

### 生物系

# シェーグレン症候群の性差と臓器特異性を決定する仕組みを解明

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 准教授 **石丸直澄**



#### 研究の背景

私たちの身体には自己・非自己を正確に判断する精密な免疫システムが備えられています。免疫細胞の異常によって、自分自身の臓器を標的にしてしまう病気が自己免疫疾患です。代表的な自己免疫疾患であるシェーグレン症候群は閉経期以降の女性に発症することが知られているので、女性ホルモンが免疫システムを狂わせてしまっているものと考えられてきましたが、なぜ特定の臓器が自己の免疫反応の標的になるのかについて明らかにされていませんでした。

#### 研究の成果

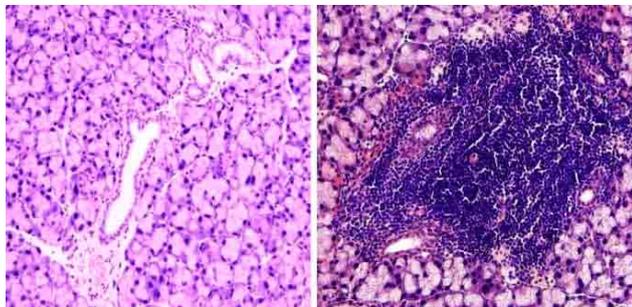
ドライアイ、ドライマウスを特徴とするシェーグレン症候群の標的臓器である唾液腺・涙腺において、女性ホルモンの低下によって発現される遺伝子として細胞周期関連分子であるRetinoblastoma-associated protein 48 (RbAp48)を同定したことが、この研究の足がかりとなりました。

RbAp48遺伝子を唾液腺・涙腺のみに高発現するトランスジェニックマウスを作成すると、若齢期では唾液腺、涙腺細胞の細胞死が誘導され、その後、加齢的に涙腺・唾液腺のみに自己免疫性炎症病変が観察されました(図1)。その病気はRbAp48の高発現により唾液腺、涙腺細胞において、本来免疫細胞に発現すべきIFN- $\gamma$ 、IL-18といった液性因子が作られることに加え、Major histocompatibility complex (MHC) class IIが高発現されることを明らかにしました。さらに、その所見は実際のシェーグレン症候群患者の組織標本においても観察されました(図2)。

#### 今後の展望

免疫異常をきたす性ホルモンに関連した分子を同定することにより、自己免疫疾患の診断法や新たな治療法の開発につながるものと期待されます。今後のさらなる探索により、自己免疫疾患発症における性差の分子メカニズムの全容解明を目指します。

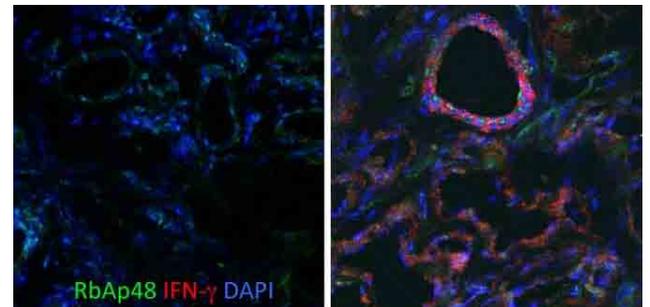
図1  
涙腺組織における自己免疫性病変を示す



対照マウス

RbAp48  
トランスジェニックマウス

図2  
患者の小唾液腺組織におけるRbAp48及びIFN- $\gamma$ の発現を示す



対照

シェーグレン症候群患者

#### 関連する 科研費

- 平成17-19年度 若手研究 (A) 「自己免疫疾患におけるNF- $\kappa$ Bを介したT細胞活性化機構の解析」  
平成17-20年度 基盤研究 (S) 「シェーグレン症候群発症の分子基盤の解明と新たな診断・治療法の創出」  
(研究分担者) 研究代表者: 林 良夫 (徳島大学)  
平成19-20年度 基盤研究 (B) 「自己免疫疾患発症における性ホルモンの影響」  
(研究分担者) 研究代表者: 新垣 理恵子 (徳島大学)