

2025 年 7 月 25 日

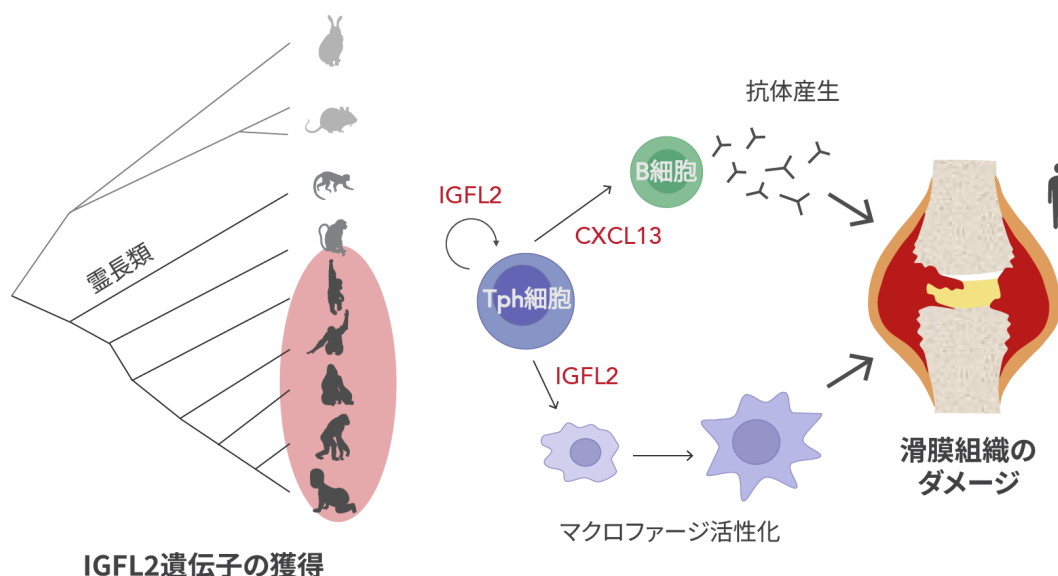
関節リウマチにおける霊長類特異的な新規サイトカインを同定 ー 新しい治療標的の可能性

概要

関節リウマチは免疫細胞が自己の関節を攻撃して炎症や関節破壊をきたす疾患です。これまでの研究から関節に存在する滑膜という組織の中に存在するヘルパーT細胞^{<注1>}が、関節リウマチの病態に重要な役割を果たしていることが明らかになっていましたが、関節内においてどのように炎症に関わるのか詳しくはわかっていませんでした。

京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点（WPI-ASHBi） 村上晃規 特定助教、吉富啓之 医学研究科免疫細胞生物学准教授（兼：WPI-ASHBi 連携研究者）、上野英樹 WPI-ASHBi 副拠点長/主任研究者（兼：医学研究科免疫細胞生物学教授、京都大学免疫モニタリングセンターKIC センター長）、松田秀一 医学研究科整形外科教授らの研究グループは、関節リウマチ患者さん由来の滑膜組織の解析により、霊長類以降に出現した進化的に新しいサイトカイン^{<注2>}IGFL2 を介してヘルパーT細胞が関節リウマチの炎症を制御していることを明らかにしました。さらにこのIGFL2は、関節リウマチ患者さん、特に重症度の高い患者さんの血液中で増加することが認められました。IGFL2は、関節リウマチに対する新しいバイオマーカーや治療標的となることが期待されます。

本成果は、2025 年 8 月 1 日午後 2 時（現地時間、日本時間 8 月 2 日午前 3 時）に学術誌「Science Immunology」にオンライン掲載されます。



本研究概要図: IGFL2 遺伝子は比較的ヒトに近い霊長類に認められるサイトカインです。関節リウマチの滑膜組織で Tph 細胞は B 細胞の抗体産生に関わるだけでなく IGFL2 を産生することで、T 細胞分化やマクロファージの活性化に関わります。

<研究の背景>

関節リウマチは、免疫系の異常により関節に炎症を起こす自己免疫疾患の一つで、日本での患者数は約 60-100 万人と推定されています<注 3>。本来、免疫細胞は、ウイルスや細菌などの異物を攻撃し排除する働きをしますが、関節リウマチの患者さんでは、この免疫細胞が自身の抗原を認識する自己抗体と呼ばれる抗体を産生するとともに関節の組織を攻撃し炎症を引き起こすと考えられています。近年、関節リウマチに対する治療は発展してきましたが、治療の効果が十分でない患者さんが全体の 3 割ほど存在することから、関節リウマチの病気のメカニズムのより詳細な解明が求められています。これまでの研究により、関節リウマチの病態にヘルパーT細胞が重要な役割を果たしていることが明らかとなっており、ヘルパーT細胞が関節での炎症にどのような様に関与しているのかは十分に解明されていませんでした。本研究では、患者さん由来の関節リウマチ組織検体を詳細に解析することで、ヘルパーT細胞がどのような因子を通じて病態に関与しているのかを明らかにすることを目指しました。

<研究手法・成果>

関節リウマチ患者さんの滑膜組織由来のヘルパーT細胞のシングルセル解析<注 4>を行い、遺伝子発現パターンをもとに、関節リウマチ患者さんの滑膜に、どのようなヘルパーT細胞が存在するのか調べました。次に、シングルセル解析で得られたデータと病気の重症度を組合せて解析したところ、ヘルパーT細胞の中でもB細胞による抗体産生に関わる末梢ヘルパーT細胞（Tph細胞）<注 5>と呼ばれるT細胞の割合と、関節リウマチ症状の重症度に相関が認められました。

