

文献紹介

ラパマイシンは IPEX 症候群患者における抑制性 T 細胞の機能を *FOXP3* 非依存性に回復させる

IPEX (Immune-dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) 症候群は、制御性 T 細胞 (regulatory T cells: Treg) の細胞分化に必須の転写因子 *FOXP3* 遺伝子変異により免疫寛容が破綻し、自己免疫性腸炎、内分泌障害、皮膚炎等、多彩な自己免疫疾患を生じる致死的疾患である。骨髓幹細胞移植が唯一の根治的治療法であるが、移植を行うまでは種々の免疫抑制剤を併用した治療も行われる。ラパマイシンは mTOR 阻害薬であり、*in vitro* においてヒトの Treg を増加させエフェクター T 細胞を抑制することが知られている。本研究では、ラパマイシンが奏功した IPEX 患者において、変異型 Treg の機能をどのように回復させるかを解析した。ラパマイシンを投与した IPEX 患者の Treg を用いた *in vitro* の抑制アッセイでは、Treg 抑制能の部分的回復を認め、臨床症状および組織学的改善との相関が認められた。興味深いことに、Treg は炎症の中心である腸管粘膜中で増加した一方で、末梢血で増加はみられなかった。患者末梢血中の CD4⁺CD25⁺CD127^{low} 分画の抑制能を解析したところ、治療前は抑制能が完全に欠損していたものの、治療後は部分的な抑制能の回復がみられた。*in*

vitro でラパマイシンを加え CD4⁺ 細胞を培養すると健常群で Treg は増数かつ抑制能が増強し、*FOXP3* 変異患者群でも同様の結果が得られた。よって、Treg はラパマイシン投与により *FOXP3* 非依存性に機能回復することが示された。Treg に関連する分子のうち、TNFRSF18 および EBI3 がラパマイシン治療中の患者の Treg で発現が上昇しており、*in vitro* でこれらを阻害すると抑制能の低下がみられた。GITR は Treg の生存に重要な役割を果たし、EBI3 がサブユニットの 1 つである IL-35 は Treg の免疫抑制能を媒介する分子であり、ラパマイシンは *FOXP3* 非依存性にこれらの分子を直接誘導することで IPEX 患者において Treg の機能を部分的に回復させていることが示唆された。

Passerini L, et al. Treatment with rapamycin can restore regulatory T-cell function in IPEX patients. *J Allergy Clin Immunol* 145:1262-1271. e13, 2020

(慶應義塾大学 小林 由季)