

研究課題名

自己抗体産生機構を基盤としたシェーグレン症候群の新たな発症機序の解明

1. 研究目的と成果内容

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome ; SS) は、ドライマウスやドライアイを主症状とする自己免疫疾患で、病理組織像において、涙腺および唾液腺の導管周囲に活性化した CD4 陽性 T 細胞の集簇が認められる。また、SS の診断基準項目として、抗 SS-A 抗体や抗 SS-B 抗体といった自己抗体価の検出が厚生労働省に定められている。しかしながら、これらの自己抗体の産生機序や自己抗体が SS の病態発症に及ぼす影響については明らかにされていない。そこで、本研究では自己抗体を介した SS 発症のメカニズムを明らかにすることで、SS の新たな発症機序の解明および治療法の確立を目指した。

本研究では、原発性 SS (pSS) モデルとして、生後 3 日目に胸腺を摘出した雌 NFS/sld マウスを用いて解析を行った。近年、自己免疫疾患において、濾胞ヘルパー T 細胞 (follicular helper T cell; Tfh cell) が胚中心 (Germinal center; GC) 反応を介して、自己抗体産生に関与することが明らかとなってきたが、詳細は不明である。そこで、pSS モデルマウスの脾臓および頸部リンパ節における Tfh cell・Germinal center B cell (GC B cell) について解析した結果、コントロールマウスと比較して有意な細胞数の増加が認められ、さらに加齢に伴いこれらの細胞数が増加していた。一方で、ELISA にて血清中の抗 SS-A, SS-B, α -fodrin 抗体価を解析したところ、これらも加齢に伴っての上昇していることが示された。したがって、pSS モデルマウスにおいて、加齢に伴い胚中心反応が亢進していることが示唆された。

また、胚中心反応と SS の病態との関連を明らかにするため、抗 CD20 抗体の投与により pSS モデルから B 細胞を除去し、病態への影響を観察した。その結果、抗 CD20 抗体非投与群と比較して、唾液腺において導管周囲のリンパ球浸潤が抑えられ、病態が抑制されていることが示された。さらに、脾臓および頸部リンパ節における Tfh cell・GC B cell の細胞数が抗 CD20 抗体投与群で減少していた。このことから、胚中心反応が SS の病態に直接関わっていることが示唆された。

2. 自己評価

申請者は、本研究から SS の病態を胚中心反応が制御する可能性を示唆した。胚中心反応は自己抗体の産生に不可欠な機構であり、Tfh cell は重要な役割を担っている。しかしながら、自己免疫疾患発症における自己抗体や Tfh cell の役割は未だ明らかではない。今後は、自己抗体と SS 病態発症の関連を明らかにし、さらに Tfh cell の機能解析を行うことで、自己抗体産生機構を介した SS 病態発症の新たなメカニズムについて明らかにしていきたい。

3. 学会発表

【ポスター発表】

- 1) シェーグレン症候群モデルにおける濾胞ヘルパーT 細胞の網羅的機能解析
分子病理学研究会/神川/2016.7
Otsuka K, Saito M, Ushio A, Yamada A, Arakaki R, Kudo Y, Ishimaru N.
- 2) Analysis of follicular helper T cells in a mouse model for Sjögren's syndrome.
International Congress of Immunology/Melbourne/2016.8
Otsuka K, Saito M, Ushio A, Tsunematsu T, Kudo Y, Arakaki R, Ishimaru N.
- 3) シェーグレン症候群モデルにおける濾胞ヘルパーT 細胞の機能解析
日本免疫学会学術集会/沖縄/2016.12
Otsuka K, Saito M, Ushio A, Yamada A, Arakaki R, Kudo Y, Ishimaru N.

【口頭発表】

- 1) シェーグレン症候群モデルにおける濾胞ヘルパーT 細胞の機能解析
日本シェーグレン症候群学会学術集会/東京/2016. 9
Otsuka K, Saito M, Ushio A, Yamada A, Arakaki R, Kudo Y, Ishimaru N.

4. 論文

※発表題目、発表誌名、巻、号、頁、年月、共著名、発表者には下線。

- ① Unique Phenotypes and Functions of Follicular Helper T Cell and Regulatory T Cell in Sjögren's Syndrome.
Curr Rheumatol Rev. Volume 13, 3 Issues 2017 Jan 25.
Saito M, **Otsuka K**, Ushio A, Yamada A, Arakaki R, Kudo Y, Ishimaru N1.