

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ① 課・論	第605号	氏名	野口 香緒里
審査委員会委員	主査氏名	齋木正志	① 印
	副査氏名	北野敬明	② 印
	副査氏名	何波英克	③ 印
論文題目 Autoimmune sialadenitis is associated with the upregulation of chemokine/chemokine receptor pairs in T cell-specific TRAF6-deficient mice (T細胞特異的 TRAF6 欠損マウスの自己免疫性唾液腺炎はケモカイン/ケモカイン受容体の上昇と関連する)			
論文掲載雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications			
論文要旨 シェーグレン症候群などの自己免疫性唾液腺炎の主症状は唾液流量の低下で、患者の QOL を低下させるが有効な治療法はない。主に顎下腺や耳下腺に炎症がおこるが舌下腺ではあまりおこらない。このような部位特異性が生じるメカニズムの詳細は不明である。一方、TRAF6 は病原体感知後の TLR などの下流でシグナルを伝達する分子であるが、近年 T 細胞特異的に TRAF6 を欠損するマウス (TRAF6 Δ T マウス) が多臓器炎症を自然発症することが報告され、著者らはこの TRAF6 Δ T マウスを用いて、唾液腺炎の発症部位および発症機序と病態の解明を目的として本研究を行った。 TRAF6 Δ T マウスにおける①各唾液腺組織の HE 染色による炎症の評価、②唾液流量の測定、③唾液腺への浸潤細胞の FACS 解析および免疫染色法による同定、④唾液腺における各種サイトカイン、ケモカイン/ケモカイン受容体発現のリアルタイム PCR 法による測定、を行い対照群と比較検討した。 その結果、①TRAF6 Δ T マウス顎下腺には野生型マウスと比較し多くの細胞浸潤像が観察されたが、舌下腺では観察されなかった。7割以上の TRAF6 Δ T マウス顎下腺で細胞浸潤が認められ、②唾液流量が低下している傾向にあった。③顎下腺には B 細胞および T 細胞が浸潤し、特に CD4+ T 細胞が主に導管周囲に著しく浸潤し、CD8+ T 細胞の浸潤は広範であった。④顎下腺と舌下腺で Th1 サイトカインである IFN γ 、IL-12、および Th1 細胞遊走ケモカインである CCL2、その受容体 CCR2 の発現が上昇していた。一方、Th17 細胞遊走ケモカインである CCL20 と、その受容体 CCR6 の発現は顎下腺のみで上昇していたが、変異マウスの顎下腺の IL-17 の上昇はわずかであった。 以上のことから、TRAF6 Δ T マウスでは唾液腺炎を自然発症し唾液流量が低下するが、その原因として T 細胞浸潤の関与が明らかにされた。また、顎下腺に見られた炎症反応は舌下腺では観察されなかった。これはシェーグレン症候群の症状と共通しており、TRAF6 Δ T マウスにおけるこの炎症の腺特異性はケモカイン/ケモカイン受容体発現パターンの相違によることが示唆された。すなわち、TRAF6 Δ T マウスにおける唾液腺炎は Th1/Th17 遊走ケモカイン/ケモカイン受容体を介した T 細胞浸潤により惹起されると考えられた。 本論文は唾液腺炎の部位特異的発症メカニズムの一端を明らかにしたものであり、さらに TRAF6 Δ T マウスが自己免疫性唾液腺炎モデルになり得ることを示したもので、そのさらなる病態解明と治療法に結びつく可能性のある意義ある研究と考えられ、審査委員の合議により学位論文に値すると判定した。			

学 位 論 文 要 旨

氏名 野口 香緒里

論 文 題 目

Autoimmune sialadenitis is associated with the upregulation of chemokine/chemokine receptor pairs in T cell-specific TRAF6-deficient mice.

