

Identification of Pathogenic PD-1⁺CD8⁺ T Cells for Effective Chimeric Antigen Receptor Therapy in a Murine Model of Sjögren Disease

Arthritis & Rheumatology

Vol. 77, No. 8, August 2025, pp 1026–1040

DOI 10.1002/art.43144

Jin-Fen Ma,¹ Ting Xu,² Hao-Xian Zhu,¹ Xiao-Min Chen,¹ Liang Li,² Zhi-Bin Zhao,² Liwei Lu,³ Yang Li,² Zhe-Xiong Lian,⁴ and Cai-Yue Gao²

<INTRODUCTION>

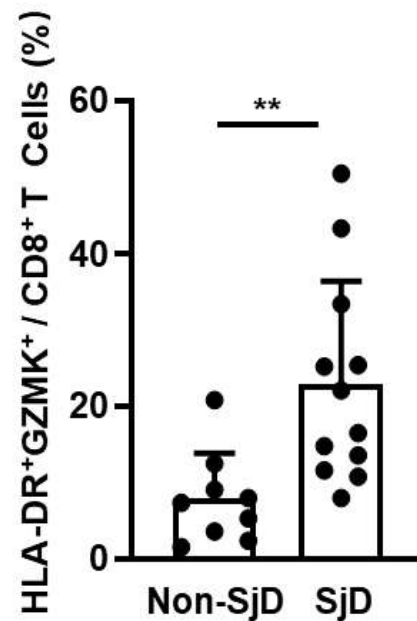
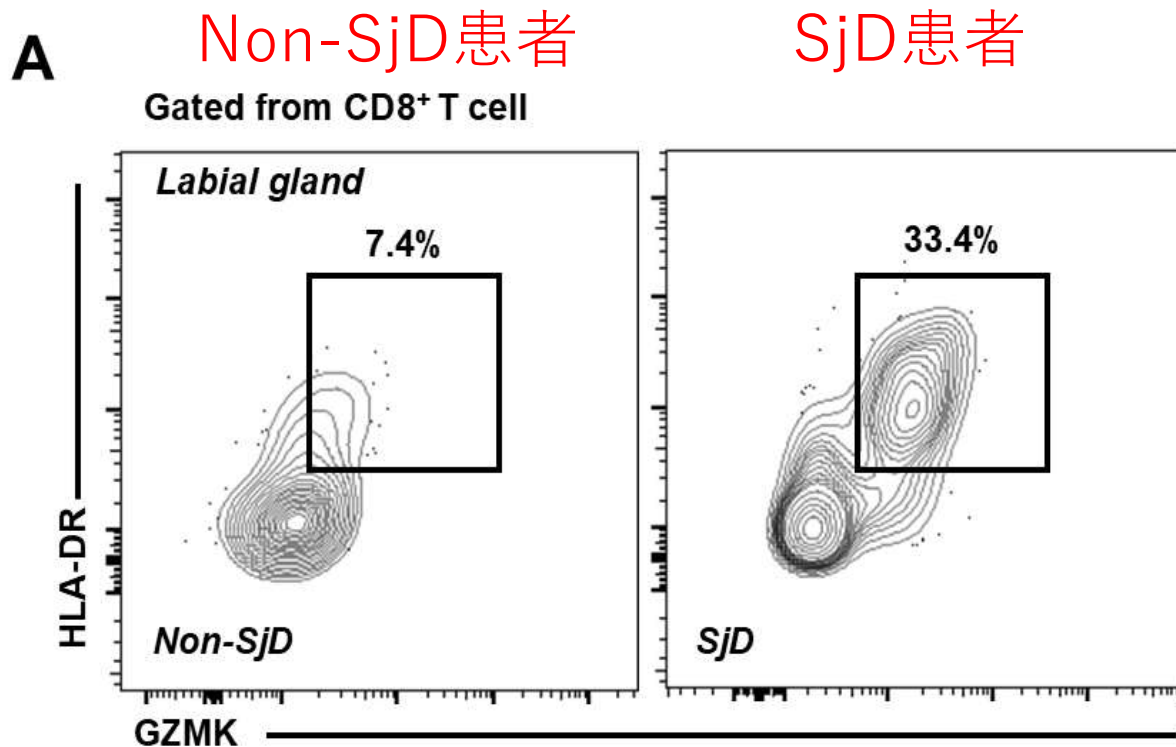
- SjDは活性化したCD8⁺T細胞が小唾液腺や末梢血で報告されている
- IL12B^{-/-}IL2RA^{-/-}マウスはSjDおよびPBCのモデルマウスとして使用されている
- 患者小唾液腺にいるHLA-DR⁺GZMK⁺ CD8⁺ T細胞がpathogenicであり、PBMCとcloneをshareしている
- がん患者へのPD-1/PD-L1 blockadeによってirAEとしてSjDの副作用がある
- PD-1⁺細胞のdepletionで自己免疫病が改善する報告がある (Zhao P Nat Biomed Eng 2019)
- PD-1⁺CD8⁺ T細胞がSjD患者の唾液腺に豊富であるが、その特徴は不明であった
- CAR-T療法は治療抵抗性SLE、SSc、ARS抗体症候群での期待される結果が出ている

時間の関係で、すべてのFigureを説明せず、重要な図を中心に説明をいれています

Figure 1 A, D

シェーグレン病患者の唾液腺にはCD8+GZMK+HLA-DR+ T細胞が浸潤し、PD-1を発現

口唇唾液腺浸潤CD8+T細胞



D GZMK+HLA-DR+CD8+T細胞はPD-1+細胞が多い

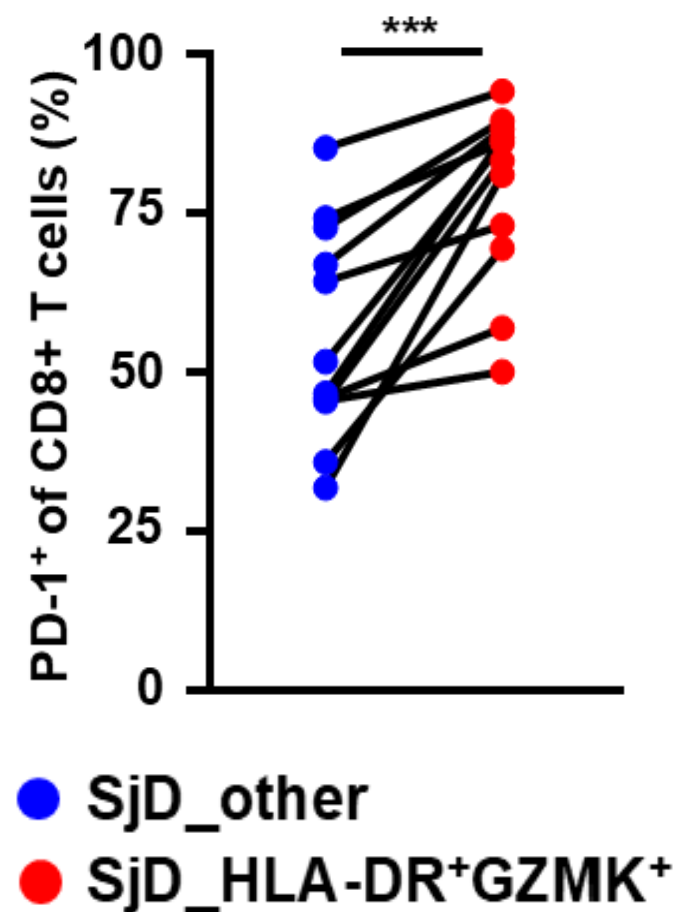
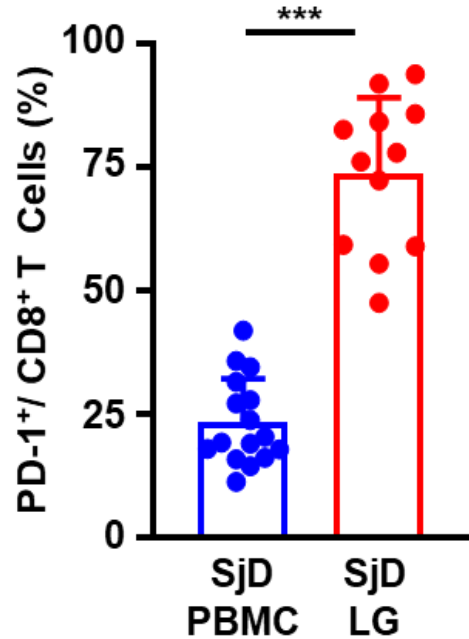


