

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861733

研究課題名(和文) HTLV-1関連シェーグレン症候群の病態形成におけるヘルパーT細胞の関与

研究課題名(英文) Involvement of helper T cells in the pathogenesis of HTLV-1-related Sjogren's syndrome

研究代表者

田中 昭彦(TANAKA, AKIHIKO)

九州大学・大学病院・その他

研究者番号：70615799

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：シェーグレン症候群(SS)は涙腺や唾液腺をはじめとする外分泌腺のリンパ球浸潤を主体とする慢性の炎症性疾患であるが、その発症や病態進展については不明な点が多い。最近の研究では、その要因の一つとしてウイルスの関与が示唆されているが、その中でもヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-1)に着目した。HTLV-1(陽性)SSと陰性SSでは臨床症状や検査結果で違いがみられ、口唇腺の病理組織ではHTLV-1に感染したT細胞が導管周囲に集積しており、白血病の新規治療薬として着目されているケモカイン受容体CCR4を強く発現していたことから病態形成への関与が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Sjogren's syndrome (SS) is a chronic inflammatory disease mainly composed of the lymphocyte permeation of the exocrine gland including lacrimal gland and the salivary gland, but there are many any questions about the onset and condition of a pathological condition progress. I focus attention on human T cell leukemia virus type I (HTLV-1). A difference was seen by clinical manifestations and a test result in HTLV-1(+) SS and the HTLV-1(-) SS. The T cell which infected HTLV-1 accumulated it around duct in the pathology organization of labial glands. Furthermore, participation in condition of a patient formation was suggested because I strongly developed chemokines receptor CCR4 paid the attention to as a new therapeutic drug of leukemia.

研究分野：口腔外科

キーワード：シェーグレン症候群 HTLV-1 Th サイトカイン ケモカイン

1. 研究開始当初の背景

シェーグレン症候群(SS)は唾液腺や涙腺などの外分泌腺が特異的に障害を受ける臓器特異的自己免疫疾患であり、ドライマウスやドライアイを主症状とする。導管上皮へのリンパ球浸潤を特徴とし、病態進展とともに高グロブリン血症や悪性リンパ腫などの腺外症状が出現することがあるため、リンパ増殖性病変とも称されるが、病因・病態についてはまだまだ不明な点が多い疾患である。

HTLV-1は成人T細胞白血病やHTLV-1関連脊髄症(HAM)の原因ウイルスである。HTLV-1ウイルスは全世界において1000~2000人がキャリアと推定されているが、日本では特に九州地方(特に北部九州)が高浸淫地域である。HAM患者はしばしば多関節症や間質性肺炎を合併し、HAM患者の約6割にSSを合併するという報告もある(Ann. Rheum. Dis. 1997)。抗HTLV-1抗体陽性SS患者(HTLV-1(+))は腺外症状が多く、HAMに合併するSSは乾燥症状が軽度であるという特徴を持つという報告があり、さらに、唾液腺造影での所見の有無(Rubin&Holt分類)と口唇腺生検組織でのリンパ球浸潤の程度(Greenspan分類)でSSを評価すると、HTLV-1(+))SSでは唾液腺構造破壊をきたしにくいことが明らかになっている(Clin ExLp Rheumatol. 2008.)。

2. 研究の目的

SSは涙腺や唾液腺をはじめとする外分泌腺のリンパ球浸潤を主体とする慢性の炎症性疾患であるが、その発症や病態進展については不明な点が多い。最近の研究では、その要因の一つとしてウイルスの関与が示唆されているが、そのなかでもヒトT細胞白血病ウイルスI型(HTLV-1)は、T細胞の細胞増殖や炎症性サイトカイン産生を促進し、SSをはじめとする自己免疫疾患を惹起することが報告されている。過去に我々はSS(HTLV-1(-))の唾液腺におけるヘルパーT(Th)細胞に注目し、SSの発症・病態維持にはTh1とTh17が、病態進展にはTh2と濾胞性T(Tfh)細胞が重要な役割を担っていることを見出した。そこで、本研究では抗HTLV-1抗体陽性および陰性のSS患者の口唇腺を用いて病変局所におけるThサブセットの局在について検討を行い、SSの病態形成におけるHTLV-1の作用機序を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 抗HTLV-1抗体陽性/陰性SSおよび健康者の口唇腺局所におけるThサブセットの局在についての解析(Laser Capture Microdissection(LCM)法+Real-time PCR法、免疫組織化学染色、in situ hybridization)