T細胞特異的 TRAF6 欠損マウスの自己免疫性唾液腺炎はケモカイン/ケモカイン受容体の上昇と関連する。

要 旨

目的: シェーグレン症候群に代表される自己免疫性唾液腺炎に見られる主な症状として唾液流量の低下が挙げられる。これは患者の QOL を著しく低下させるが、現在のところ有効な治療法はない。シェーグレン症候群では主に顎下腺や耳下腺に炎症がおこるが、舌下腺ではほとんどおこらない。このような炎症反応の部位特異性が生じるメカニズムの詳細は不明である。TRAF6 は抗原提示細胞が発現する TLR などの下流でシグナルを伝達する分子であるが、T 細胞におけるその機能は長らく不明であった。近年 T 細胞特異的に TRAF6 を欠損するマウス(以下 TRAF6 Δ T マウス)が多臓器炎症を自然発症することが報告され、TRAF6 が T 細胞の活性化を制御することが明らかになった。我々は TRAF6 Δ T マウスを用いて、唾液腺炎の病態とその発症部位および発症メカニズムを解析することを目的とし、実験を開始した。

方法: ①TRAF6 Δ T マウスの各唾液腺組織(顎下腺、耳下腺、舌下腺)を回収し、HE 染色した病理組織を観察し、炎症の程度をスコア化した。②TRAF6 Δ T マウスにピロカルピンとイソプレナリンを投与

し、20 分間の唾液流量を測定した。③TRAF6 Δ T マウスの唾液腺に浸潤している細胞種を FACS 解析および免疫染色法によって同定した。④TRAF6 Δ T マウスの唾液腺（顎下腺、舌下腺）における各種サイトカイン、ケモカイン/ケモカイン受容体の発現をリアルタイム PCR 法にて測定した。

結果：①TRAF6 Δ T マウスの顎下腺には野生型マウスに比べて多くの細胞浸潤像が観察されたが、舌下腺への細胞浸潤像は観察されなかった。TRAF6 Δ T マウスの顎下腺の病理スコアは、細胞浸潤が認められるスコア 2 およびスコア 3 が 7 割以上のマウスで観察された。②TRAF6 Δ T マウスは野生型マウスに比べて、唾液の流量が低下していることが明らかになった。③TRAF6 Δ T マウスの顎下腺には B 細胞および T 細胞が浸潤していた。特に CD4⁺ T 細胞の浸潤が著しく、CD4⁺ T 細胞は主に導管周囲に観察され、CD8⁺ T 細胞は唾液腺内に広範に存在していた。④TRAF6 Δ T マウスの顎下腺と舌下腺の両方で Th1 サイトカインである IFN γ 、IL-12 および Th1 細胞遊走ケモカインである CCL2、その受容体 CCR2 の発現が上昇していた。一方、変異マウスの顎下腺のみで Th17 細胞遊走ケモカインである CCL20 とその受容体 CCR6 の発現が上昇していた。

しかしながら、変異マウスの顎下腺の IL-17 の上昇はわずかであった。

考察：TRAF6 Δ T マウスは唾液腺炎を自然発症し、唾液の流量が低下したが、その原因の一つとして T 細胞の浸潤が関与することが明らかになった。また、TRAF6 Δ T マウスは顎下腺に炎症反応が観察され、舌下腺では観察されなかった。これはシェーグレン症候群の症状と共通する。TRAF6 Δ T マウスの唾液腺炎に腺特異性が観察されたのは唾液腺種によってケモカイン/ケモカイン受容体の発現パターンが異なることが原因となっていることが示唆された。すなわち、TRAF6 Δ T マウスにおける唾液腺炎は Th1/Th17 遊走ケモカイン/ケモカイン受容体によって誘引される T 細胞によって引き起こされると考えられる。本研究結果は唾液腺炎の部位特異的発症メカニズムに関する新たな知見を提供するものである。加えて、TRAF6 Δ T マウスは自己免疫性唾液腺炎モデルとして有用であることが明らかになった。