

氏 名

趙 繼 東 (Jidong Zhao)

論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)

Association of Plasmacytoid Dendritic Cells with B Cell Infiltration in Minor Salivary Glands in Patients with Sjögren's Syndrome

(シェーグレン症候群患者の小唾液腺組織への B 細胞浸潤における形質細胞様樹状細胞の関与)

論文要旨

目的：シェーグレン症候群 (SS) は特異的な自己抗体の産生と唾液腺炎・涙腺炎を主体とした臓器特異的な障害をきたす自己免疫疾患である。その病態にはリンパ球の活性化と臓器への浸潤が重要であるが、病変局所へのリンパ球浸潤に関わる因子は不詳である。

方法：厚生省診断基準 (1999 年) を用いて診断した原発性 SS (pSS) 患者 83 名、二次性 SS 患者 95 名および Sicca 症候群 7 名を対象とした。診断のために採取した小唾液腺組織中の形質細胞様樹状細胞 (pDC) 数およびマクロファージ数とリンパ球浸潤、導管の線維化、腺房の萎縮との関連を病理学的に検討した。pDC およびマクロファージは BDCA2、CD68 を用いて免疫染色にて評価した。

結果：原発性および二次性 SS の小唾液腺組織では、Sicca 症候群に比してリンパ球浸潤や、導管の線維化、腺房の萎縮が認められた。これらの症例における小唾液腺組織での pDC 数を検討したところ、原発性および二次性 SS において pDC の数が増加していた。さらに、pSS ではリンパ球浸潤が高度の症例で pDC の数が増加し、リンパ球浸潤が軽度の症例では pDC の増加も軽度であった。一方、導管の線維化および腺房の萎縮と pDC の数に関連は認めなかった。さらに、浸潤したリンパ球は B 細胞が主体であった。この結果からシェーグレン症候群の B 細胞浸潤には pDC が関与する可能性が考えられた。

ケモカインである CXCL13 はその受容体である CXCR5 を発現する B 細胞浸潤を促し、異所性胚中心の形成に重要な役割を持つことが知られる。そこで pSS の小唾液腺組織における CXCL13 の発現を検討したところ、リンパ球浸潤が増加するほど CXCL13 陽性単核球の集積が多かった。一方で、その他のケモカイン (CCL19、CXCL8、CXCL4) は関連を認めなかった。さらに CXCL13 の産生細胞を病理学的に検討したところ、CD68 を発現するマクロファージが CXCL13 の産生細胞であった。次に、SS の小唾液腺組織では IFN- α 、IL-6、IFN- γ および TNF- α が過剰発現していることが報告されていることから、これらのサイトカインが CXCL13 発現に与える影響を検討した。In vitro の系において、ヒト単球由来マクロファージを IFN- α 、IL-6、IFN- γ および TNF- α で刺激を行ったところ、IFN- α の刺激においてのみ CXCL13 の mRNA の発現および蛋白レベルでの増加が認められた。また、小唾液腺組織における IFN- α の発現を検討したところ、大部分は pDC からの産生である事が確認された。さらに、pDC における IFN- α の発現は、マクロファージの CXCL13 発現と有意に相関していた。

以上の結果から、シェーグレン症候群の小唾液腺組織においては、pDC から産生される IFN- α がマクロファージにおける CXCL13 の産生を介して、その受容体である CXCR5 を発現する B 細胞の浸潤に関与していることが考えられた。

考察：多数の症例数から得られた病理学的検討の結果から、pSS の小唾液腺組織におけるリンパ球浸潤は、pDC とそれが産生する 1 型 IFN によってもたらされることが明らかとなった。これまで当科では、SS に対する免疫抑制剤の効果はリンパ球浸潤が強い時期に認められ、線維化や萎縮が進行した時期には無効であることを示してきた。これは、SS の病態形成にリンパ球浸潤が重要であることを示唆するが、本報告は、斯様なリンパ球浸潤における pDC-1 型 IFN 軸の重要性とともに、その制御として抗 IFNAR 抗体や CXCL13 の抑制などによる、SS への病態特異的な治療法の可能性を示唆した。