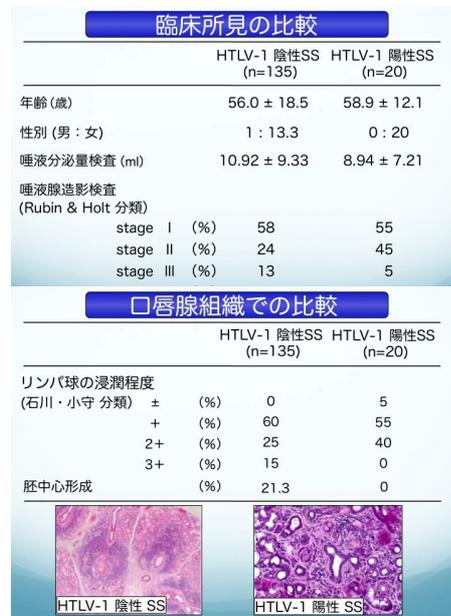
(2) SSの病態発症に関与する分子の検索(RNAマイクロアレイ法)

(3) HTLV-1(+))SSのTCR V多様性のクローナリティー解析(次世代シーケンサー)

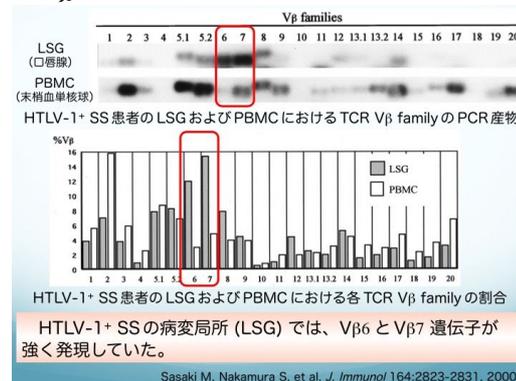
4. 研究成果

HTLV-1(+))SSは腺外症状が多く、HAMに合併するSSは乾燥症状が軽度であるという特徴を持つという報告があり、さらに、唾液腺造影での所見の有無(Rubin&Holt分類)と口唇腺生検組織でのリンパ球浸潤の程度(Greenspan分類)でSSを評価すると、HTLV-1(+))SSでは唾液腺構造破壊をきたしにくいことが報告されている(Clin ExLp Rheumatol. 2008.)。また、SSの唾液腺組織にはしばしばリンパ濾胞が形成され、この部位でSSの免疫反応が惹起されると考えられているが、HTLV-1(+))SS(特にHAMの合併例)では胚中心(GC)形成をほとんど認めないことも明らかとなっている(J Rheumatol. 2007.)。このように、HTLV-1(+))SSとHTLV-1(-))SSの臨床像が明らかに違うことから、免疫学的な見地からも、病態形成のメカニズムが異なることが推察される。

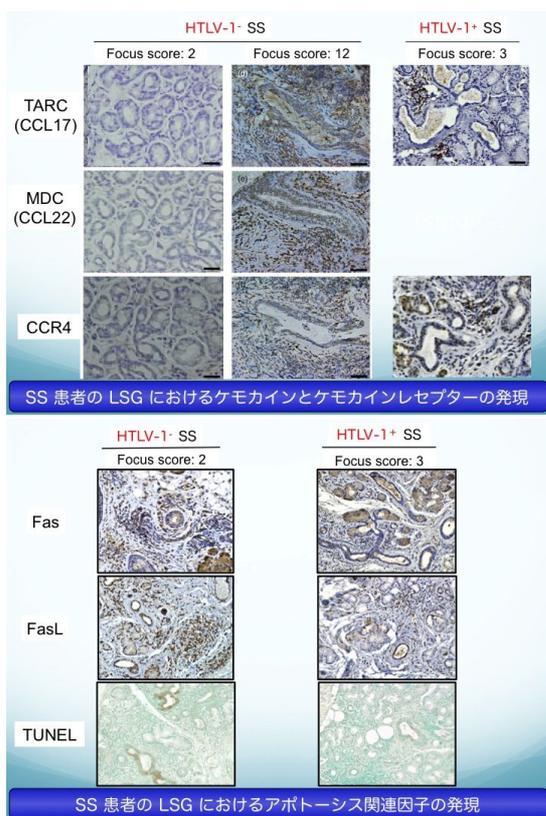
我々の過去の研究でも、HTLV-1(+))SSではHTLV-1に感染したT細胞が導管周囲に集積し



