

研究課題名

シェーグレン症候群モデルマウスの標的臓器におけるマクロファージの役割

1. 研究目的と成果内容（800字程度）

シェーグレン症候群（SS）は乾燥性角結膜炎、慢性唾液腺炎による乾燥症候群を主徴とする臓器特異的自己免疫疾患であるが、その病因の詳細は未だ不明な点が多い。近年、様々な疾患に自然免疫細胞が重要な役割を担っていることが明らかになり、なかでもマクロファージの重要性が指摘されている。マクロファージには2種類のサブセット（M1、M2）が存在しており、M1 マクロファージは炎症性サイトカインや活性酸素種を産生する Th1 型の免疫応答を誘導し、M2 マクロファージは組織修復、腫瘍増殖促進、免疫抑制機能を誘導するマクロファージである。これら機能的に異なるマクロファージの M1-M2 バランスが様々な病態形成に関与していると考えられている。そこで私達は、SS モデルマウスを用い、標的臓器におけるマクロファージの局在および M1-M2 バランスを解析するとともに、オンラインデータベースなどの ICT を活用し、マクロファージ関連遺伝子のパスウェイ解析を含めた網羅的解析を加えることによって SS 病態発症におけるマクロファージの役割を明らかにし、病因を解明することで SS の根本的な治療に寄与することを目的とし、研究を進めている。本疾患の病因を解明し、疾患特異的な診断・治療・予防へと結びつけ得るためには好適な動物モデルによる実験的アプローチが不可欠であることから、本研究では原発性 SS モデルマウスとして雌 NFS/sld マウスの胸腺を生後3日目に摘出したものを使用している。本モデルマウスに認められる自己免疫病変は、胸腺摘出後4週目から涙腺、唾液腺の導管周囲への単核球浸潤として発症し経時的に腺組織の破壊を伴って増強していく。その経時的な M1、M2 マクロファージの局在をフローサイトメトリー及び免疫染色法を用いて解析したところ、SS モデルマウスの唾液腺においてはコントロール群と比較して M1 マクロファージが優位であることが明らかとなり、SS の発症及び病状の進行に M1 マクロファージが重要であることが示唆された。

2. 自己評価

M1 及び M2 マクロファージを明確に分類することは非常に困難であるが、オンラインデータベースなどの ICT で得られた情報を活用し研究に生かすことで SS モデルマウスでは M1 マクロファージが優位に働いているという結果を得ることができたと考える。今後はモデルマウスにおけるマクロファージ関連遺伝子について DNA マイクロアレイ法を基盤とした GeneSpring や READ (RIKEN Expression Array Database) などの ICT 技術を活用することにより更なる病態解明に努めたい。

3. 学会発表

- ・臨床口腔病理学会 2014年8月27日(水)～29日(金) 新潟県新潟市
『Analysis of macrophages in the pathogenesis of Sjögren's syndrome using murine models』(ポスター)
Aya Ushio, Arakaki R, Kurosawa M, Kondo T, Kujiraoka S, Tsunematsu T, Yamada A, Kudo Y, and Ishimaru N.
- ・シェーグレン症候群学会 2014年9月11日(木)～12日(金) 長崎県長崎市
『シェーグレン症候群モデルマウスの標的臓器におけるマクロファージの役割』(口頭)
牛尾綾、新垣理恵子、黒澤実愛、近藤智之、鯨岡聡子、常松貴明、山田安希子、工藤保誠、石丸直澄
- ・日本免疫学会 2014年12月10日(水)～12日(金) 京都府京都市
『シェーグレン症候群モデルマウスにおけるマクロファージの役割』(ポスター)
牛尾綾、新垣理恵子、黒澤実愛、近藤智之、鯨岡聡子、常松貴明、山田安希子、工藤保誠、石丸直澄

4. 論文

Aromatase Controls Sjögren Syndrome-Like Lesions through Monocyte Chemotactic Protein-1 in Target Organ and Adipose Tissue-Associated Macrophages.
Iwasa A, Arakaki R, Honma N, Ushio A, Yamada A, Kondo T, Kurosawa E, Kujiraoka S, Tsunematsu T, Kudo Y, Tanaka E, Yoshimura N, Harada N, Hayashi Y, Ishimaru N.
Am J Pathol. 2015 Jan;185(1):151-61.