を守るはずの免疫系に異常があり、誤って自分の身体を攻撃してしまうことが原因であるとされています。免疫系の司令塔的な役割を果たすのがT細胞で、無数の病原体各々に専門に反応するT細胞が体内には備わっており、どの標的に対して免疫反応を起こすかを決めています。通常は自己抗原に反応するT細胞は胸腺で除去されますが、自己免疫疾患の患者さんではこれらの自己反応性T細胞が存在し、自己抗原を認識して活性化することが、病気の発症原因となるとされています。ところが、そのT細胞が認識する抗原を同定することは技術的に難しく、長らく不明とされてきました。

本研究グループはこれまでの研究で、関節リウマチを自然に発症するマウス（SKGマウス）を発見し、その原因遺伝子などを明らかにしてきました（Sakaguchi et al. Nature 2003）。本研究ではまず、このSKGマウスを用いて、関節炎を引き起こす自己反応性T細胞を特定しました。そのために、SKGマウスのT細胞からT細胞受容体（そのT細胞が何を標的にして活性化するかを決定している分子）を単離しました。そしてそのT細胞受容体1種類だけを表面に出しているT細胞のみを持つマウスを作製（図）し、そのT細胞の病原性の有無を検討しました。この方法で数種のT細胞受容体について調べたところ、特定のT細胞受容体を持つマウスでは、自己免疫性関節炎を自然に起こしたため、その自己反応性T細胞が関節炎の原因となることが分かりました。

さらに、このマウスの血液中に産生される自己抗体を利用して、その自己反応性T細胞

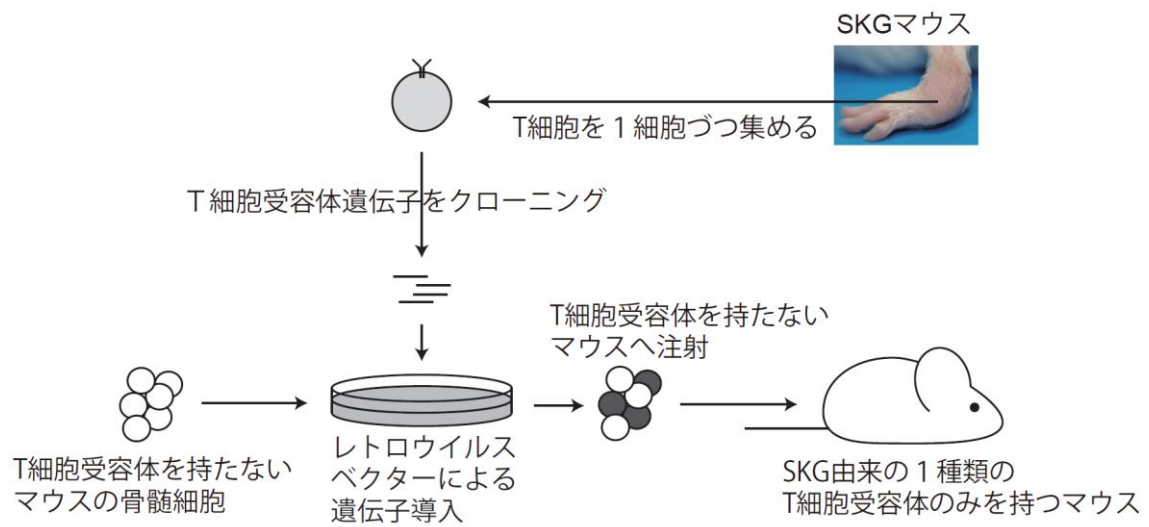
が認識する自己抗原（RPL23A（60S ribosomal protein L23a）分子）を同定しました。これまで T 細胞の標的抗原の同定は非常に難しいものでしたが、この方法を用いることにより簡便に同定できるようになりました。

さらに、京大病院リウマチセンターに通院中の関節リウマチ患者さんの血清を調べたところ、16.8%（374名中64名）がこの抗原に対する抗体をもつことを見出しました。また、リウマチ患者さんの関節液中に存在する T 細胞が、実際に RPL23A 分子によって免疫反応を引き起こすことも確かめました。これらの結果は、ヒト関節リウマチ患者さんにおいても、RPL23A が病気の原因となる自己抗原の一つとして働いていることを示しています。

RPL23A（60S ribosomal protein L23a）は、細胞のリボソームを構成するたんぱく質で、健康な方でも生体内の様々な組織に存在しています。リウマチ患者さんでは、このたんぱく質に対する自己反応性 T 細胞が活性化して異常な免疫反応を引き起こすことが、病気の引き金となる可能性を示唆するものです。

