



東北大学

2013年2月28日

東北大学大学院生命科学研究科

組織特異的自己免疫疾患の病因解明
(上皮細胞の過剰な細胞死によってシェーグレン症候群が誘導される。)

<概要>

東北大学大学院生命科学研究科の牟田達史教授らのグループは、同大学医学研究科、理化学研究所、大阪大学のグループと共同で、転写制御因子 $\text{I}\kappa\text{B}-\zeta$ 遺伝子を欠損したマウスが、ヒトの自己免疫疾患の一種であるシェーグレン症候群様の慢性炎症を自然発症すること、この慢性炎症の原因が涙腺上皮細胞で起きる過剰な細胞死によることを明らかにし、さらにこの慢性炎症が、細胞死を阻害する薬剤で治療可能なことを示しました。

これらの結果は、シェーグレン症候群などの組織特異的自己免疫疾患の発症機序の解明とその治療へ向けた取り組みに新たな視点をもたらす画期的な研究成果と注目され、米国科学誌「Immunity」の2013年2月28日発行のオンライン版で発表されました。

シェーグレン症候群は、目の乾燥（ドライアイ）・口の乾燥（ドライマウス）を主訴とする自己免疫疾患の一種です。その原因には不明な点が多く、国が指定する難病（特定疾患）の一つで、潜在的な患者数は、我が国で数十万人にのぼると推定されています。

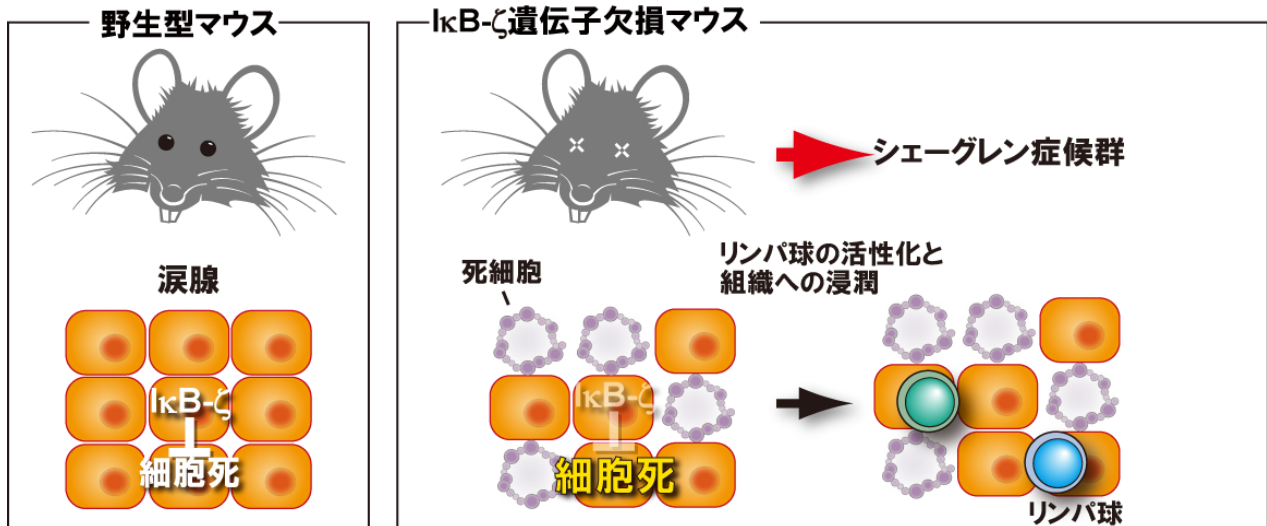
牟田教授らは、細菌感染刺激に伴って発現誘導される遺伝子 $\text{I}\kappa\text{B}-\zeta$ (I カップ B-ゼータ) を発見し、その機能解析を進めてきました。これまでに、 $\text{I}\kappa\text{B}-\zeta$ は病原体感染応答における一群の炎症関連遺伝子の発現に必須の転写制御因子として機能することを明らかにしていましたが、この遺伝子を欠損するマウスは、特定の病原体のいない環境下で、目の周囲に

慢性炎症を自然発症することがわかっていました。今回、牟田教授の研究グループの大学院生の大熊敦史さんらは、このマウスで発症する慢性炎症の発症機序に取り組み、このマウスでは、涙腺にリンパ球の浸潤を伴う炎症があり、涙の分泌量が低下していること、血清中には自己抗体が存在することを明らかにしました。自己抗体の中でも特に、シェーグレン症候群の鑑別診断に用いられる抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体価が上昇していることが明らかとなり、このマウスの症状は、ヒトのシェーグレン症候群に酷似していることが判明しました。

この慢性炎症を引き起こす細胞種を特定すべく、細胞移植実験や遺伝子欠損マウスを用いた解析を行ったところ、この炎症の発症には、免疫応答に重要なリンパ球の存在が必須であることがわかりましたが、正常マウスのリンパ球を移植した **IκB-ζ** 遺伝子欠損マウスでも炎症が観察され、リンパ球以外の別の細胞種の異常が原因と考えられました。各種の細胞で特異的に **IκB-ζ** 遺伝子を欠損するマウスを作製して解析を進めたところ、上皮細胞においてのみ **IκB-ζ** 遺伝子が欠損するマウスで炎症が発症することが判明しました。マウスの涙腺について注意深く調べたところ、**IκB-ζ** 遺伝子を欠損するマウスの涙腺ではアポトーシスと呼ばれる細胞死が過剰に誘導されていること、この細胞死は炎症とは無関係に誘導されることがわかりました。さらに、この過剰な細胞死が炎症の原因であるのか検討するため、アポトーシスを抑制する薬剤を **IκB-ζ** 遺伝子欠損マウスの目に投与したところ、炎症が抑えられ、涙の分泌量も回復することが明らかになりました。つまり、涙腺上皮細胞では、**IκB-ζ** がアポトーシスを抑制するはたらきをもっており、この遺伝子が欠損するとアポトーシスが過剰に誘導されること、この過剰なアポトーシスによって、自己反応性の異常なリンパ球が産生され、局所的な炎症が誘導されることが明らかになりました。

本研究成果は、今なお、多くの患者さんがドライアイ、ドライマウスに苦しむシェーグレン症候群の発症機序の理解とその治療に大きく貢献すると考えられます。

本研究は、文部科学省「科研費」新学術領域研究「自然炎症」と日本学術振興会「科研費」の支援によって行われました。



< 発表論文 >

論文名 : Enhanced Apoptosis by Disruption of the STAT3-IkB- ζ Signaling Pathway in Epithelial Cells Induces Sjögren's Syndrome-like Autoimmune Disease

(上皮細胞における STAT3-IkB- ζ のシグナル伝達経路の破綻による亢進したアポトーシスは、シェーグレン症候群様の自己免疫疾患を誘導する)

著者名 : Atsushi Okuma, Katsuaki Hoshino, Tomoyuki Ohba, Sawako Fukushi, Setsuya Aiba, Shizuo Akira, Masao Ono, Tsuneyasu Kaisho, and Tatsushi Muta

発表雑誌名 : Immunity 38 巻 号 (2013 年)

(お問い合わせ先)
 東北大学大学院生命科学研究科
 担当 : 牟田 達史 (むた たつし)
 電話番号 : 022-795-6709
 E-メール : tmuta@biology.tohoku.ac.jp