

## 「巨細胞性動脈炎における炎症維持機構の解明」

Mayo Clinic, MN, USA 佐藤有紀

### 研究の背景と目的

巨細胞性動脈炎（GCA：Giant Cell Arteritis）は高齢者に発症する大血管を標的とした自己免疫疾患である。GCAは失明や脳梗塞など重篤な合併症を引き起こし、既存の免疫抑制剤による治療効果も不十分であるが、どのような機序で大血管特異的に長期間炎症が持続するのか、その病態メカニズムは長年不明であった。

### 具体的な方法と結果

まずGCAの病変で起きている現象を理解する目的で、Mayo Clinicで外科的切除された上行大動脈瘤症例から病理学的にGCA Aortitisと診断された22症例およびMarfan症候群などその他の基礎疾患を背景に同じく上行大動脈瘤を発症した20症例の計42症例のコホートを対象として、詳細な病理解析とbulk RNA-seqによる解析を施行した。GCA Aortitis症例では全症例において外膜の血管周囲に異所性リンパ組織である三次リンパ組織（TLS：Tertiary lymphoid structure）が誘導されていることを見出した。bulk RNA-seqを用いたCIBERSORT analysisでは予想外なことに血管炎組織に存在するT細胞の多くはresting stateで存在していることが明らかとなった。

次にGCA患者検体を用いて血管炎のヒト化マウスを作成、外膜領域からCD4 T細胞を単離してscRNAseq/scTCRseqを施行しtrajectory analysisと共にCD4 T細胞の分化を追跡したところ、血管炎組織には組織自律性をもたらすstem-like CD4 T cellが存在することが明らかとなった。stem-like CD4 T cellsは転写因子TCF1を高発現し、TCR刺激に応じて自己複製すると共にTCF1発現の低い2種類のエフェクターCD4 T細胞、EOMES+細胞障害性T細胞とBCL6+濾胞状T細胞へと分化する。ヒト大動脈炎組織にもこれらのT細胞は存在し、TCF1<sup>hi</sup>CD4<sup>+</sup> T cellsは主に大動脈の外膜に存在する三次リンパ組織内に存在し、TCF1発現の低いT細胞は主にTLS外部に分布していた。最後にヒト化マウスを用いてTCF1<sup>hi</sup>T cellのloss of function studyを施行し血管炎の維持にTCF1<sup>hi</sup>T cellが必要であることを確認した。以上の結果からTCF1<sup>hi</sup>CD4<sup>+</sup>T細胞はTLSをニッチェとして疾患幹細胞として機能し、自己複製しながら持続的にeffector T細胞を供給することで血管特異的な炎症を維持する役割を担うことが明らかとなった。本結果は自己免疫疾患の根治には現行治療で標的としているエフェクター細胞のみならず、stem-like CD4<sup>+</sup>T細胞を標的とすることが必要であることを示している。（Sato et al. *Sci Trans Med* 2023）

### 謝辞

この度は公益財団法人アステラス病態代謝研究会の留学補助金に採択頂き、大変ありがと

うございました。本助成金のおかげで円安などにより経済的に苦しい時期を乗り越え、こちらでの論文発表およびポジション獲得にも繋げることができました。ここで得た貴重な経験を今後に活かしていきたいと考えております。財団関係者の皆様ならびに審査員の先生方に厚く御礼申し上げます。ありがとうございました。