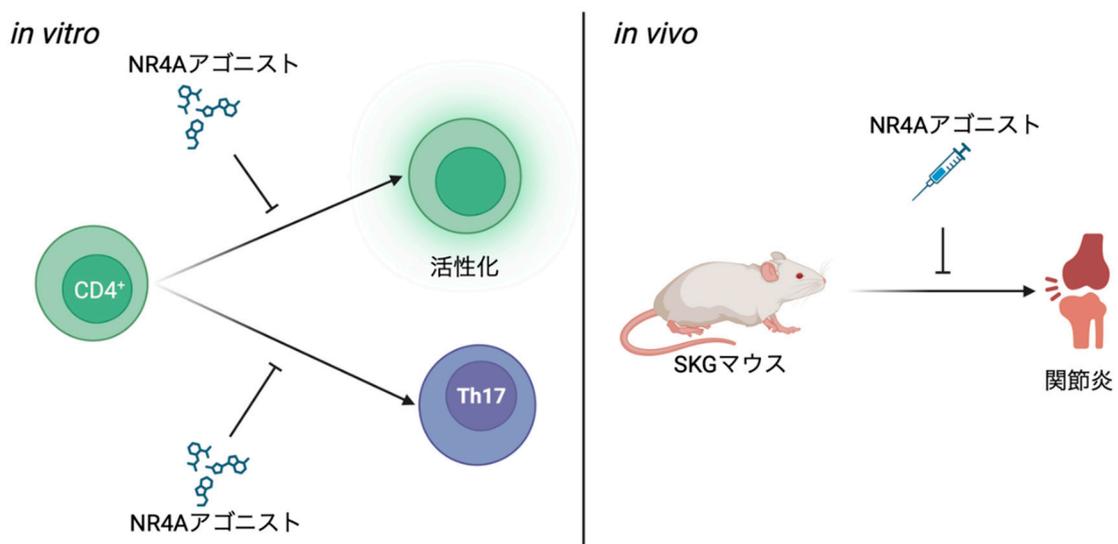


【目的】 関節リウマチは、慢性の関節炎およびそれに続く関節破壊によって、日常生活動作や生活の質を障害する自己免疫疾患である。関節リウマチの治療は、サイトカインなどを標的とした生物学的製剤や、分子標的抗リウマチ薬の臨床応用によって大きく進歩した。しかしながら、それらの治療では副作用として外来抗原に対する免疫応答も抑制してしまうことが課題である。核内受容体 NR4A ファミリーは、リンパ球では抗原刺激によって発現が誘導される初期応答遺伝子の一つであり、転写因子として機能する。B 細胞、T 細胞免疫寛容の制御に重要な役割を果たすことが明らかとなっている。本研究の目的は、NUR77 (*Nr4a1*) を標的として自己反応性リンパ球を特異的に制御する、関節リウマチ治療への臨床応用を検討する基盤を創出することである。

【方法】 NR4A 低分子アゴニストのマウス CD4⁺T 細胞への作用を検証するため、*in vitro* で T 細胞の活性化を抑制できるかどうかを調べた。WT マウスの CD4⁺T 細胞を *in vitro* で抗 CD3/28 抗体で刺激する際に、NR4A 低分子アゴニストを添加し、活性化マーカーの発現をフローサイトメトリーで評価した。また、遺伝子発現の変化を RNA シーケンス解析によって評価した。次に、SKG マウス関節炎モデルに対して NR4A 低分子アゴニストを投与し、経時的に関節炎スコアを評価した。NR4A 低分子アゴニストを投与した SKG マウスの脾臓 CD4⁺T 細胞をフローサイトメトリーで解析した。また、マウス滑膜中の免疫細胞をフローサイトメトリーで解析した。

【結果】 NR4A アゴニストを加えることで、マウス CD4⁺T 細胞の *in vitro* での活性化マーカーの発現が低下した。NR4A アゴニストによって、炎症に関連するサイトカインなどの遺伝子発現が抑制された。さらに、*in vitro* での Th17 分化に対する影響を調べたところ、NR4A 低分子アゴニストによって Th17 分化が阻害されることが示された。次に、NR4A 低分子アゴニストによって SKG マウス関節炎の程度が抑制されることが示された。NR4A アゴニストを投与した SKG マウスの脾臓では、コントロールのマウスと比較してエフェクター T 細胞、特に Th17 細胞が減少していた。NR4A 低分子アゴニストを投与したマウスではコントロールと比較して滑膜中の Th17 細胞の割合が減少していた。以上の結果から、NR4A が関節リウマチなどの関節炎、あるいは Th17 細胞依存性の自己免疫病態の治療標的となりうることを示唆された。NR4A を標的とした治療の開発に向けて、今後、自己免疫病態における NR4A の役割について更なる解明が望まれる。

NR4A アゴニストによる T 細胞活性化抑制と、SKG マウス関節炎の制御



(Created with BioRender.com)