

28PB-am140S

Glucose-6-phosphate isomerase peptide (GPI₃₂₅₋₃₃₉) 誘導性関節炎に対する fingolimod (FTY720) と病因抗原併用療法の有用性とそのメカニズム

○松島 由季¹, 大谷 文哉¹, 宮脇 舞¹, 吉田 侑矢¹, 三上 統久², 高辻 未来², 坂野 理絵¹, 辻 琢己¹, 藤多 哲朗³, 辻川 和丈², 河野 武幸¹ (¹摂南大薬, ²阪大院薬, ³京大名誉)

【目的】 これまでに Glucose-6-phosphate isomerase peptide (GPI₃₂₅₋₃₃₉) 誘導性関節炎に対し、フィンゴリモド (FTY720) と病因抗原 (GPI₃₂₅₋₃₃₉) の併用療法が関節炎症状の悪化を顕著に抑制できることを明らかとしている。本研究では、併用療法の作用メカニズムを明らかとすることを目的とした。

【目的】 DBA/1J マウスを hGPI₃₂₅₋₃₃₉ で感作し、GPI₃₂₅₋₃₃₉ 誘導性関節炎を作製した。症状が確認されたマウスを 1) FTY720 (1.0 mg/kg, *p.o.*) 群、2) GPI₃₂₅₋₃₃₉ (10 µg/mice, *i.v.*) 群、3) FTY720+GPI₃₂₅₋₃₃₉ 併用群 (FTY720: 1.0 mg/kg, *p.o.* +GPI₃₂₅₋₃₃₉: 10 µg/mice, *i.v.*) および 4) プラセボ群の 4 群に分け、5 日間治療した。治療完了時の鼠径リンパ節を採取し、フローサイトメトリー解析した。

【結果】 FTY720+GPI₃₂₅₋₃₃₉ 併用群では、CD4⁺Propidium Iodide (PI) T 細胞中の Annexin V⁺細胞、CD4⁺Forkhead box P3 (FoxP3) T 細胞中の cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) ⁺細胞および Programmed death 1 (PD-1) ⁺細胞の割合が増加していた。また、CD4⁺FoxP3⁺T 細胞中 CTLA-4⁺ 細胞の割合も増加していた。

【考察】 FTY720+GPI₃₂₅₋₃₃₉ 併用療法は、二次リンパ組織に病因 T 細胞を隔離し、効果的にアポトーシスを誘導している可能性が考えられた。また、T 細胞機能を負に制御する受容体の CTLA-4 や PD-1 を発現した CD4⁺FoxP3⁺T 細胞が増加していたことから、本併用療法が病因 T 細胞の反応性を効果的に低下させていることが示唆された。さらに、CTLA-4 を発現した制御性 T 細胞が増加していたことから、病因 T 細胞が制御されやすい環境を二次リンパ組織中に導入している可能性も考えられた。現在、病因 T 細胞の活性化能等について検討を加えている。