Figure 1 E, J-M, Figure S1 F-I

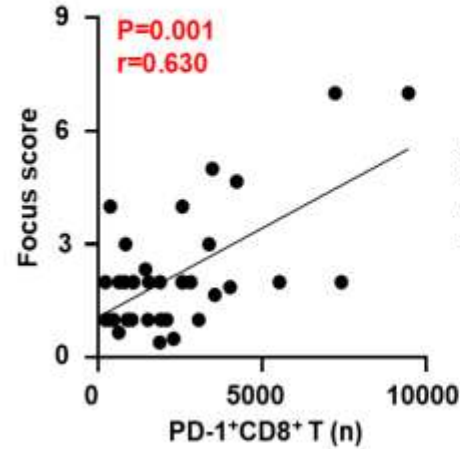
シェーグレン病患者の口唇唾液腺中のPD-1+CD8+T細胞数と疾患活動性が相関

E

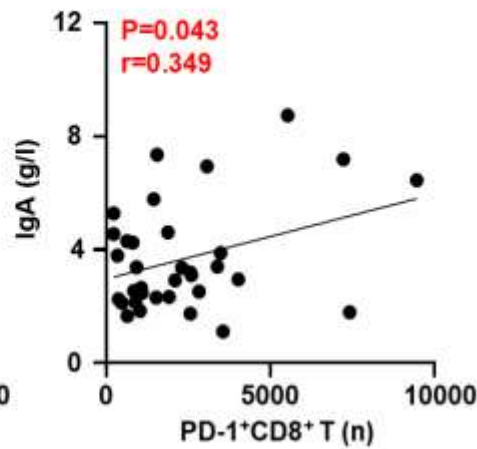


LG: labial gland
(口唇唾液腺) では
末梢血 (PBMC) より
PD-1⁺CD8⁺T
が有意に多い

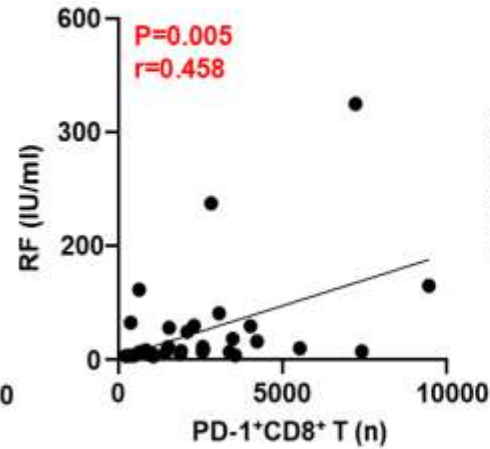
J Focus Score



K IgA



L RF



M ESR

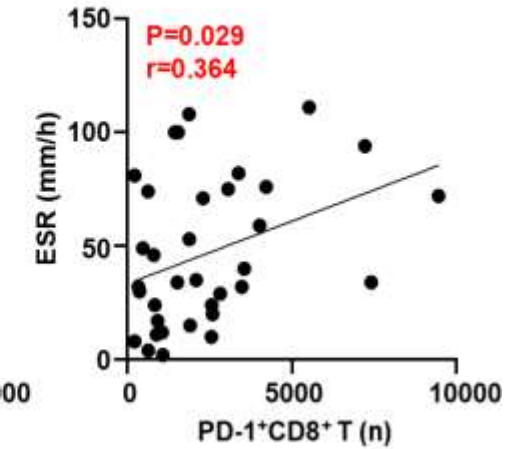
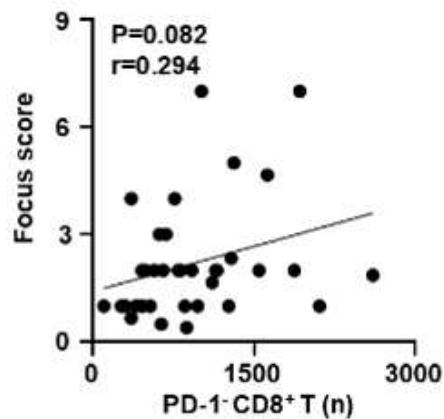


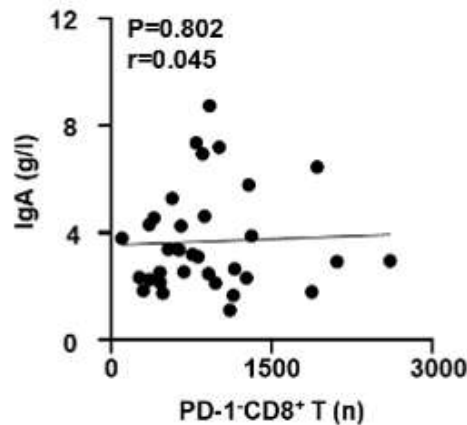
Fig. S1

PD-1⁺CD8⁺T細胞数と疾患活動性 (focus数、IgA, RF, ESR)は相関する

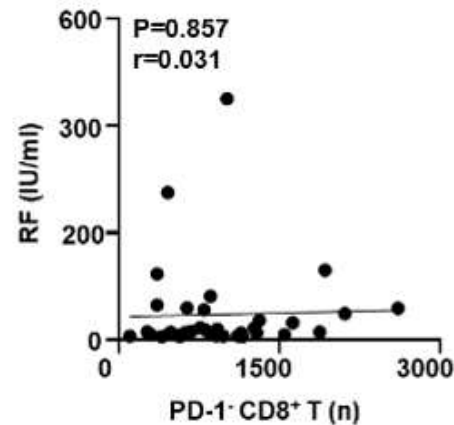
F



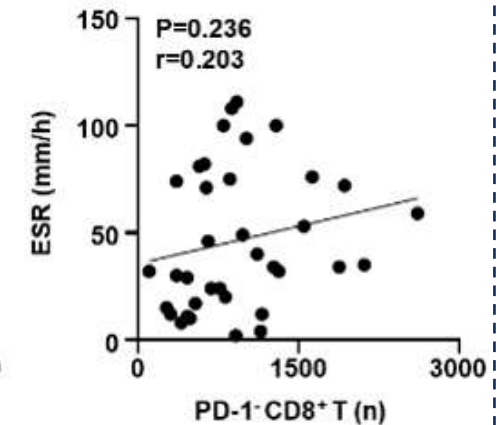
G



H



I



PD-1(-)CD8+T細胞数と疾患活動性は相関しない

Figure 2 A-C

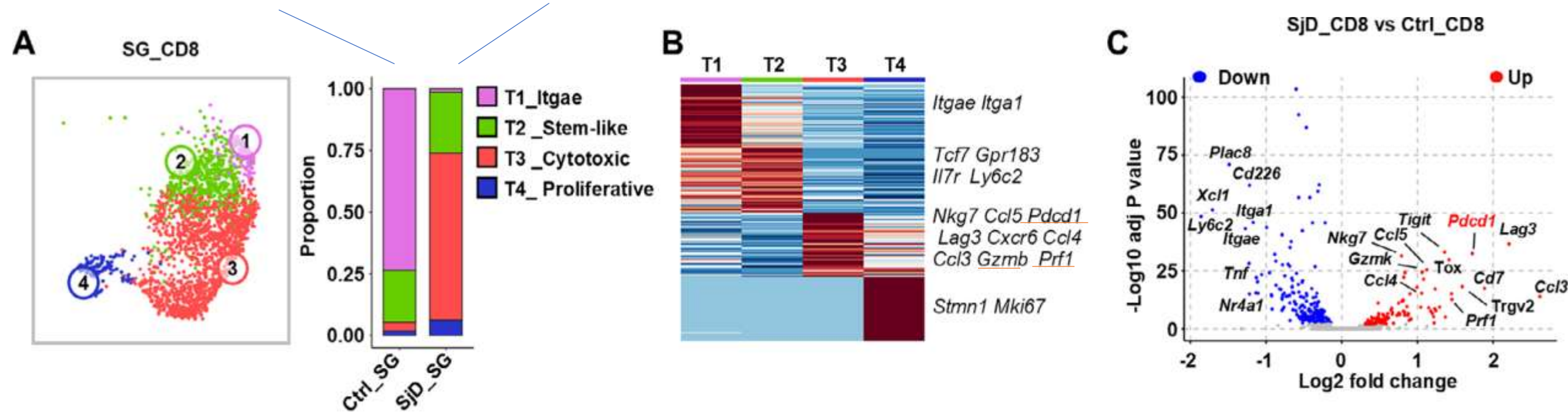
シェーグレン病モデルマウス唾液腺浸潤細胞のscRNA-Seq解析

(IL12Bはp40)

SjS Ctrlマウス
: IL12B^{-/-}IL2RA^{+/-}

SjS モデルマウス
: IL12B^{-/-}IL2RA^{-/-}

SG: salivary gland



T3_Cytotoxic clusterが*Pdcd1*, *Gzmb*, *Prf1*を発現した細胞たち

SjDモデルマウスSGではT3がdominant

Itgae: integrin α E Trmと関連
Tcf7 etc: precursor (幹細胞) と関連

Stmn1: stathmin 1 細胞分裂に関連

シェーグレン病モデルマウスのT3 cluster(CD8+PD-1+細胞に相当) で発現する遺伝子と関連分子

Figure 2 I, J

TCR activation genes Cytotoxic T cell genes

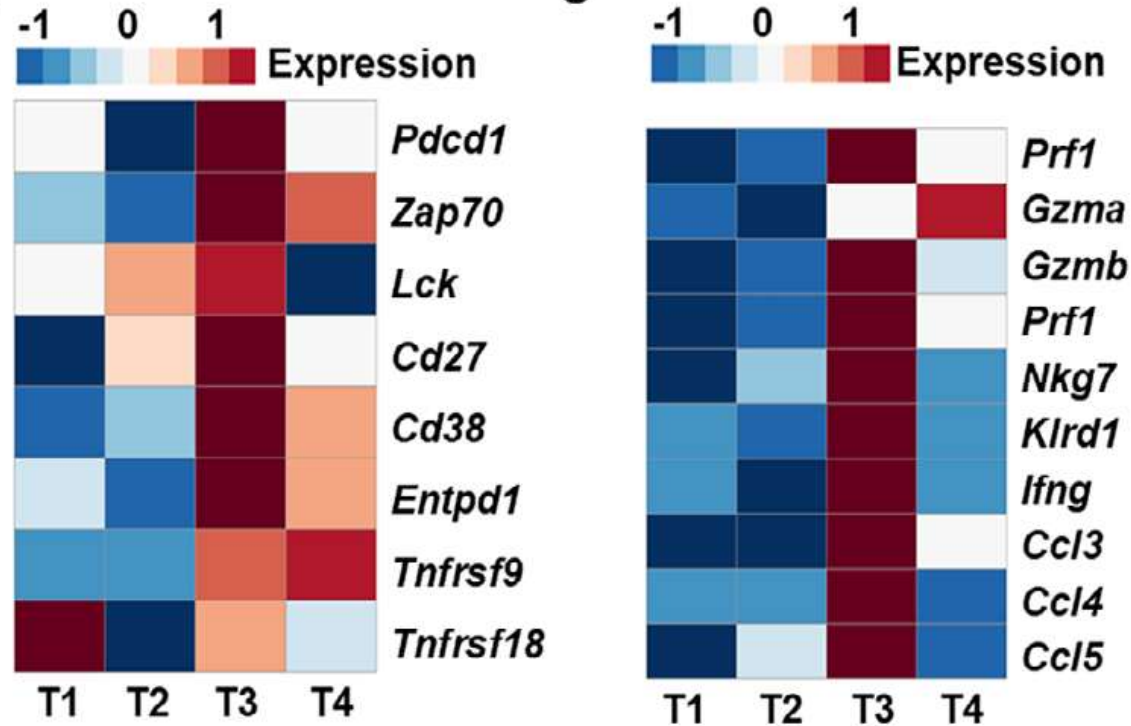
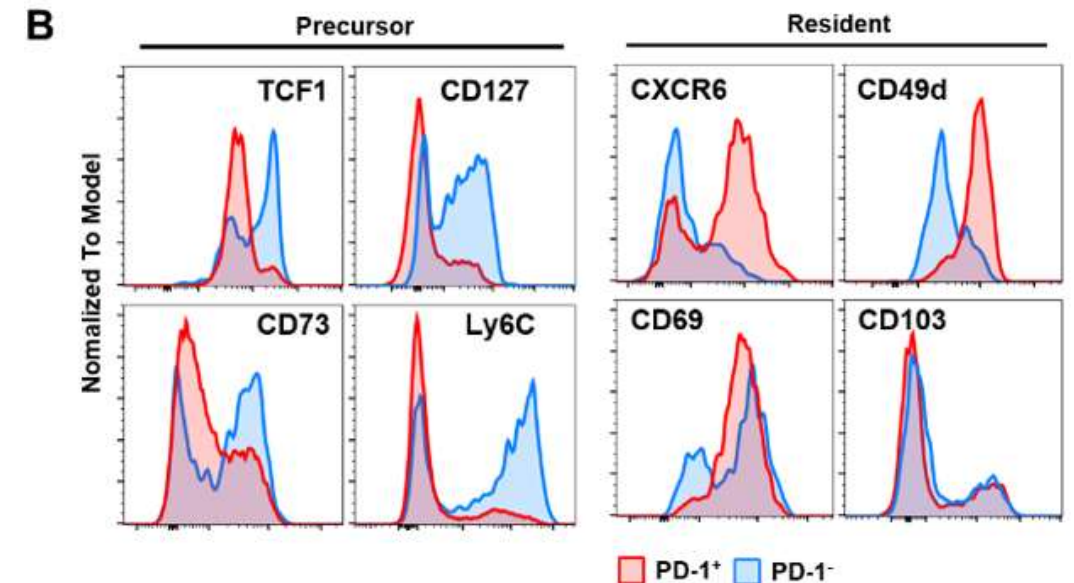


