

学 校 名	東 京 女 子 医 科 大 学	研究所名等	
研 究 課 題	関節リウマチ発症高リスク個体の免疫異常の探索 －関節炎発症に対する遺伝的要因とDysbiosisの関与－	研 究 分 野	医 学
キ ー ワ ー ド	①関節リウマチ ②Pre-clinical ③Shared epitope ④Dysbiosis		

○研究代表者

氏 名	所 属	職 名	役 割 分 担
岡 本 祐 子	東京女子医科大学 医学部	講 師	研究の統括、臨床検体の収集、測定、解析の実施

○研究分担者

氏 名	所 属	職 名	役 割 分 担
針 谷 正 祥	東京女子医科大学 医学部	教授・基幹分野 長	臨床検体の収集
猪 狩 勝 則	東京女子医科大学 医学部	特 任 教 授	臨床検体の収集、遺伝解析の実施
大 坂 利 文	東京女子医科大学 医学部	准 教 授	唾液と糞便の細菌叢解析の実施
中 村 昌 平	東京女子医科大学 医学部	助 教	臨床検体の収集、測定、解析
本 山 亮	東京女子医科大学 医学部	後期臨床研 修 医	臨床検体の収集、測定、解析

関節リウマチ発症高リスク個体の免疫異常の探索 ー関節炎発症に対する遺伝的要因と Dysbiosis の関与ー

1. 研究の目的

抗 CCP (cyclic citrullinated peptide) 抗体は、シトルリン化抗原を認識する自己抗体である。全人口の約 1%が罹患する関節リウマチ (RA) 患者においては、関節炎を発症する 5 年以上前から血中に抗 CCP 抗体が検出される前関節炎期を経て、関節炎が発症する。欧米では、抗 CCP 抗体陽性だが関節炎のない将来的な RA 発症高リスク者 (At-risk 者) を対象に、抗リウマチ薬を用いて、RA 発症予防を目的とする介入試験が行われているが、抗 CCP 抗体が産生される過程と、関節痛、関節炎発症に至る過程では、免疫学的メカニズムは異なる可能性が考えられる。現時点で前関節炎期の免疫異常を特異的に制御し発症予防を成功した研究はなく、安全性が高い新規の発症予防方法の開発が望まれている。

本研究では介入研究の前段階として、RA 発症高リスク個体の免疫異常の探索を目的とする。抗 CCP 抗体陽性 At-risk 者の観察開始時における唾液と糞便の細菌叢と赤血球膜の ω -3/ ω -6 脂肪酸バランスが、At-risk 者の免疫機能と、その後の関節炎発症に関連し、その関連は遺伝背景により異なると仮説を立て、以下の 2 つの目的を設定した。

(1) 関節リウマチ発症ハイリスク者における、関節炎発症予防方法開発の前段階として、抗 CCP 抗体陽性関節炎未発症に特異的な免疫異常の解明を目的とする。特に関節リウマチ発症との関連が考えられる、遺伝背景、口腔と腸管の細菌叢、末梢血リンパ球のフェノタイプと、T 細胞受容体レパトアに注目して解析を実施する。

(2) 関節リウマチ発症ハイリスク者における、関節リウマチ発症予測モデルを構築する。

2. 研究の計画

(1) 患者の登録と検体収集

①当施設で実施中の関節リウマチ発症ハイリスク者 (抗 CCP 抗体陽性関節炎未発症者) の前向き観察研究に同意した At-risk 者、対照群として、抗 CCP 抗体陽性早期関節リウマチ患者、健常人 (各群 50 人) から、臨床情報と検体の収集を実施する。

②末梢血リンパ球、血清、血漿、DNA、糞便と唾液を、研究用検体とする。

(2) 収集した検体を用いて以下の測定を実施する。

①遺伝解析 (HLA の同定、Polygenic risk score の算定)

②唾液と糞便の 16S rRNA 遺伝子解析

③赤血球膜と血漿の ω -3/ ω -6 脂肪酸測定

④末梢血リンパ球のフェノタイピングと T 細胞受容体レパトア解析

⑤血清サイトカインと可溶性免疫チェックポイント分子の測定

(3) 臨床情報と測定結果の統合解析を実施する。

3. 研究の成果

(1) 当施設における At-risk 者の同定し、予後その後のフォローアップ方法の確立し、2023 年度末までに 44 名を登録、検体収集を完了した。At-risk 者のその後の RA 発症率は 38%であった。RA 発症と自己抗体の関連につき、学会発表を行った (5. 研究発表 (2) ①)。

①当科外来を受診した抗 CCP 抗体陽性関節リウマチ未発症者を登録した。

②学内検診時にボランティアを募り抗 CCP 抗体測定を実施することで、無症状抗 CCP 抗体陽性者を同定、登録した。

(2) 末梢血リンパ球のマスサイトメトリー解析の結果、At-risk 者の末梢血中において、B 細胞による抗体産生をヘルプすると報告されている、末梢ヘルパー T 細胞が増加し活性化していることを同定し、学会発表を行い (5. (2) ②)、論文投稿した (5. (1) ①)。

(3) 登録患者の糞便の 16S rRNA 遺伝子解析を実施完了し、解析中である。

(4) 血清中のサイトカインと可溶性免疫チェックポイント分子を測定し解析実施中である。

4. 研究の反省・考察

- (1) 2023 年度は計画通りに対象者の登録と検体収集を実施した。
- (2) 計画した測定は、概ね予定通りに実施できており、2024 年度も引き続き対象者の登録と検体収集を進める。

5. 研究発表

(1) 学会誌等

- ① Expansion of HLA-DR Positive Peripheral Helper T and Naive B cells in Anticitrullinated Protein Antibody-Positive Individuals At Risk for Rheumatoid Arthritis. Takada H, Demoruelle MK, Deane KD, Nakamura S, Katsumata Y, Ikari K, Buckner JH, Robinson WH, Seifert JA, Feser ML, Moss L, Norris JM, Harigai M, Hsieh EWY, Holers VM, Okamoto Y. Arthritis Rheumatol. 2024 Feb 27. doi: 10.1002/art.42839. Online ahead of print.

(2) 口頭発表

- ① 「抗CCP抗体陽性関節リウマチ発症ハイリスク者における、自己抗体と関節リウマチ発症の関連の前向き検討」 本山亮、岡本祐子、中村昌平、勝又康弘、針谷正祥
第66回 日本リウマチ学会総会・学術集会、W86-3、福岡、2023年4月26日
- ② 「Expansion of circulating HLA-DR⁺ peripheral helper T cells and CXCR5⁺CD38⁺ mature naïve B cells in ACPA-positive individuals at-risk for and with classified RA」 H. Takada, M. Kristen Demoruelle, Kevin D. Deane, Shohei Nakamura, Yasuhiro Katsumata, Katsunori Ikari, Jane H. Buckner, William H. Robinson, Jennifer A. Seifert, Marie L. Feser, LauraKay Moss, Jill M. Norris, Masayoshi Harigai, Elena W.Y. Hsieh, V. Michael Holers, Yuko Okamoto 2023年11月15日、米国リウマチ学会総会、San Diego, USA

(3) 出版物

なし