

研究課題名 シェーグレン症候群の病態形成におけるマクロファージの役割

1. 研究目的と成果内容

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炎症性サイトカインや活性酸素種を産生し、Th1 型の免疫応答を誘導する M1 マクロファージと、組織修復、腫瘍増殖促進、免疫抑制機能を誘導する M2 マクロファージの主に 2 種類のサブセットがある。これらの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。

本研究では、SS の病態形成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ている。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、SS 標的臓器である唾液腺におけるマクロファージの局在、フェノタイプおよび M1-M2 バランスを解析した。同時に炎症性サイトカインの発現を定量 PCR 法、ELISA にて解析し、SS 発症との関わりを検討した。

その結果、SS モデルマウス群ではコントロール群と比較して唾液腺への炎症細胞浸潤が認められ始める時期に一致して M1 マクロファージの割合の増加が確認され、また、マクロファージに関連する炎症性サイトカインの増加も認めた。さらに、モデルマウスから採取した T 細胞とマクロファージを共培養し産生されるサイトカイン量を測定することで相互に与える影響を確認したところ、T 細胞のみの培養群と比較して T 細胞とマクロファージの共培養群で CD4⁺T 細胞から産生される TNF- α や IFN- γ などの炎症性サイトカイン量の増加が認められ、マクロファージ存在下では炎症性 T 細胞がより活性化されることが示唆された。

2. 自己評価

本研究では SS モデルマウスの唾液腺におけるマクロファージの M1-M2 バランスがコントロール群と比較して M1 に傾くことから、そのバランスの破綻が SS 病態形成に寄与することを示すことができた。さらに、*in vitro* の実験ではマクロファージが CD4

^{+}T 細胞の機能を増強することも確認することができた。今後はモデルマウスの唾液腺のマクロファージのフェノタイプについて更に詳しく解析することで臓器特異的な病態形成に関わる因子を明らかにすると共に、 $CD4^{+}T$ 細胞とマクロファージの相互作用における他の炎症性サイトカインや抑制性のサイトカインについても検討していきたい。

3. 学会発表

(1) Analysis of macrophage in the pathogenesis of murine models for Sjögren's syndrome

第104回日本病理学会総会、名古屋、2015年4月（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、山本安希子、工藤保誠、石丸直澄

(2) 口腔癌細胞におけるペリオスチンのスプライシングバリエーションの発現とその意義

第104回日本病理学会総会、名古屋、2015年5月（ポスター）

鯨岡聡子、工藤保誠、常松貴明、近藤智之、牛尾綾、山田安希子、新垣理恵子、石丸直澄

(3) 染色体パッセンジャー複合体タンパク質Borealinのエピキチン分解とその癌化への関与

第104回日本病理学会総会、名古屋、2015年5月（ポスター）

常松貴明、工藤保誠、近藤智之、牛尾綾、鯨岡聡子、山田安希子、新垣理恵子、石丸直澄

(4) Chromosome Passenger Complex構成因子Borealinの細胞周期依存的なタンパク分解とその癌化への関与 第26回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会、札幌、2015年7月（ポスター）

常松貴明、工藤保誠、近藤智之、大塚邦紘、牛尾綾、鯨岡聡子、斎藤雅子、山田安希子、新垣理恵子、石丸直澄

(5) 顎骨中心性粘表皮癌細胞株の樹立とその性状

第61回日本病理学会秋期特別総会、東京、2015年11月（ポスター）

鯨岡聡子、工藤保誠、常松貴明、近藤智之、牛尾綾、大塚邦紘、山田安希子、新垣理恵子、石丸直澄

(6) Analysis of function of macrophage in murine models of Sjögren's syndrome

第44回日本免疫学会総会、北海道、2015年11月（ポスター）

新垣理恵子、牛尾綾、黒澤実愛、大塚邦紘、山本安希子、斎藤雅子、常松貴明、工藤保誠、石丸直澄

4. 論文

(1) Impaired Expansion of Regulatory T Cells in a Neonatal Thymectomy-Induced Autoimmune Mouse Model.

Am J Pathol Vol.185, Iss.11, pp.2886-2897, Nov 2015

Akiko Yamada, Aya Ushio, Rieko Arakaki, Takaaki Tsunematsu, Yasusei Kudo, Yoshio Hayashi, Naozumi Ishimaru

(2) Acceleration of tumor growth due to dysfunction in M1 macrophages and enhanced angiogenesis in an animal

model of autoimmune disease. *Lab invest* 2016 Apr; 96(4): 468-80, Jan 2016

Kondo T, Tsunematsu T, Yamada A, Arakaki R, Saito M, Otsuka K, Kujiraoka S, Ushio A, Kurosawa M, Kudo Y, Ishimaru N