Figure S4 B FACS plots of CD8+PD-1+ T cells



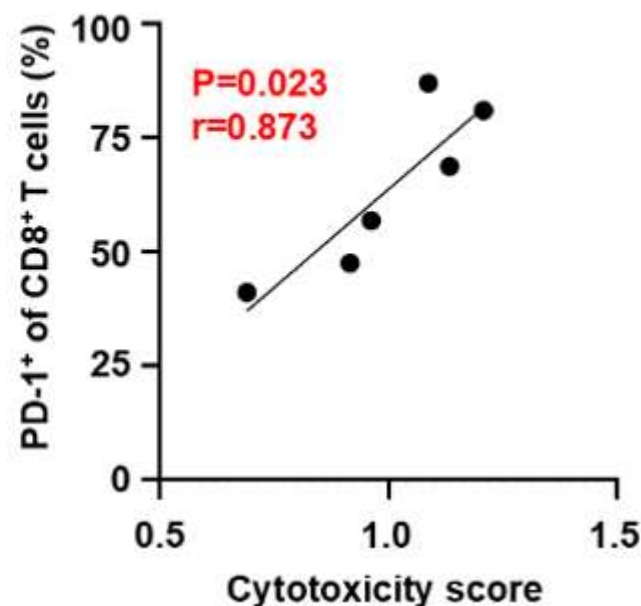
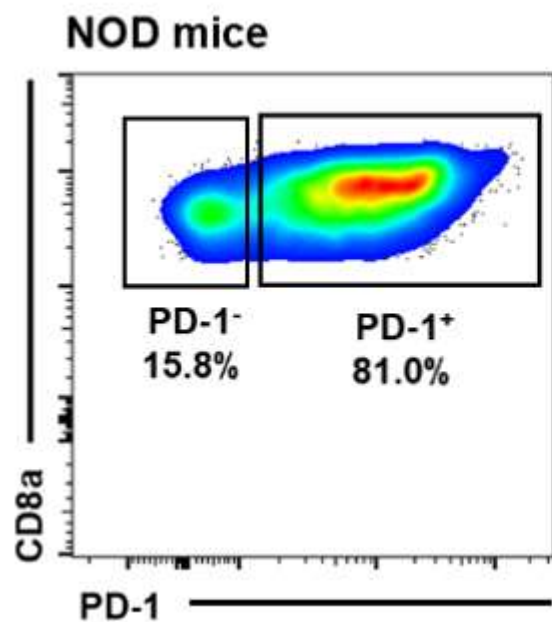
SjDマウスで多いT3 clusterでは、
TCR刺激遺伝子と細胞障害性遺伝子が強く発現

SjSマウスSG CD8+PD-1+ T細胞では
Precursor関連分子は低下、
Resident T細胞(Trm)関連分子が上昇

Figure S5

もうひとつのSjSモデルマウス**NODマウス**でも
CD8+PD-1+T細胞が唾液腺に浸潤しており、cytotoxicな分子発現、
Trm関連分子を発現している