このTph細胞に特徴的な遺伝子を探索した結果、Insulin-like growth factor like family member 2 (IGFL2) という、マウスやラットには存在しない霊長類特異的なサイトカインを同定しました。IGFL2は関節リウマチの滑膜組織ではヘルパーT細胞にのみ発現しており、中でもTph細胞に特に強く発現していました。IGFL2の機能を解析したところ、IGFL2はT細胞からのケモカイン<注 2>CXCL13の産生増加と、単球・マクロファージ<注 6>の活性化に関与していることが明らかになりました。さらに、Tph細胞のIGFL2の産生を阻害したところ、この単球の活性化が認められなくなりました。また、関節リウマチ患者さんの血液中のIGFL2の量を測定すると健康な方よりも有意に高く、これまで関節リウマチの診断に使用されてきた抗環状シトルリン化ペプチド抗体<注 7>に匹敵する精度で病気を見分けられることがわかりました。さらに、関節リウマチの重症度に比例し、血液中でのIGFL2が増加しました。

以上の結果から、Tph細胞はこれまで知られていた自己抗体産生の誘導に関わるだけでなく、IGFL2という進化的に新しいサイトカインを産生することで自身のCXCL13産生の増加や単球・マクロファージの活性化を促すことにより関節リウマチの炎症に関与することが示されました。IGFL2は関節リウマチの新しい診断マーカーおよび治療標的として期待されます。

<展望>

本研究では、ヒト関節リウマチの滑膜組織に対してシングルセル解析という新しい技術を用いることで、マウスやラットには存在しない霊長類特異的なサイトカインであるIGFL2が関節リウマチの炎症制御に関与することがわかりました。今後、IGFL2の誘導を制御する機構の解明や、IGFL2の他の細胞への機能をさらに解明することで、ヒト関節リウマチの病態の理解が深まると同時に、新しい診断マーカーや治療法の開発につながる可能性が期待されます。

<研究プロジェクトについて>

本研究は、以下の支援を受けて実施されました。

- 日本医療研究開発機構（JP22ek0410080）（吉富啓之）
- 日本医療研究開発機構（JP23tm0424225）（寺尾知可史）
- 日本医療研究開発機構（JP23ek0410113）（岡田随象）
- 日本医療研究開発機構（JP24gm1810011）（岡田随象）
- 日本医療研究開発機構（JP20gm1310002）（上野英樹）
- 日本医療研究開発機構（JP223fa627009）（上野英樹）
- 日本学術振興会 科学研究費助成事業・基盤研究(B)（JP24K02564）（村田浩一）
- 日本学術振興会 科学研究費助成事業・研究活動スタート支援（JP24K23327）（村上晃規）

<研究者のコメント>

ヒト検体を用いたシングルセル解析を行うことで、ヒト関節リウマチの病態に関わるヘルパーT細胞特異的なサイトカインを同定し、その機能を明らかにすることができました。進化的に新しい遺伝子ということで、動物モデルの解析からは明らかにできない知見を解明できたと考えています。今後は臨床応用に向けた研究を行いたいと思います。

<用語解説>

1. **ヘルパーT細胞**：免疫の司令塔のような白血球の一種で、感染や異物に対してB細胞に抗体を作るように指示したり、他の免疫細胞を助けたりする重要な役割を持ちます。
2. **サイトカイン・ケモカイン**：さまざまな細胞から分泌され、特定の細胞の働きに作用するタンパク質です。ケモカインもサイトカインの一種で、細胞を特定の場所へ移動させる働きを持っています。
3. **出展情報**：一般社団法人日本リウマチ学会 <https://www.ryumachi-jp.com/>
4. **シングルセル解析**：個々の細胞からRNAを抽出し、どのような遺伝子がどの程度発現しているかを1細胞レベルで解析する手法です。従来のバルク解析では細胞集団をまとめて解析するため、平均的な情報しか得られませんが、シングルセル解析では集団内の個々の細胞の変化を解析することができます。それにより、免疫細胞の活性化状態の違いや、稀な細胞の存在、細胞分化の流れなどを捉えることができます。
5. **末梢ヘルパーT細胞 (Tph細胞)**：関節リウマチの末梢組織の解析から同定された分画でB細胞による抗体産生の促進と三次リンパ構造形成に関与します。PD-1という分子を強く発現し、CXCR5という受容体を発現しない特徴を持ちます。関節リウマチ患者さんの血液でも増加していることが報告されています。
6. **単球・マクロファージ**：体内の異物を排除する免疫細胞です。単球は主に血液中に流れており、組織に移動しマクロファージに分化します。
7. **抗環状シトルリン化ペプチド抗体**：シトルリン化（タンパク質のアルギニン残基がシトルリン残基に変換される分子修飾）されたタンパクに対する抗体の総称で、関節リウマチの診断にリウマチ因子(RF)とともに用いられるバイオマーカーです。

<論文書誌情報>

Murakami, A., Akamine, R., Tanaka, S., Murata, K., Nishitani, K., Ito, H., Watanabe, R., Fujii, T., Iwasaki, T., Masuo, Y., Iri, O., Nakamura, S., Kuriyama, S., Morita, Y., Murakawa, Y., Terao, C., Okada, Y., Hashimoto, M., Matsuda, S., Ueno, H., & Yoshitomi, H. (2025). Human CD4+ T cells regulate peripheral immune responses in rheumatoid arthritis via insulin-like growth factor like family member 2. *Science Immunology*. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adr3838>