

サルコイドーシスにおける CD26 陽性 T 細胞サブセットの病理学的解析

埼玉医科大学 医学部 病理学 教授

山田 健人

序

サルコイドーシスは類上皮細胞からなる非乾酪性肉芽腫を形成する全身性肉芽腫性疾患である。その原因病態は不明であるが、その特徴的な肉芽腫の形成には T 細胞の役割が大きいと考えられている。肉芽腫の形成には IFN- γ が中心的な役割をしており、CD4⁺T 細胞の中でも Th1 サブセット（以下 Th1）の関与が考えられてきた。しかし Th1、Th2、Th17 はナイーブ T 細胞から分化した後も可塑性があり、IFN- γ に加えて IL-17、Th17 もサルコイドーシスの病態形成に関わっている可能性がある。CD26/DPP4 (Dipeptidyl Peptidase-4) は、T 細胞の活性化抗原の一つであり、その活性化マーカーとして知られている。CD4⁺CD26^{high}T 細胞は Th17 であるという報告がある。

最近、肺サルコイドーシス患者の血清と気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の可溶性 CD26 と DPP4 酵素活性を測定したところ、BALF 中の可溶性 CD26/DPP4 が、胸部 X 線による病期分類 Stage 1 患者より Stage 2 患者の方が高かったという報告がなされた (Am J Respir Crit Care Med 2020;201:A3105)。しかし、サルコイドーシス肉芽腫での CD26⁺T 細胞のサブセットの詳細や病変への関与は判明していない。

目的

サルコイドーシス肉芽腫に浸潤している CD26⁺ T 細胞のフェノタイプを明らかにし、肉芽腫形成における CD26/DPP4 の機能を解析し、サルコイドーシスにおける抗 CD26 抗体療法の可能性を検討する。

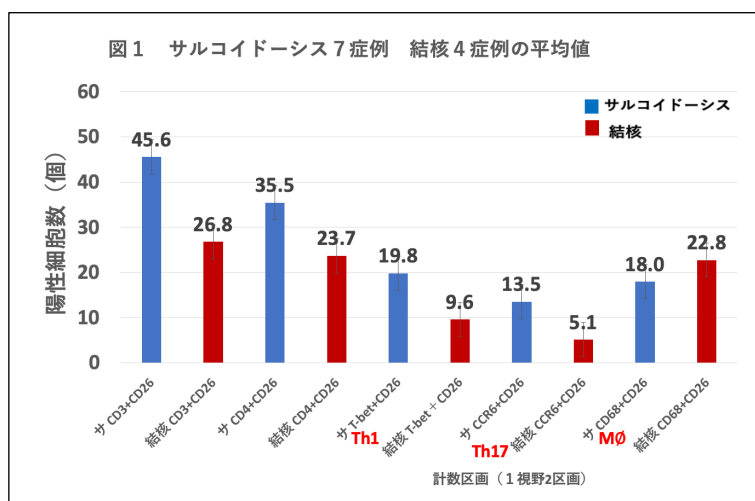
方法

サルコイドーシス症例 15 症例と肉芽腫性疾患である結核症例 12 症例の病理検体をを用いて、CD3/CD26、CD4/CD26、CD68/CD26 二重染色を行うとともに、Th1 マーカーである t-bet/CXCR3 や、Th17 マーカーである CCR6/IL-23R/RORC との重染色を行い、それぞ

れの肉芽腫内に浸潤する陽性細胞を定量的に検討した。

結果

サルコイドーシス肉芽腫においては結核と比較して浸潤する CD3⁺/CD26⁺細胞および CD4⁺/CD26⁺細胞の両者が有意に多かった (図 1)。また Th1 マーカー t-bet/CXCR3 や Th17 マーカー CCR6/IL-23R/RORC と CD26 の免疫染色し定量解析を行ったところ、サルコイドーシス肉芽腫においては結核と比較して、t-bet⁺/CD26⁺の Th1 細胞は約 2.1 倍、CCR6⁺/CD26⁺の Th17 細胞は、約 3.6 倍と優位に多かった (図 1)。一方、CD68⁺組織球については、結核の方が多い傾向が見られた。



考察

- 1) サルコイドーシスでは CD4⁺/CD26⁺T 細胞が優位と推測される一方、CD3⁺/CD4⁺/CD26⁺T 細胞の中の、あるサブセットがその病態形成に重要である可能性が考えられる。またサルコイドーシスでは CD26⁺Th1 および CD26⁺Th17 が結核より多いことから、サルコイドーシス病態形成には IFN- γ に加えて IL-17 などの Th17 の関与について検討する必要があること考えられた。Th17 (CCR6⁺/CD26⁺細胞) は IFN γ を産生する一方で、Treg を介して過剰な T 細胞性免疫応答の抑制を弱めている可能性もあり、今後、Treg を含めて T 細胞のフェノタイプをさらに詳細にするとともに、IFN- γ 発現や臨床病期との関係について明らかにしたいと考え、同一検体を用いて、IFN- γ 、IL-17A、TNF- α 、IL-8、IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22 の免疫染色

(一部は、CD26 など表面マーカーとの重染色) を行うとともに、10xGenomics 社 Chromium シングルセルによる細胞表面マーカー/mRNA 発現解析を行い、T 細胞、組織球/マクロファージの多層性解析を行いたいと考える。

参考文献

Hatano R, Yamada T, Madokoro H et al. Development of novel monoclonal antibodies with specific binding affinity for denatured human CD26 in formalin-fixed paraffin-embedded and decalcified specimens. PLoS One 14:e0218330, 2019