A



C

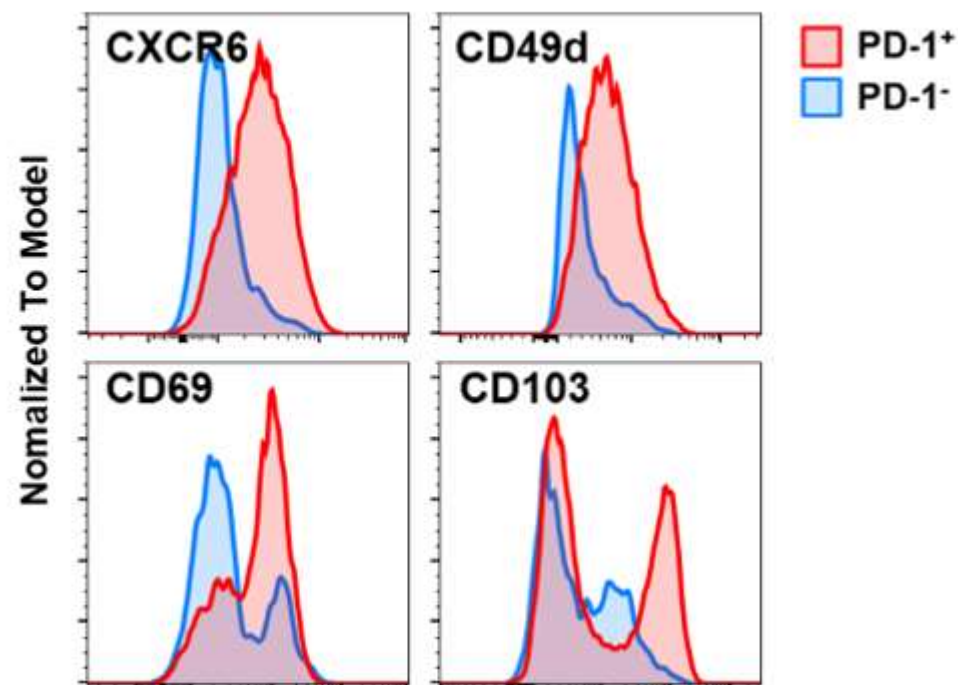


Figure 3AB

SjDモデルマウスのdraining LN (dLN)と唾液腺 (SG)のscRNA-Seq解析

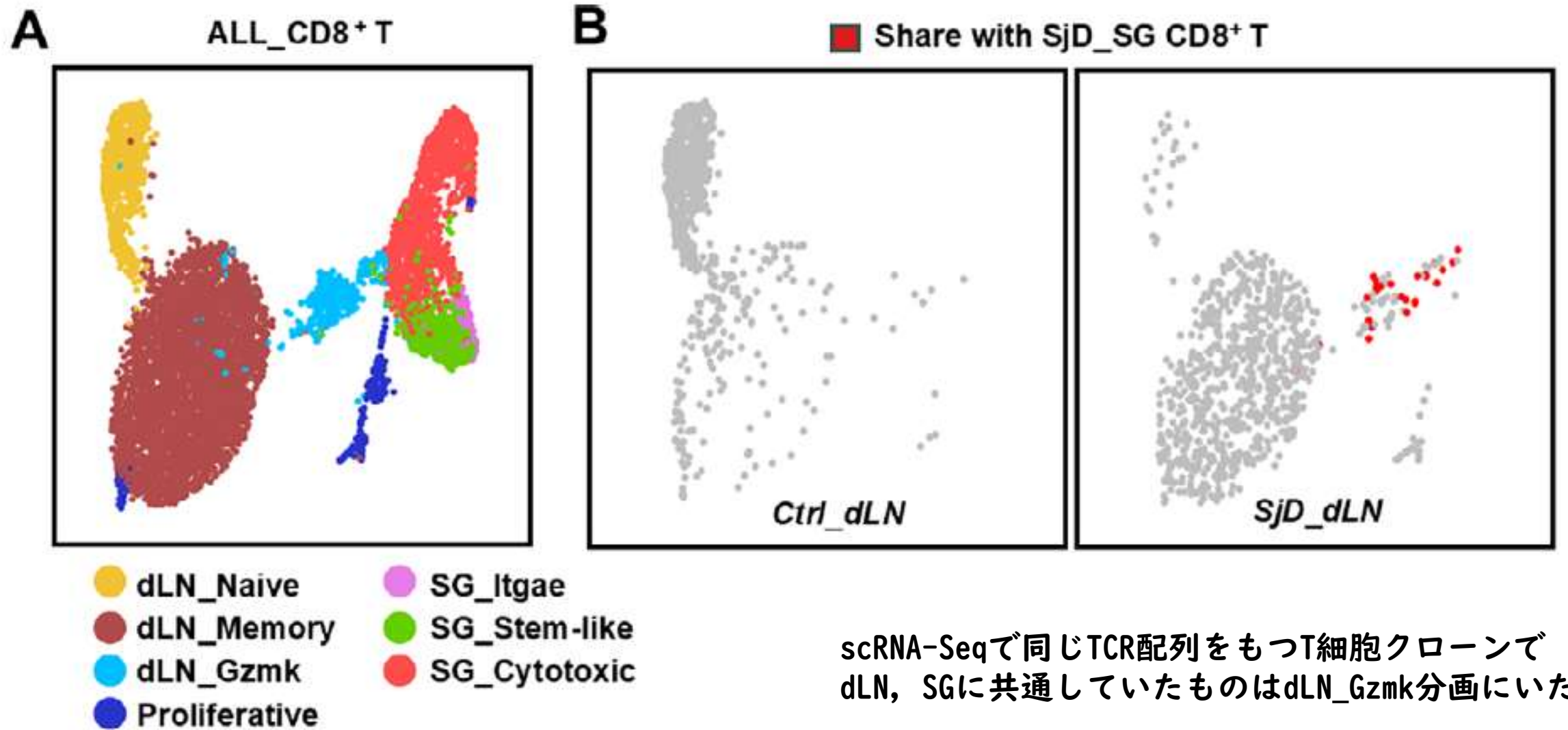


Figure 3CD

SjDモデルマウスのdraining LN (dLN)と唾液腺 (SG)のscRNA-Seq解析

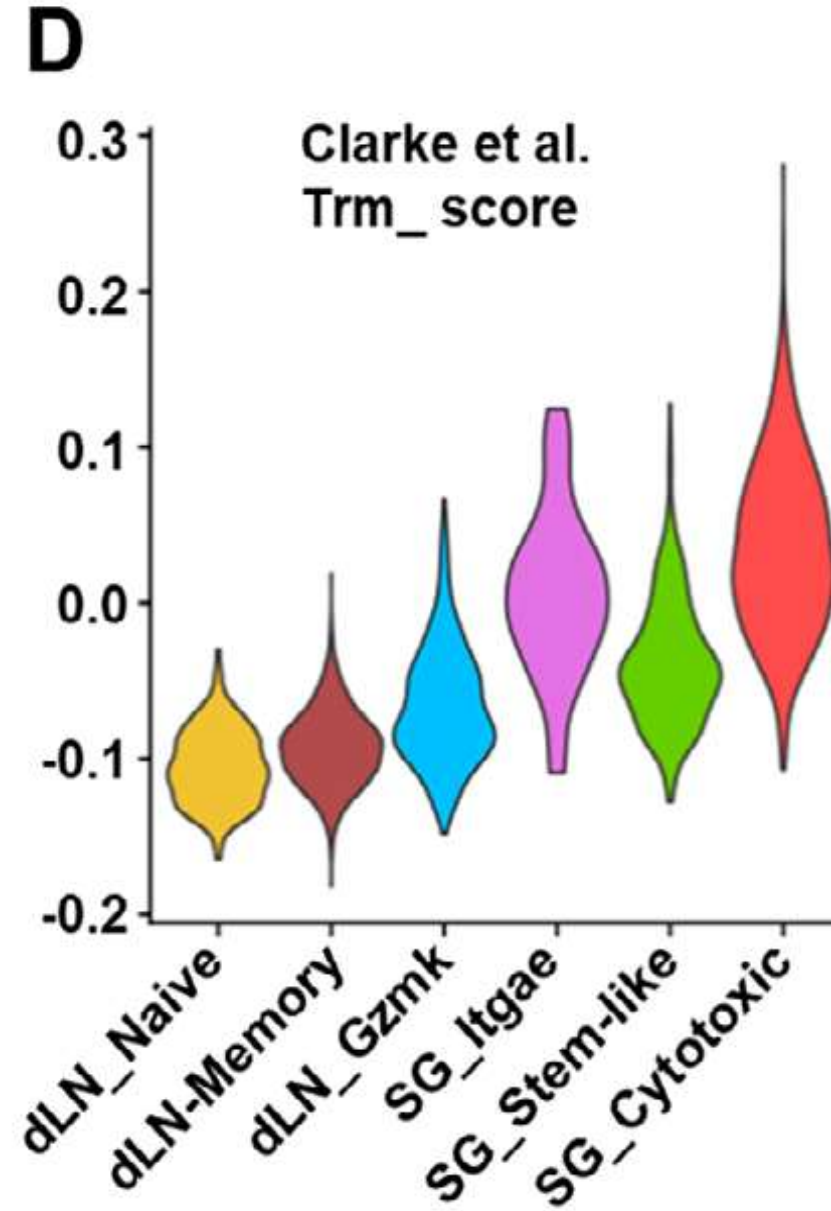
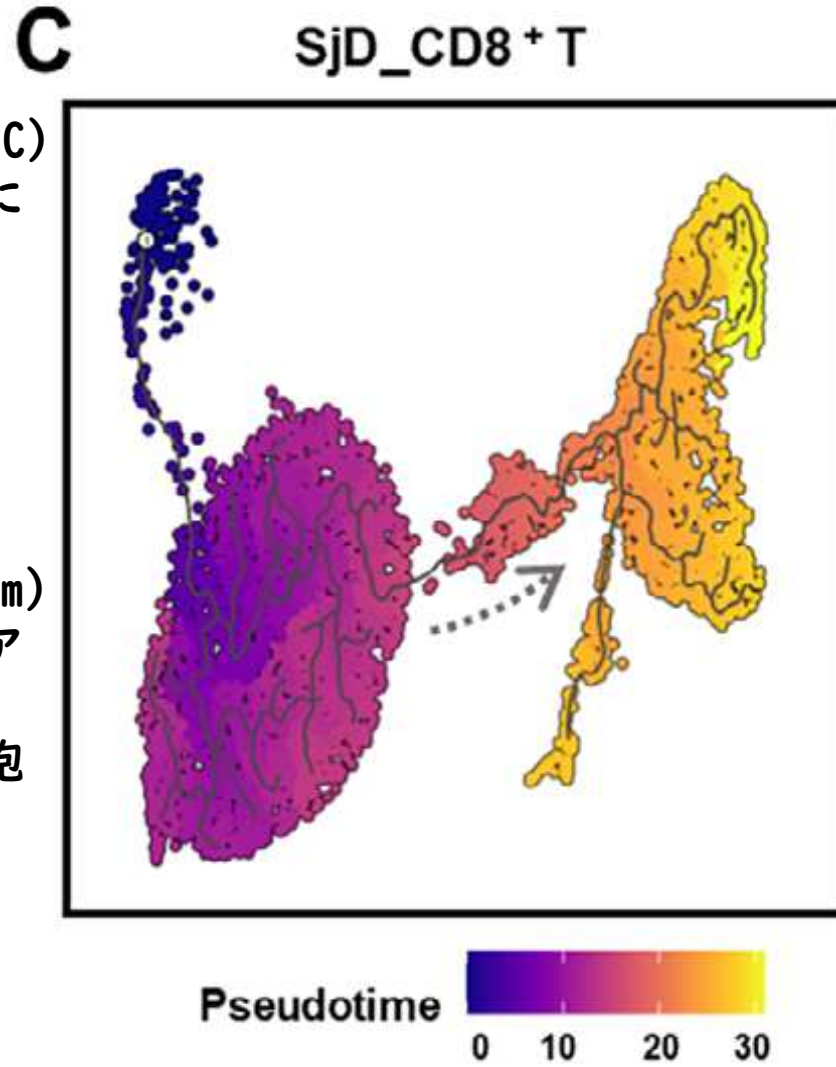


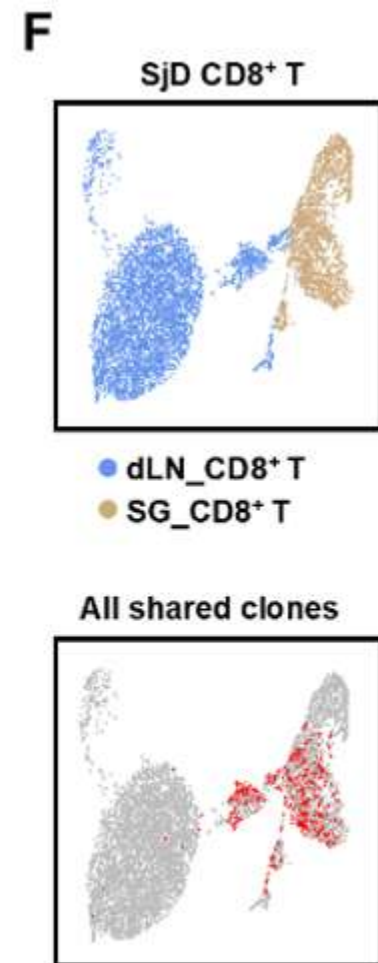
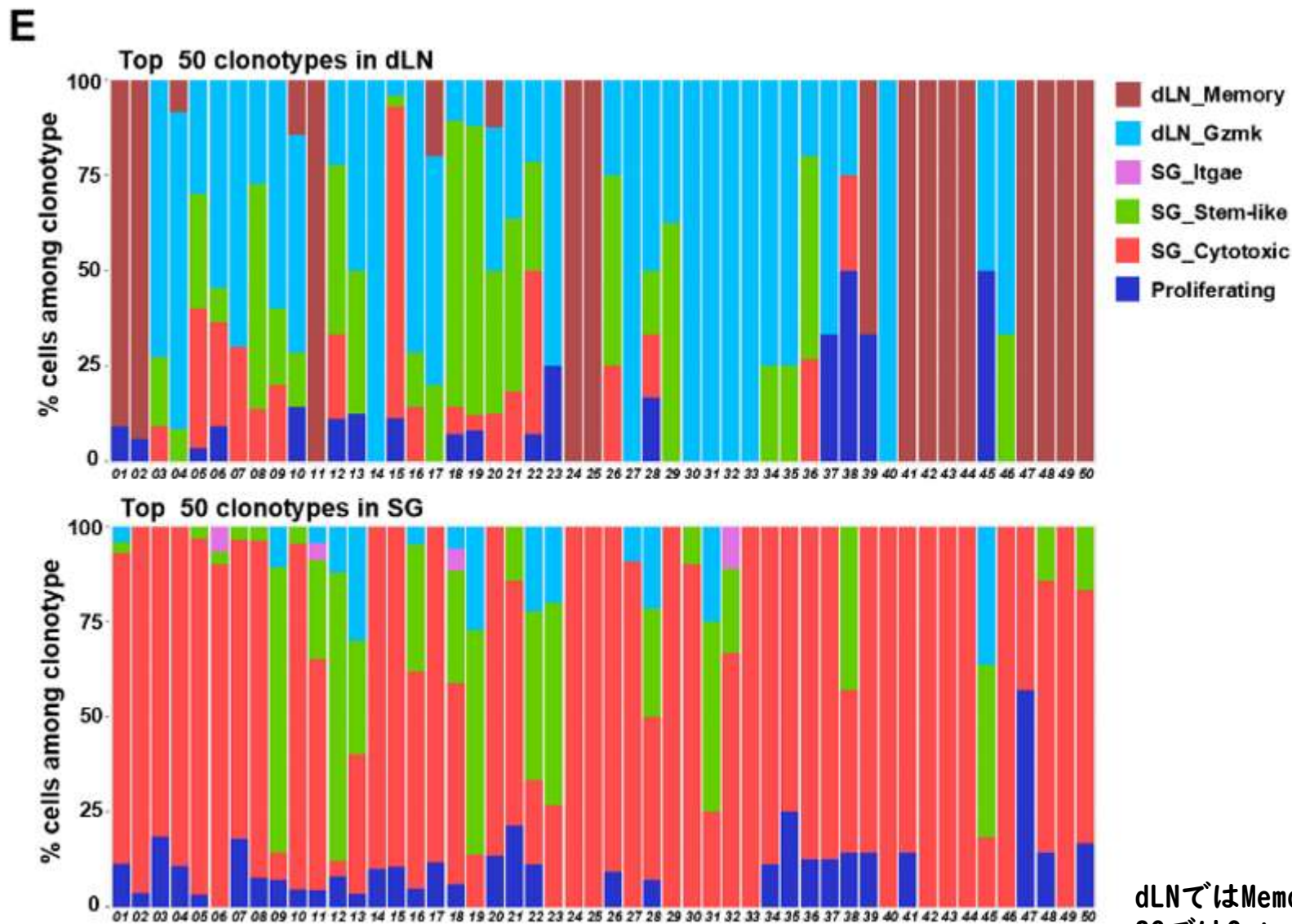
Figure S6EF