ており(Arthritis Rheum. 1998)、HTLV-1(+))SSの疾患特異的TCR V遺伝子(V7)の発現が亢進していることを報告した(J Immunol. 2000)。



さらに、成人 T 細胞白血病 (ATL) のほとんどの症例 (>90%) で白血病細胞はケモカイン受容体 CCR4 を強く発現していることが報告され(J. Immunol. 2008)、新規抗体薬も開発されている。我々はこれまで HTLV-1(-) SS の唾液腺に浸潤する Th サブセットに注目し、唾液腺で発現されるサイトカインと Th 細胞の選択的遊走に關与するケモカイン、ケモカインレセプター発現のパターンから、SS の唾液腺病変の発症と病態維持には Th1 と Th17 が重要であり、病態進展には Th2 と Tfh 細胞が重要であることを見出した (J Autoimmun. 2013)



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 12 件)

Moriyama, M., M. Ohta, S. Furukawa, Y. Mikami, A. Tanaka, T. Maehara, M. Yamauchi, N. Ishiguro, J. N. Hayashida, S. Kawano, Y. Ohya, T. Kiyoshima and S. Nakamura. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. Mod Rheumatol Mar 3:1-5. 2016, 査読有り, <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14397595.2016.1148225#.V1i2Hzdhvns>

Ohta M, Moriyama M, Maehara T, Gion Y, Furukawa S, Tanaka A, Hayashida J. N, Yamauchi M, Ishiguro N, Mikami Y, Tsuboi H, Iizuka-Koga M, Kawano S, Sato Y, Kiyoshima T, Sumida T and Nakamura S. DNA Microarray Analysis of Submandibular

Glands in IgG4-Related Disease Indicates a Role for MARCO and Other Innate Immune-Related Proteins. Medicine Feb;95(7):e2853. 2016, 査読有り, doi: 10.1097/MD.0000000000002853.

Ohyama K, Moriyama M, Hayashida JN, Tanaka A, Maehara T, Ieda S, Furukawa S, Ohta M, Imabayashi Y, and Nakamura S. Saliva as a potential tool for diagnosis of dry mouth including Sjögren's syndrome. Oral Dis. Mar;21(2):224-31. 2015. 査読有り, doi: 10.1111/odi.12252.

Ohta M, Moriyama M, Goto Y, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, J Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Arinobu Y, Nakamura S. A case of marginal zone B cell lymphoma mimicking IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. World J Surg Oncol 13: 67, 2015, 査読有り, doi: 10.1186/s12957-015-0459-z.

Hayashi Y, Moriyama M, M Takashi, Goto Y, Kawano S, Ohta M, Tanaka A, Furukawa S, Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Chikui T, Nakamura S. A case of mantle cell lymphoma presenting as IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. World J Surg Oncol 13: 225, 2015, 査読有り, doi: 10.1186/s12957-015-0644-0.

Maehara T, Moriyama M, Kawano S, Hayashida JN, Furukawa S, Ohta M, Tanaka A, Yamauchi M, Ohya Y, Kiyoshima T, Nakamura S. Cytokine profiles contributes to understanding the pathogenic difference between Good syndrome and oral lichen planus: two case reports and literature review. Medicine (Baltimore). Apr;94(14):e704. 2015, 査読有り, doi: 10.1097/MD.0000000000000704.

Hayashida JN, Minami S, Moriyama M, Toyoshima T, Shinozaki S, Tanaka A, Maehara T, Nakamura S. Differences of stimulated and unstimulated salivary flow rates in the patients with dry mouth. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol. 27(1):96-101, 2015, 査読あり, doi:10.1016/j.ajoms.2014.04.011

Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida JN, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Sumida T, Nakamura S. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Clin Immunol 156(1):9-18, 2015, 査読あり, doi: 10.1016/j.clim.2014.10.008.

