

大学院口腔科学教育部研究奨励賞研究成果報告書

口腔科学教育部口腔科学専攻 2年

口腔分子病態学分野 佐藤 真美

研究課題名 シェーグレン症候群モデルマウスにおける肺病変の解析

1. 研究目的と成果内容

シェーグレン症候群 (SS) は唾液腺、涙腺といった外分泌腺の乾燥症状を特徴とする自己免疫疾患である。病変が外分泌腺に限局する腺型が約 70%、病変が外分泌腺だけではなく全身の臓器に及ぶ腺外型が約 25%存在するとされている。腺外型の病態発生機序は腺型に比較して、より明らかになっていないことから、SS の腺外病変の一つである間質性肺炎に注目し、その発症メカニズムを解明することを目的とした。

実験には、生後 3 日目に胸腺摘出を行った NFS マウスを SS モデルマウスとして使用した。本モデルマウスは、舌下腺に分化異常を有しており、胸腺摘出術を行うことでヒト SS に類似する病態が引き起こされる。これまでの先行研究により、本モデルマウスでは自己抗体の産生や、唾液腺における CD4 陽性 T 細胞を主体とする炎症細胞浸潤が確認されている。肺においては、血管や気管支周囲の間質に炎症細胞浸潤が認められ、免疫染色を実施すると B 細胞が主体であった。唾液腺と肺の病変が異なることに着目し、浸潤する炎症細胞の遺伝子について DNA マイクロアレイを実施したところ、B 細胞に関連する遺伝子である TWE-PRIL の発現が肺において高く認められた。TWE-PRIL とは TWEAK と APRIL の融合タンパク質であり、関連遺伝子として APRIL と約 33%の相同性がある BAFF も上げることができる。APRIL や BAFF は B 細胞の増殖や活性化に関連し、主として骨髄系細胞に発現すると報告されている。フローサイトメトリー解析の結果、本モデルマウスでは肺間質に存在するマクロファージや樹状細胞に比較して、肺実質に存在する肺胞マクロファージが APRIL や BAFF を強く発現していた。また、免疫染色においてモデルマウスでは肺胞マクロファージが炎症巣周囲に集簇する像を確認した。以上から、肺胞マクロファージを介した B 細胞の活性化機構が肺病変に寄与している可能性が考えられる。

2. 自己評価

研究仮説に沿う結果が得られず、計画通りに実験を進めることが困難だった。今後はひとつの事柄にとらわれず、幅広い実験手法で研究を進めたいと考える。

3. 学会発表

①シェーグレン症候群の標的臓器における IL-33 の役割、第 109 回日本病理学会総会、福岡県福岡市、2020 年 4 月 16 日～18 日、佐藤真美、牛尾綾、常松貴明、新垣理恵子、工藤保誠、石丸直澄、ポスター発表

②シェーグレン症候群モデルマウスにおける肺病変の解析、第 62 回歯科基礎医学会学術大会、WEB 開催、2020 年 9 月 11 日～10 月 9 日、佐藤真美、牛尾綾、新垣理恵子、常松貴明、工藤保誠、石丸直澄、ポスター発表

③シェーグレン症候群モデルマウスにおける腺外病変の発症機序、第 57 回四国歯学会例会、徳島県徳島市、2021 年 3 月 25 日、佐藤真美、牛尾綾、新垣理恵子、俵宏彰、常松貴明、石丸直澄、ポスター発表

4. 論文

Formation of Autoimmune Lesions Is Independent of Antibiotic Treatment in NOD Mice, *Int. J. Mol. Sci.* 22, 6, 3239, March 2021, Sato M., Arakaki R., Tawara H., Tsunematsu T., Ishimaru N.