SjDモデルマウスのdraining LN (dLN)と唾液腺 (SG)のscRNA-Seq解析

dLNとSGで頻度top50
cloneのcluster分類

dLN

SG

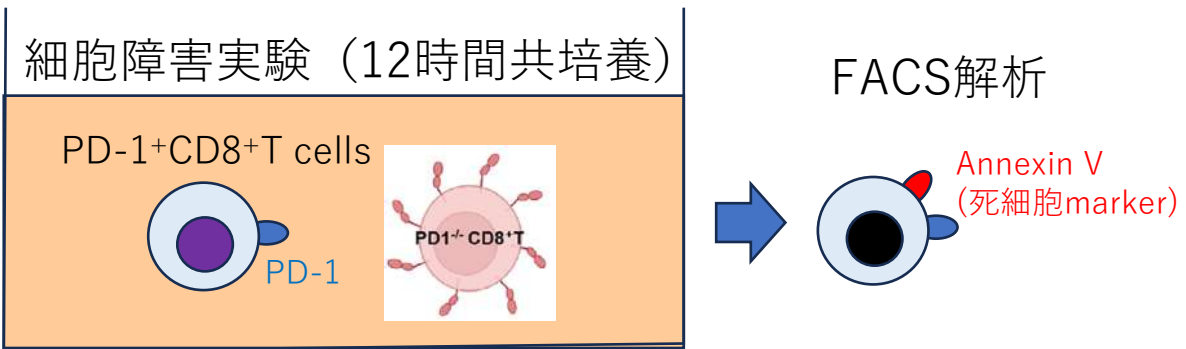
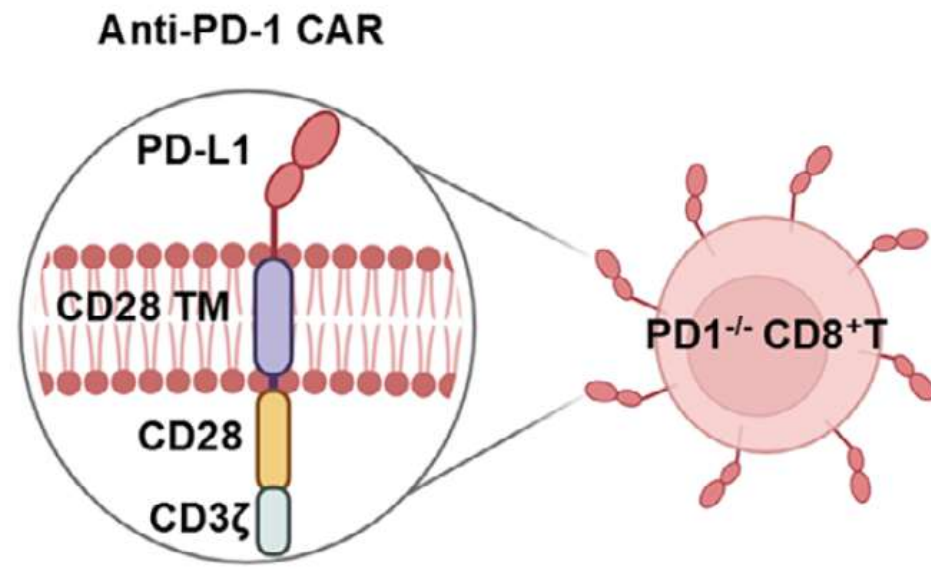


dLNではMemoryやGzmk clusterが多いが
SGではCytotoxic clusterが多い

Figure 4A,B

PD-1 CAR-T細胞の作成およびその障害能力 (in vitro)

A



B

Target: SG T細胞

Target: dLN T細胞

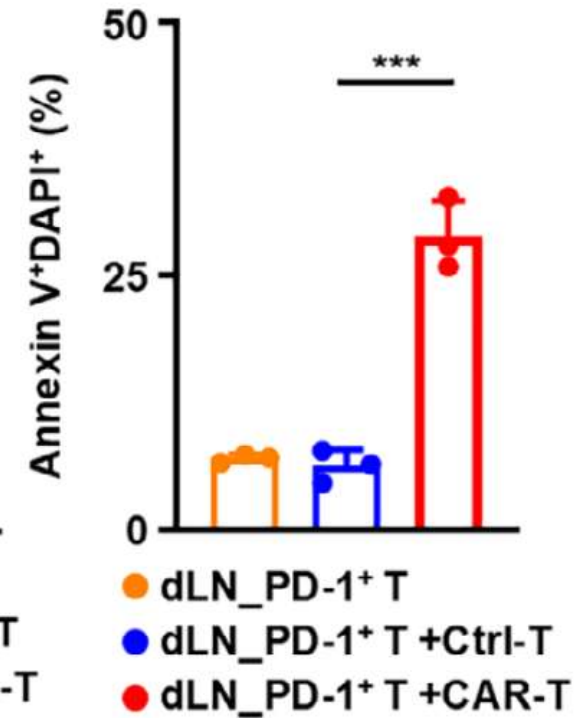
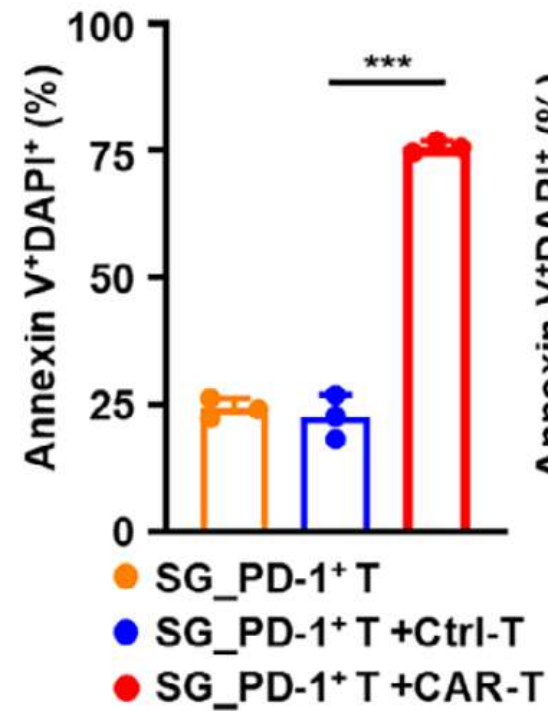
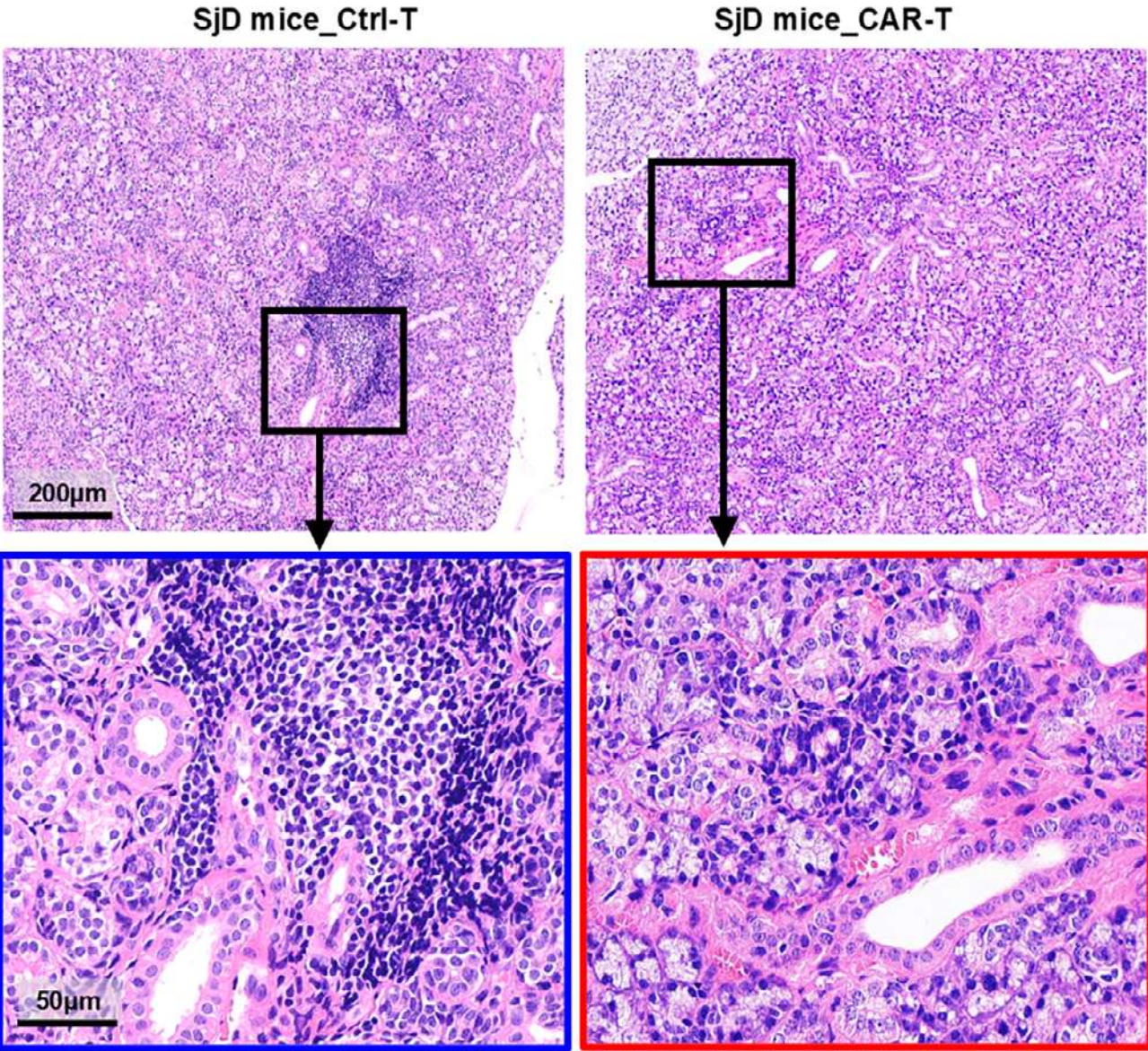