結論：SS において、pDC から産生される小唾液腺組織での type 1 IFN 産生がマクロファージからの CXCL13 を介して B 細胞浸潤をもたらすことが明らかになった。すなわち、pDC と type 1 IFN による自然免疫系が、CXCL13/B 細胞による獲得免疫の起点となり、SS の病態形成に重要な役割をもつことが示された。

学位論文審査結果要旨

氏 名	趙 継 東					
論文審査委員	主査 所属	生体適応 系	生体機構 部門	中山 敏幸		
	副査 所属	環境・産業生態 系	保健・疫学 部門	金澤 保		
		生体情報 系	病態情報 部門	鈴木 秀明		
		系	部門			
		系	部門			

論文題目

Association of Plasmacytoid Dendritic Cells with B Cell Infiltration in Minor Salivary Glands in Patients with Sjögren's Syndrome
 (シェーグレン症候群患者の小唾液腺組織への B 細胞浸潤における形質細胞様樹状細胞の関与)

学位論文審査結果要旨

シェーグレン症候群 (SS) は、腺分泌機能の低下を主体とした臓器特異的な障害をきたし、特異的自己抗体の産生を特徴とする自己免疫疾患である。また、その病態は、リンパ球の活性化と臓器への浸潤による唾液腺炎や涙腺炎であるが、リンパ球浸潤に関する機序の詳細は不明である。

症例は、原発性 SS (pSS) 患者 83 名、二次性 SS 患者 95 名および sicca 症候群 7 名。診断のために採取された小唾液腺組織中の形質細胞様樹状細胞 (pDC) 数およびマクロファージ数とリンパ球浸潤、導管の線維化、腺房の萎縮との関連を病理組織学的に検討した。また、pDC およびマクロファージは BDCA2、CD68 を用いた免疫組織化学染色にて評価した。

原発性および二次性 SS の小唾液腺組織では、sicca 症候群に比してリンパ球浸潤や導管周囲の線維化、腺房の萎縮が強く認められた。また、pDC 数は、原発性および二次性 SS において数が増加していた。さらに、pSS 症例のうち、リンパ球浸潤の強い症例で pDC の数が増加し、リンパ球浸潤が軽度の症例で pDC の増加は軽度であった。また、導管周囲の線維化や腺房の萎縮と pDC の数に関連は認められなかった。さらに、浸潤したリンパ球は B 細胞が主体であった。これらの結果からシェーグレン症候群の浸潤リンパ球は B 細胞主体であり、浸潤の程度に pDC が関与する可能性が考えられた。

B 細胞の浸潤に関する因子として、ケモカイン CXCL13 とその受容体である CXCR5 の関与が示唆されている。pSS の小唾液腺組織における CXCL13 の発現を検討したところ、リンパ球浸潤が増加するほど CXCL13 陽性単核球が多く認められた。しかし、その他のケモカイン (CCL19、CXCL8、CXCL4) に関連は認められなかった。さらに、CD68 陽性のマクロファージにおいて CXCL13 の発現が認められたことから、マクロファージから産生された CXCL13 がリンパ球を誘導していると示唆された。

次に、SS の小唾液腺組織では IFN- α 、IL-6、IFN- γ および TNF- α が過剰発現していることが報告されていることから、これらのサイトカインが CXCL13 発現に与える影響を検討した。In vitro の検討では、ヒト単球由来マクロファージを IFN- α 、IL-6、IFN- γ および TNF- α にて刺激したところ、IFN- α においてのみ CXCL13 の mRNA および蛋白レベルでの発現増加が認められた。また、小唾液腺組織における IFN- α の検討では、大部分は pDC からの産生である事が確認された。さらに、pDC における IFN- α の発現は、マクロファージの CXCL13 発現と有意な相関が認められた。

以上より、シェーグレン症候群の小唾液腺組織においては、pDC から産生される IFN- α がマクロファージにおける CXCL13 の産生を介して、その受容体である CXCR5 を発現する B 細胞の浸潤に関与していることが示唆された。

本研究は、シェーグレン症候群の病態形成に重要な役割を果たすリンパ球浸潤に関する機序の一部を新たに解明し、今後、抗 IFNAR 抗体や CXCL13 の抑制等による、シェーグレン症候群への病態特異的な治療法開発の可能性へと繋がる重要な研究と考えられる。よって本学の学位論文として適格であると判断した。

平成 28 年 3 月 9 日