Ieda S, Moriyama M, Takeshita T, Maehara T, Imabayashi Y, Shinozaki S, Tanaka A, et al. Molecular analysis of fungal

populations in patients with oral candidiasis using internal transcribed spacer region. PLoS One 30;9(6):e101156, 2014, 査読あり, doi: 10.1371/journal.pone.0101156.

Moriyama M, Furukawa S, Kawano S, Goto Y, Kiyoshima T, Tanaka A, et al. The diagnostic utility of biopsies from the submandibular and labial salivary glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Int J Oral Maxillofac Surg 43(10):1276-81, 2014, 査読あり, doi: 10.1016/j.ijom.2014.06.014.

Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida JN, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Nakamura S. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Clin Immunol 156:9-18, 2014. 査読あり, doi: 10.1016/j.clim.2014.10.008.

Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, Nakamura S. T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review. J Autoimmun 51:81-88, 2014. 査読あり, doi: 10.1016/j.jaut.2013.07.007.

〔学会発表〕(計 22 件)

1) 森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、中村 誠司. IgG4 関連疾患の病態形成における Th 細胞の関与 ～最近のトピックス「発症と自然免疫」も含めて～ 第 34 回 福岡臨床免疫研究会, 2014/2/8 福岡

2) 森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、太田 美穂、中村 誠司. IgG4 関連疾患の病態形成における Th 細胞および自然免疫細胞の関与 第 55 回 日本神経学会学術大会 2014/5/21 福岡

3) 森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、中村 誠司. IgG4 関連涙腺・唾液腺の疾患概念と免疫学的特徴、第 24 回 日本口腔内科学会・第 27 回 日本口腔診断学会 合同学術大会 2014/9/20 福岡

4) Moriyama M, Furukawa S, Kawano S, Goto Y, Tanaka A, Maehara T, Hayashida J-N, Ohshima K, Ohta M, Kiyoshima T, Shimizu M, Arinobu Y, Nakamura S. The diagnostic usability of biopsies from submandibular and labial salivary gland in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. 2nd International Symposium on IgG4-RD & Associated Conditions 2014/2/18 Hawaii

5) Masafumi Moriyama, Sachiko Furukawa, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Miho Ohta, Seiji Nakamura. T helper subsets in Sjögren syndrome and IgG4-related

dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Kyudai Oral Bioscience 2014 -8th International symposium- 2014/3/1 福岡

6) 大山 恵子、森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、林田 淳之將、篠崎 昌一、家田 晋輔、古川 祥子、太田 美穂、今林 佑美、中村 誠司 唾液を用いたドライマウスの新しい診断方法とその有用性の検討 第 68 回日本口腔科学会学術集会 2014/5/9 東京

7) 大山 恵子、森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、林田 淳之將、篠崎 昌一、家田 晋輔、古川 祥子、太田 美穂、今林 佑美、中村 誠司 唾液を用いたドライマウスの新しい診断方法とその有用性の検討 第 24 回日本口腔内科学会 2014/9/20 福岡

8) 古川祥子、森山雅文、田中昭彦、前原隆、林田淳之將、大山恵子、太田美穂、山内昌樹、中村誠司 IgG4 関連涙腺・唾液腺炎における M2 マクロファージの関与 第 59 回日本口腔外科学会総会・学術大会 2014/10/17 千葉

9) Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Ohta M, Yamauchi M, Nakamura S. IL-33 produced by macrophages promotes the pathogenesis of IgG4-related disease 第 62 回 JADR 学術大会 2014/12/3 大阪

10) 古川祥子、森山雅文、川野真太郎、田中昭彦、前原隆、林田淳之將、後藤雄一、大山順子、太田美穂、中村誠司. Küttner 腫瘍と IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の臨床的意義 第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 2014/9/12 長崎