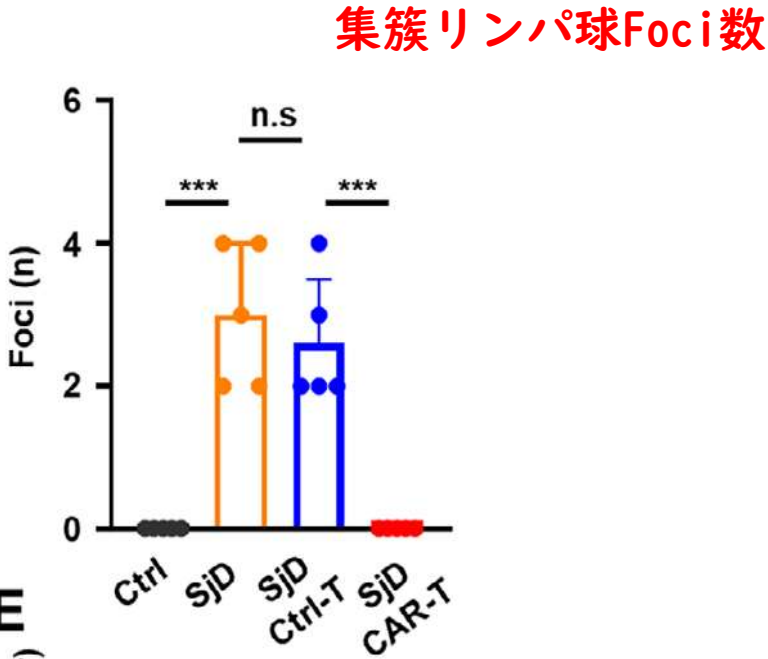
Figure 4 A,B

PD-1 CAR-T細胞によるSjDモデルマウスの治療効果

C



D



E

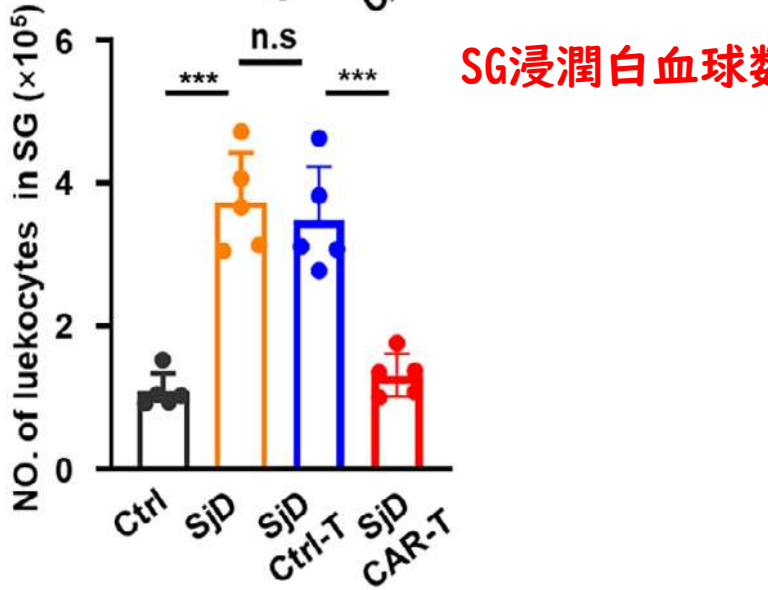
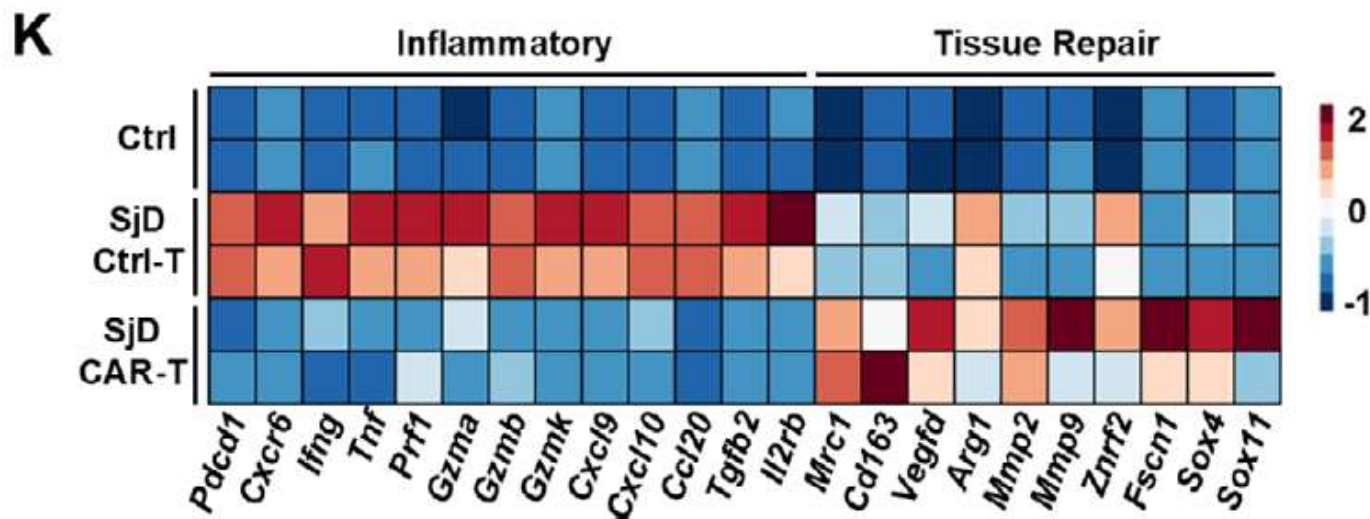
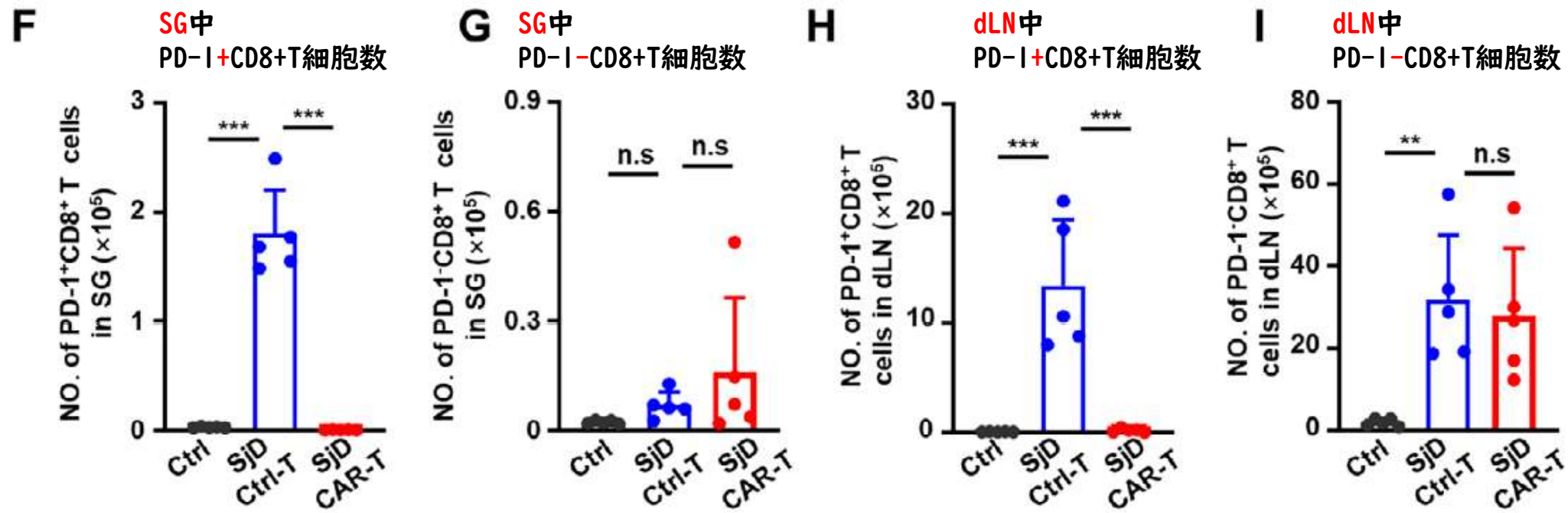