#### **本研究の意義**

本研究では、関節リウマチのモデルマウスを用いて、関節炎を引き起こす自己反応性 T 細胞が認識する自己抗原を同定しました。そして、その自己抗原が、一部の関節リウマチ患者さんにおいて、実際に病気にかかわっていることを明らかにしました。本研究で確立した方法は、いまだ原因のわかっていないほかの様々な自己免疫疾患の原因抗原の同定にも応用可能であると考えられます。



**図1 本研究の方法論：**関節炎モデルマウスの腫れた関節から、T細胞受容体遺伝子を単離し、レトロウイルスベクターを用いてT細胞受容体を持たないマウスに遺伝子導入する。関節炎を発症したマウスに、T細胞を持たずB細胞（T細胞からの刺激で抗体を作る細胞）を持つマウスの骨髄を移植すると、SKGマウス由来のT細胞受容体を持つT細胞からの刺激で活性化されたB細胞から自己抗体が産生される。

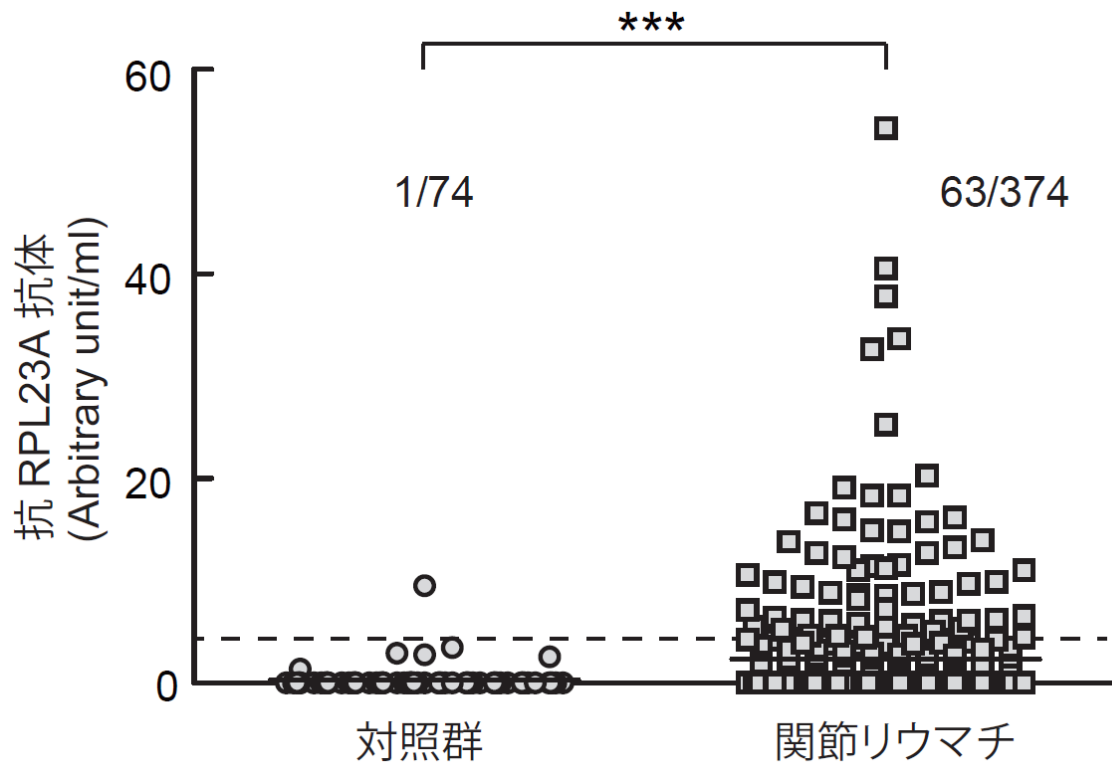


図2 関節リウマチ患者さん血清のRPL23Aに対する反応性：RPL23Aに対する自己抗体が、関節リウマチ患者の374人中63人（16.8%）に認められることを示す。

### 本論文

Yoshinaga Ito, Motomu Hashimoto, Keiji Hirota, Naganari Ohkura, Hiromasa Morikawa, Hiroyoshi Nishikawa, Atsushi Tanaka, Moritoshi Furu, Hiromu Ito, Takao Fujii, Takashi Nomura, Sayuri Yamazaki, Akimichi Morita, Dario A. A. Vignali, John W. Kappler, Shuichi Matsuda, Tsuneyo Mimori, Noriko Sakaguchi, Shimon Sakaguchi

"Detection of T cell responses to a ubiquitous cellular protein in autoimmune disease"

Science vol. 346 no. 6207 pp. 363-368 17 October 2014

・朝日新聞（10月17日6面）、京都新聞（10月17日31面）、産経新聞（10月17日夕刊8面）、中日新聞（10月17日36面）、日刊工業新聞（10月17日19面）、日本経済新聞（10月17日夕刊14面）、毎日新聞（10月17日28面）および読売新聞（10月17日夕刊12面）に掲載されました。