

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 芦田真士

主論文 1編

Immune Skew of Circulating Follicular Helper T Cells Associates With Myasthenia Gravis Severity.  
Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation 8:e945, 2021.

## 審査結果の要旨

重症筋無力症 (Myasthenia gravis: MG) は神経筋接合部の障害により、筋力低下、嚥下機能低下、眼球運動障害をきたす疾患である。患者の 80%に神経筋接合部に存在するアセチルコリンレセプターへの自己抗体 (抗 AchR 抗体) を認め、抗体介在性の疾患と考えられている。胸腺腫との関連が深く、胸腺腫での自己抗体産生の病態機序が推察される一方で、胸腺摘除後に MG を発症する症例や、抗体低下後も臨床的改善がえられない症例も存在する。加えて、自己抗体が検出されない症例も MG の 10%以上に認めるなど病態は不明な点も多い。臨床診断や治療効果判定が時として困難なことから、新たな免疫的指標が望まれる。従来、抗体介在性の自己免疫疾患において、B 細胞の中でも形質細胞、また B 細胞から形質細胞への分化を促進する CD4 陽性細胞であるヘルパー T 細胞 (Th) が重要とされてきた。近年、Th の中でも濾胞性 T 細胞 (follicular helper T cells: Tfh) が 2 次リンパ節において、B 細胞の成熟、抗体産生を促進する報告がなされ、着目されている。Tfh の特徴として、C-X-C motif receptor (CXCR) 5 を発現しており、また Th の中でも B 細胞との相互作用に重要な Inducible T cell co-stimulator (ICOS) を高度に発現している。

申請者は、ヒト末梢血中に存在する、CXCR5 発現 Th (circulating Tfh: cTfh) に着目した。免疫治療前の MG 群 24 名と健常群 18 名の末梢血リンパ球を、フローサイトメトリーを用いて解析、Tfh 頻度と phenotype を評価した。MG 群では、健常群と比較して、cTfh 頻度の上昇を認め、ICOS の発現が上昇していた。また cTfh 表面のケモカインを解析し、MG 患者では Th2/Th17 の特性をもつとされる cTfh2/cTfh17 が増加していることを見出した。

次に末梢血リンパ球から、cTfh をセルソーターにより単離、培地で 48 時間の T 細胞刺激を行い、上清中のサイトカインを cytometric bead array を用いて定量した。サイトカインは Th1, Th2, Th17 の代表的サイトカインである、IFN $\gamma$ , IL-4, IL-17A に加えて、Tfh の代表的サイトカインで B 細胞分化に重要な、IL-21 を評価した。MG 群由来の cTfh は健常群と比較して、インターロイキン (IL) -21, IL-17A, IL-4 を有意に産生した。この現象は MG 群由来の ICOS 高発現 cTfh でより顕著であった。

最後に cTfh phenotype と臨床情報を解析した。MG 重症度と cTfh 頻度、ICOS 高発現 cTfh 頻度は正の相関を示した。また免疫治療により、重症度スコアが改善するのと並行して、cTfh 頻度、ICOS 発現は低下を示した。免疫治療後は、特に cTfh17 の現象を認めた。

以上が本論文の要旨であるが、MG における cTfh 偏倚の特性をサイトカイン分泌能も含めて検討したこと、cTfh が MG の重症度の指標になる可能性を示した点で、医学上価値ある研究と認める。

令和 3 年 4 月 15 日

審査委員 教授 伊東 恭子 ㊞

審査委員 教授 田代 啓 ㊞

審査委員 教授 井上 匡美 ㊞