

研究題目 老齢マウスを用いたシェーグレン症候群および加齢に伴う口腔乾燥症の病態解明と治療法の開発

研究組織

研究代表者：四釜洋介（国立長寿医療研究センター）

共同研究者：石丸直澄（徳島大学先端酵素学研究所）

【1】研究の概要

[1-1]本研究の目的・概要

シェーグレン症候群（SS）はドライマウスやドライアイ等を主症状とする自己免疫疾患であり、遺伝的要因、免疫異常、更に女性ホルモンがその要因として考えられるが、その発症メカニズムは不明な点が多い。申請者はこれまで顎顔面領域疾患と糖脂質代謝異常の関連性に関する論文を発表してきた。近年、様々な代謝性疾患、慢性炎症性疾患の発症や病態に、加齢に伴う免疫系の制御異常が深く関与する事が明らかになってきており、この免疫老化に関与する細胞として、末梢で増加する老化関連 T(SA-T)細胞が、加齢関連疾患発症に重要な役割を担っている事が明らかになっている。SSの病態を理解し、その治療、および予防法を確立するためには、唾液腺組織の加齢変化、免疫老化、およびエストロゲン(E2)の関連性を複合的に考慮する必要がある。

[1-2]研究の方法・経過

本研究では、SSモデルマウス、老齢(約24ヵ月齢)マウス、およびE2欠乏モデル(OVX)マウスを用い、SSにおけるSA-T細胞の役割、およびSA-T細胞とE2欠乏の関連性をFlow cytometry法やwestern blotting法、およびreal-time PCR法等の分子生物学的手法を用い解析する、

【2】研究成果

[2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

① 加齢に伴いマウス唾液腺および涙腺にSA-T細胞が集積し、特にメスマウスでその集積

が顕著であった。

② 上皮細胞マーカー(EpCAM)に対する抗体を結合した磁気ビーズを用い、唾液腺から上皮細胞を単離し、その遺伝子発現をDNAマイクロアレイ法およびreal-time PCR法で解析した結果、B細胞やSA-T細胞を集積させるケモカインとして知られているCXCL13発現が、若齢マウスと比較し、老齢マウスで上昇していた。

③ SA-T細胞は炎症性タンパクとして知られているオステオポンチンを分泌する事が知られているが、*in vitro*において、唾液腺上皮初代培養細胞をオステオポンチンで刺激すると、炎症性サイトカインの転写因子として知られているNF- κ Bが活性化された。

④ SSモデルマウス(Kurosawa M *et al.* Arthritis Rheumatol 2017)を用いた解析からも、唾液腺および脾臓でのSA-T細胞集積を確認した。

[2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

唾液腺におけるSA-T細胞の集積メカニズムを明らかにすることで、加齢および自己免疫疾患に起因するドライマウス治療法開発の基盤的エビデンス構築が期待できる。

【3】主な発表論文等

[3-1]論文発表

Shikama Y, Kurosawa M, Furukawa M, Ishimaru N, Matsushita K. Involvement of adiponectin in age-related increases in tear production in mice. Aging (Albany NY). 2019 Oct 8;11(19):8329-8346.

[3-2]学会発表

四釜洋介、黒澤実愛、古川匡恵、松下健二 エストロゲンの欠乏は唾液腺上皮細胞に CXCL13 産生を誘導し、老化関連 T 細胞集積を促進する
第 42 回日本基礎老化学会大会 2019 年 6 月 7 日
仙台

Kurosawa Mie, Furukawa Masae, Matsushita Kenji, Shikama Yosuke. Senescence-associated T-lymphocytes accumulate in the submandibular glands of aged mice. 97th International Association for Dental Research General Session. Vancouver, BC, Canada. June 20 2019.

[3-3]成果資料等

なし

【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

ヒト小唾液腺サンプルを用いた解析を予定しており、石丸先生に病理標本を提供していただく予定である。