Figure 4 F-I, K

PD-1 CAR-T細胞によるSjDモデルマウスの治療効果



PD-1 CAR-Tを投与したSjDマウスSGでは炎症遺伝子が抑制され、Tissue Repair関連遺伝子が上昇している

Figure 7S G, L-N

PD-1 CAR-T細胞によるSjDモデルマウスの治療効果

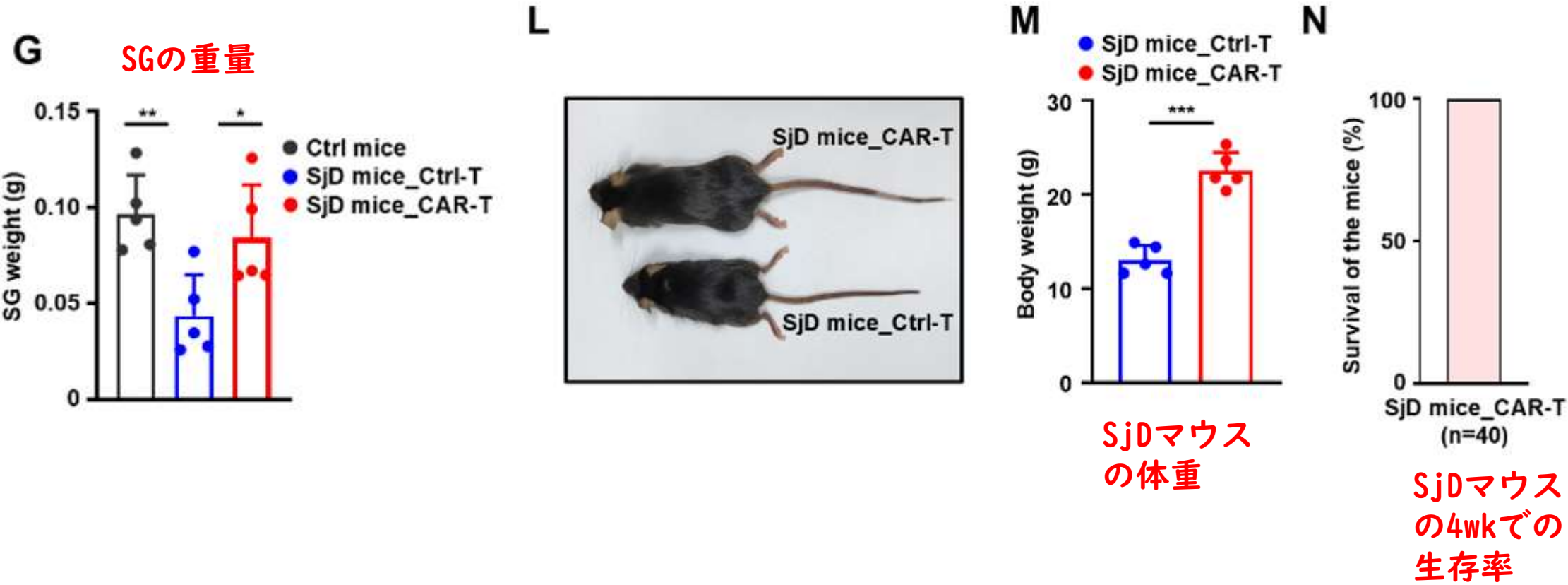
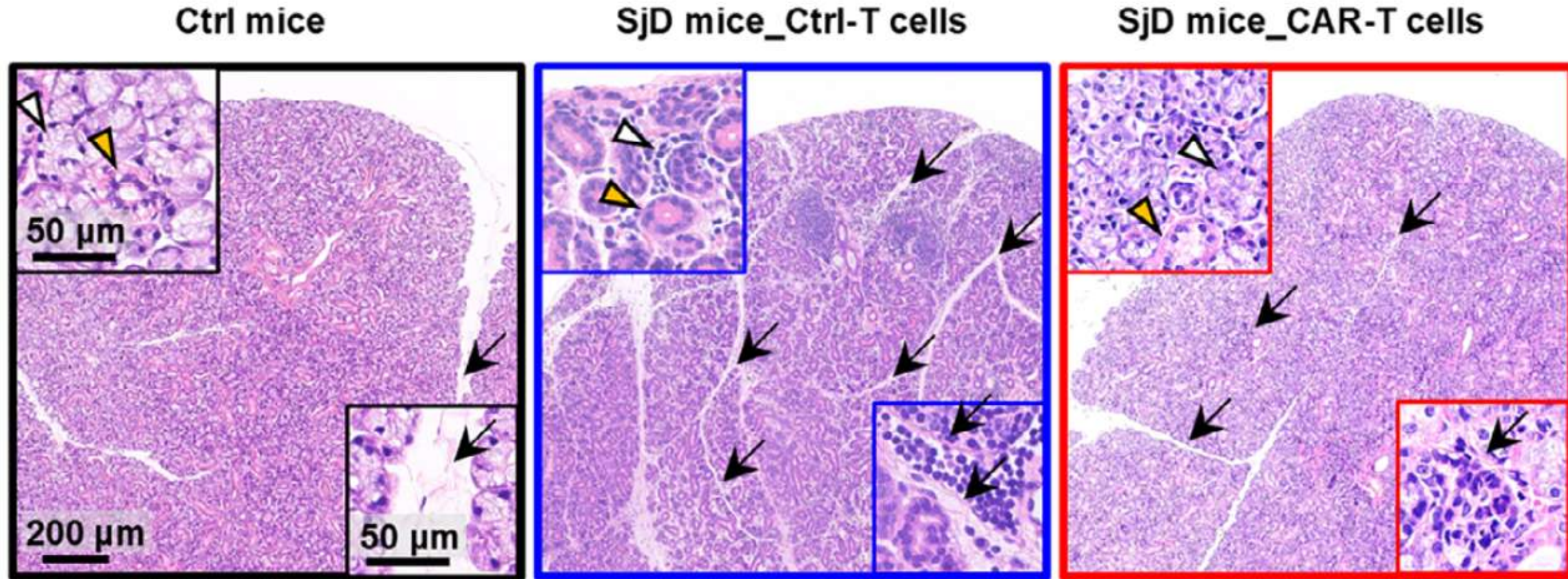


