

岡山大学記者クラブ 御中

令和3年12月16日  
岡山大学

## 全身性エリテマトーデスで免疫力が低下する原因分子を同定

### ◆発表のポイント

- ・全身性エリテマトーデス（SLE）の死亡原因の一位は感染症です。
- ・CD38 は CD8 陽性 T 細胞の機能を弱らせ、感染症にかかりやすい原因となります。
- ・CD38 は、感染症の副作用の少ない治療ターゲットにつながる可能性があります。

全身性エリテマトーデスは、若い女性に多い膠原病（＝自己免疫性疾患）の一種です。全身性、という名の通りほぼ全身の臓器に異常を起こします。治療は免疫抑制剤を使用しますが、治療合併症として多いものが「感染症」です。近年の報告でも感染症は全身性エリテマトーデスにおける死因第一位であり、病勢が落ち着いても感染で亡くなる方が多いことを意味します。

今回我々は、CD38 という細胞表面に発現する分子が、全身性エリテマトーデス患者さんの CD8 陽性 T 細胞に多く発現していることを発見しました。CD8 陽性 T 細胞とは、ウイルスなどに感染した細胞を認識し、適切に破壊する重要な役割を持ちます。我々は CD38 分子が多く発現することで、患者さんの CD8 陽性 T 細胞が正常に機能しなくなるメカニズムを突き止めました。

この研究によって、CD38 やその下流を阻害することで感染症を防ぐ新規治療の開発につながります。また、感染症にかかりやすい患者さんを早期に見つけるマーカーとなる可能性も現在検討中です。

### ■発表内容

#### <導入>

膠原病は、自分の細胞が自分を攻撃する「自己免疫」という異常な免疫力が活性化している病気全般を指します。膠原病はさまざまな自己免疫性疾患の総称です。膠原病の中でも「全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus: SLE）」は、20-40 代の若い女性に発症し、脳、心、肺、腎、血管などの重要臓器や、皮膚、関節にまで広く炎症をおこします。生涯、ステロイドや免疫抑制剤での治療が必要なため、副作用ができるだけ少ない薬が望まれます。SLE 患者さんは妊娠適齢期で病気を発症することも多く、ライフイベントの多い SLE 患者さんも安心して受けられる医療に貢献したいと思い、SLE に関する研究を開始しました。

#### <背景>

全身性エリテマトーデスは、免疫を司るリンパ球の異常をきたします。リンパ球はさらに細かい集団に分かれ、その中でも CD8 陽性 T 細胞は感染症から体を守るために、ウイルスなどに感染し

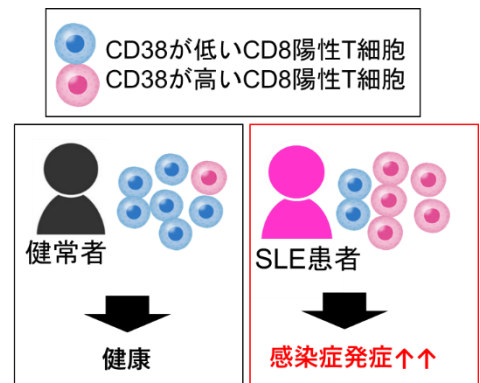
PRESS RELEASE

てしまった感染細胞を傷害する能力（細胞障害能）を持ちます。過去の論文から、SLE ではこの CD8 陽性 T 細胞の機能がそもそも低下しているとされ、SLE 患者さんはウイルスや寄生虫などにもかかりやすいことが示されています。これは SLE 患者さんの感染症へのかかりやすさの原因が、免疫抑制剤を使うことだけではないことを示していますが、詳しいメカニズムは不明です。そこで、我々は、SLE における CD8 陽性 T 細胞の機能がなぜ低下しているかというメカニズムを解明したいと考えました。

<研究内容、業績>

まず年齢が同じ SLE 患者さんと健康な人の血液の T リンパ球を比較し、表面マーカーである CD38 が CD8 陽性 T 細胞上では SLE 患者群で上昇していました。さらに CD38 の発現と患者さんのカルテに記載された症状を比較すると、CD38 が低い SLE 患者群では感染症に一人もかかっておらず、CD38 の発現がある一定の数値より高い群では感染症に一度以上かかっていることが判明しました。

そこで、CD38 分子を高発現している CD8 陽性 T 細胞は、その主な機能である細胞障害能がうまく発揮できず、感染症を排除できなくなっているのではないかと仮説をたて研究を計画しました。以下はすべて SLE 患者さん由来の細胞を使わせていただいた結果です。



まず、CD8 陽性 T 細胞は、感染細胞を傷害するために必要な パーフォリン、グランザイムといった細胞障害性物質を分泌しますが、その分泌物が CD38 高発現 C 群では、CD38 低発現群よりも低下していました。また、上記の細胞障害性物質の発現を司る転写因子の発現（特に RUNX3）も CD38 高発現群で低下していました。これは CD38 が CD8 陽性 T 細胞上に多く発現すると、適切に感染細胞を殺すことができないことを意味します。さらに詳しい機序として、CD38 の下流因子である Sirtuin1 活性やメチル化の増強をきたしている点を明らかにし、この CD38 の下流因子を阻害すると SLE 患者さんの細胞障害能が回復することを示しました。これは CD38 の働きを阻害すると、SLE 患者さんが感染症にかかりにくくなる可能性を示しています。

<展望>

今後は CD38 自身や、今回つきとめた下流因子の働きを妨げる阻害薬を使って、新たに感染症が起こりにくい免疫抑制剤の開発につながる可能性があります。また、どのタイプの患者さんが感染症を起こしやすいかを CD38 の発現度によって予測できる可能性を探っていきます。

<略歴>

1982 年生まれ。2007 年 岡山大学医学部医学科卒。2017 年 岡山大学医学部博士課程修了。

## PRESS RELEASE

2017-2021 年 ハーバード医科大学ベス・イスラエル・ディコネス・メディカルセンターの George Tsokos 研究所に博士課程研究員として所属。2021 年 10 月より、現職 岡山大学保健学研究科 検査技術科学専攻 病態情報科学領域に所属。専門分野はリウマチ膠原病全般。

<お問い合わせ>

岡山大学 学術研究院保健学域

准教授 勝山 恵理

(電話番号) 086-235-7234



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。