

# 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るが、その発症メカニズムは不明な点が多い。また、加齢に伴う（自己免疫疾患が原因ではない）唾液分泌障害も口腔乾燥症の原因となり、唾液腺におけるリンパ球浸潤による組織破壊がその病態基盤として存在する。この病理学的所見は SS に起因する唾液分泌障害と共通している。近年、加齢関連疾患には **Inflammaging** という感染を伴わない慢性炎症が関与する事が明らかになってきた。本研究課題は、加齢及び自己免疫疾患に起因する唾液分泌障害の病態形成に対する、唾液腺実質細胞の老化及び免疫老化の関与を明らかにする事を目的とする。

### [1-2]研究の方法・経過

本研究では、SS モデルマウス及び老齢（約 24 ヶ月齢）マウスを用い、唾液腺における老化関連 T（SA-T）細胞の集積、その集積に対する唾液腺上皮細胞の役割を flow cytometry 法、real-time PCR 法、免疫組織化学染色法等を用い解析した。

## 【2】研究成果

### [2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

本研究により、下記点を明らかにした。

- ①老齢マウス唾液腺には SA-T 細胞も含む獲得免疫系の細胞が集積しており、特にメスマウスにおいてその集積が顕著である事
- ②老齢マウス唾液腺の上皮細胞において、ケモカインの 1 つである CXCL13 発現が上昇しており、その受容体である CXCR5 は SA-T 細胞に

発現している事

③SS モデルマウス唾液腺においても SA-T 細胞が集積している事

④SS モデルマウス唾液腺上皮細胞では、老化マーカーの一つである senescence-associated beta-galactosidase (SA-β-gal) 発現が上昇している事

⑤この SS モデルマウスの標的組織上皮細胞において、ケモカインの一つである CXCL12 発現が上昇している事を報告している (Kurosawa et al. *Arthritis Rheumatol* 2017) が、SA-T 細胞にはこの受容体である CXCR4 が発現している事以上解析結果から、加齢および自己免疫疾患に関連した唾液分泌障害に、唾液腺上皮の細胞老化や免疫老化が関与している可能性が示唆された。

### [2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

本研究により、慢性炎症を伴う自己免疫疾患は「老化が加速した状態」という作業仮説を裏付けるエビデンス構築ができれば、唾液分泌障害に対する臨床応用のみならず、治療法が確立されていない自己免疫疾患に対しても、老化細胞をターゲットとした治療法開発の研究基盤を提示できる。

## 【3】主な発表論文等

### [3-1]論文発表

Kurosawa M, Shikama Y, Furukawa M, Arakaki R, Ishimaru N, Matsushita K. Chemokines Up-Regulated in Epithelial Cells Control Senescence-Associated T Cell Accumulation in Salivary Glands of Aged and Sjögren's Syndrome Model Mice. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 25;22(5):2302.

[3-2]学会発表

四釜洋介、黒澤実愛、古川匡恵、松下健二  
老齡マウスにおけるアディポネクチンと涙液  
分泌の関連性 第 43 回日本基礎老化学会大会  
2020 年 5 月 誌上開催

黒澤実愛、古川匡恵、松下健二、四釜洋介  
老化関連 T 細胞および唾液腺上皮の細胞老化が  
口腔乾燥症の病態形成に関与する可能性。  
第 62 回歯科基礎医学会学術大会, 2020 年 9 月  
11 日～10 月 9 日, Web 開催

[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

これらマウスにおいて、老化細胞を除去する  
事により唾液分泌障害が改善されるのか、また  
ヒトにおいても同様の病態が存在するのか、検  
討する必要があると考えられる。