Figure 5A

PD-1 CAR-T細胞によるSjDモデルマウスの唾液腺組織に対する影響

A



白△： acinar (腺房) 組織

黄色△： ductal (腺管) 組織

矢印： interlobular connective tissue

Figure 5B-D

PD-1 CAR-T細胞によるSjDモデルマウスの唾液腺組織と機能に対する影響

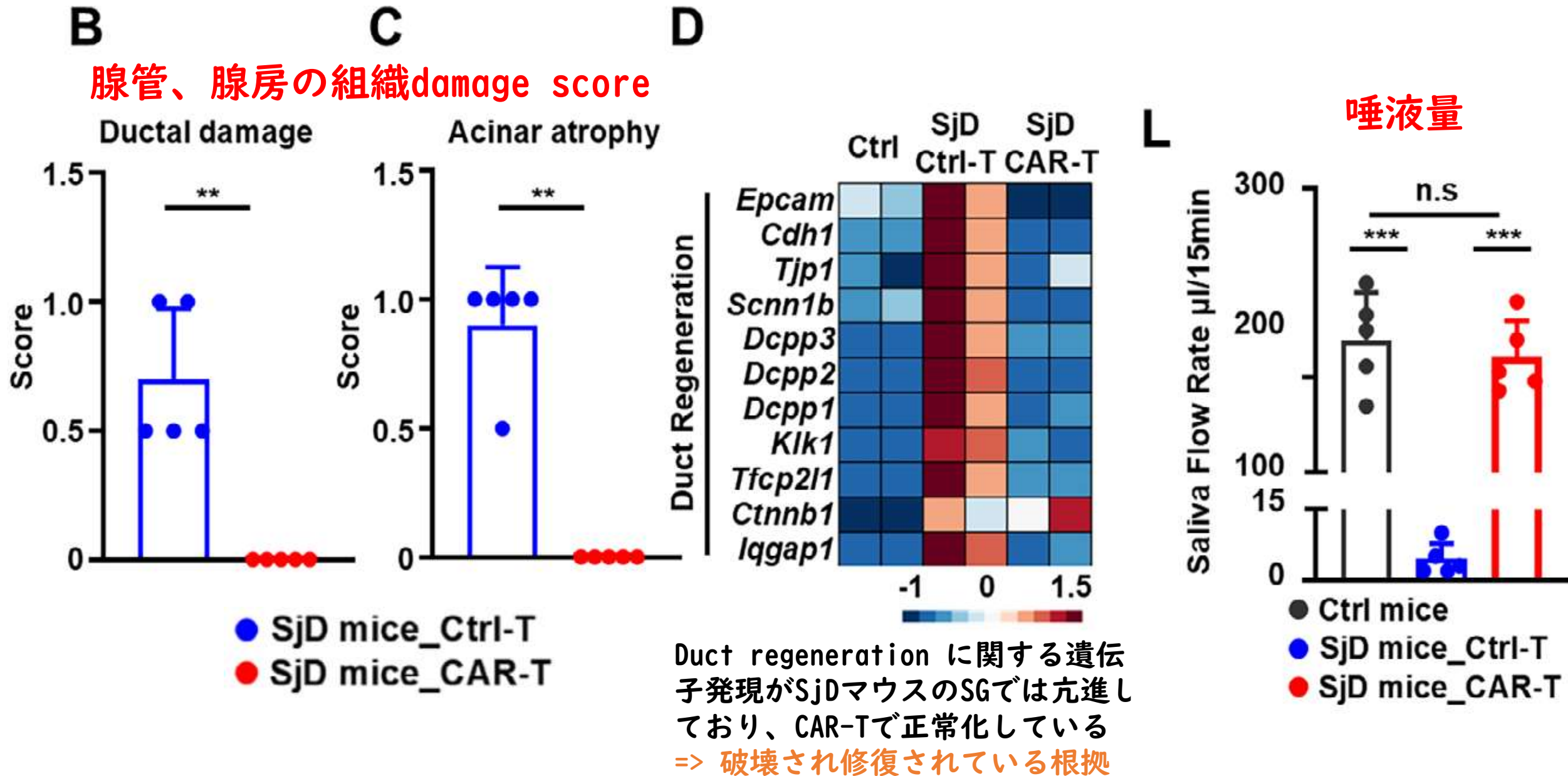


Figure S9 A-C, J, M-P

抗CD4抗体によるSjDモデルマウスに対する治療効果

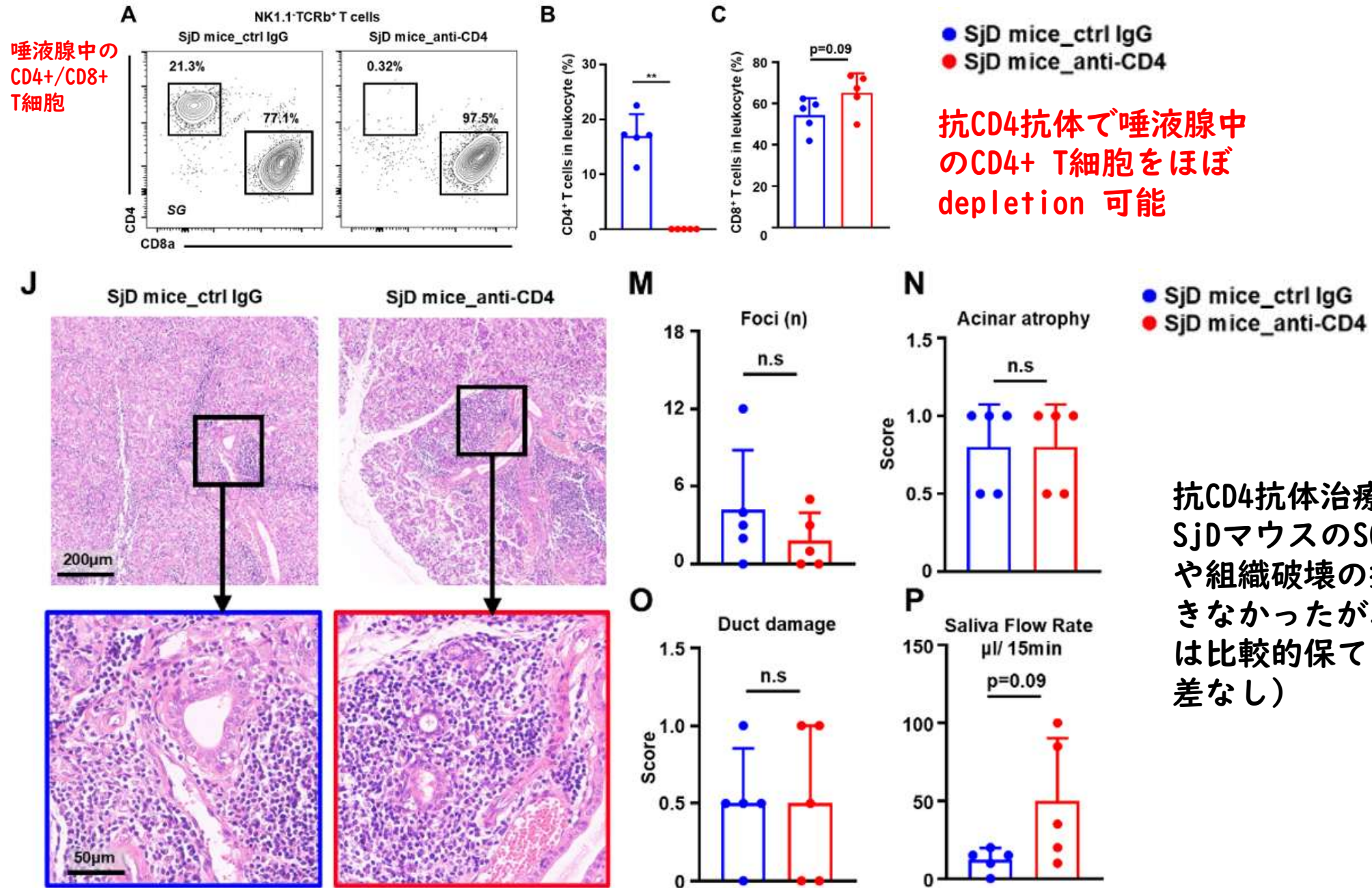
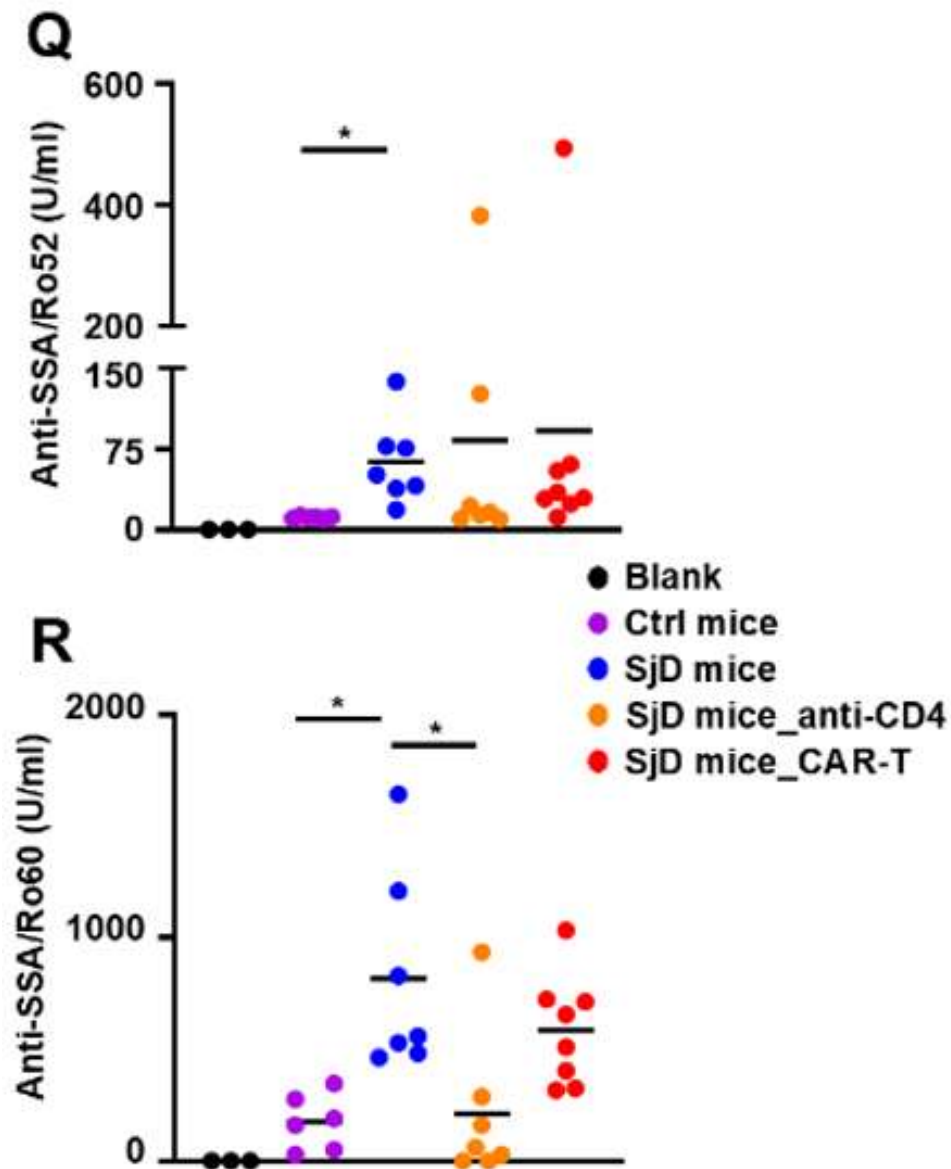


Figure S9 Q, R

抗CD4抗体およびPD-1 CAR-T治療による自己抗体への影響



抗CD4抗体治療では、
抗SS-A Ro52/Ro60抗体
の抗体価を低下させる
が、
PD-1 CAR-T治療では、
低下させない

Discussion (I)

- まとめ①SjD患者のGZMK+CD8+T細胞はHLA-DRとPD-1を共発現し、SjDの活動性マーカーと正の相関を示し、病原性が示唆される
②SjDの2つのモデルマウスで同細胞を同定し、PD-1 CAR-T細胞治療でdepletionすることによりSjD所見が改善する
- PD-1はexhausted markerとして報告されたが、最近はactivation markerと考えられている。MSモデルマウスのEAEやI型糖尿病モデルマウスのNODではPD-1 blockで悪化し、PD-1+細胞のdepletionで改善する
- dLNのGZMK+分画にSGのTrm分画と共通のcloneが認められ、SGのTrmのprecursorはdLNにいることを示唆。SjD末梢血の同細胞もSG内のpathogenic CD8+Tのprecursorだろう

Discussion (2)

- SjDモデルマウスでCD8 T細胞をdepleteするとSjDがよくなるが、感染症への懸念からPD-1 CAR-Tの方が安全であろう
- CD8+T細胞は直接SGの細胞障害にかかわり、CD4+T細胞は補助的役割を果たしている
- 今後は、感染症や悪性腫瘍への懸念から、長期の安全性をみる様々なマウス実験を優先的に行うべきであろう