11) Sachiko Furukawa, Masafumi Moriyama, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Hiroto Tsuboi, Mana Iizuka, Jun-Nosuke Hayashida, Keiko Ohshima, Miho Ohta, Takayuki Sumida, Seiji Nakamura. Polarized M2 macrophages contribute to the fibrosis of glandular tissue in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. 2nd International Symposium on IgG4-RD & Associated Conditions 2014/2/16 Hawaii

12) Sachiko Furukawa, Masafumi Moriyama, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Jun-Nosuke Hayashida, Keiko Ohshima, Yukiko Ohshima, Miho Ohta, Seiji Nakamura. Clinical relevance of Küttner tumor and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. 2nd International Symposium on IgG4-RD & Associated Conditions 2014/2/16 Hawaii

13) Miho Ohta, Masafumi Moriyama, Akihiko Tanaka, Yuichi Goto, Shintaro Kawano, Takashi Maehara, Keiko Ohshima, Sachiko Furukawa, Jun-Nosuke Hayashida, Tamotsu Kiyoshima, Mayumi Shimizu, Yojiro Arinobu, and Seiji Nakamura. A case of malignant lymphoma strongly suspected IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. 2nd

International Symposium on IgG4-RD & Associated Conditions 2014/2/16-19 Hawaii
14) Miho Ohta, Masafumi Moriyama, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Sachiko Furukawa, Hiroto Tsuboi, Mana Iizuka, Shintaro Kawano, Jun-Nosuke Hayashida, Takayuki Sumida, and Seiji Nakamura. DNA microarray analysis of salivary glands involved in IgG4-related disease, 第62回 JADR 総会・学術大会 2014/12/4-5 大阪

15) 森山 雅文、古川 祥子、田中 昭彦、前原 隆、太田 美穂、山内 昌樹、林田 淳之將、中村 誠司 シェーグレン症候群の病態形成におけるT細胞サブセットの関与 第59回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2015.4.23-25 名古屋

16) 森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、太田美穂、中村 誠司 IgG4 関連疾患の唾液腺病変 ～病態形成に関わる Th 細胞の活性化機構～ 第25回日本口腔内科学会学術大会 2015.9.18-19 大阪

17) 森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、太田美穂、中村 誠司 シェーグレン症候群：診療ガイドラインについて 口腔病変の診断と治療 第24回日本シェーグレン症候群学会学術集会 2015.9.18-19 東京

18) Sachiko Furukawa, Masafumi Moriyama, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Mana Iizuka, Hiroshi Tsuboi, Jun-Nosuke Hayashida, Miho Ohta, Masaki Yamauchi, Noriko Ishiguro, Hitoshi Nakashima, Takayuki Sumida, and Seiji Nakamura. The 13th international Symposium on Sjögren's Syndrome 2015.5.19 口演 Norway

19) 古川祥子, 森山雅文, 田中昭彦, 前原隆, 林田淳之將, 太田美穂, 山内昌樹, 石黒乃理子, 中村誠司 IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の病態形成における IL-33 の関与 第69回 NPO法人日本口腔科学会学術集会 2015.5.13 大阪

20) S. Furukawa, M. Moriyama, T. Akihiko, T. Maehara, J. Hayashida, M. Ohta, M. Yamauchi, S. Nakamura. IL-33 produced by macrophages promotes the pathogenesis of IgG4-related disease. 2015 IADR general session in Boston 2015.3.11 Boston, USA

21) Sachiko Furukawa, Masafumi Moriyama, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Jun-Nosuke Hayashida, Miho Ohta, Masaki Yamauchi, Noriko Ishiguro, Mizuki Sakamoto, and Seiji Nakamura. IL-33 secreted by M2 macrophages promotes the pathogenesis of IgG4-related disease. 口腔から健康長寿を支えるプロジェクト推進に向けた研究拠点構築プログラム 2nd Symposium 2016.2.28 福岡

22) 今林 佑美、森山 雅文、竹下 徹、田中 昭彦、林田 淳之介、山下 喜久、中村 誠司 Molecular Analysis of Fungal Populations in Patients with Oral Candidiasis and

Healthy Adults 第63回 国際歯科学研究学
日本部会 (JADR) 2015.10.30-31 福岡
〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 昭彦 (TANAKA AKIHIKO)
九州大学・大学病院・医員
研究者番号：70615799