

令和元年6月14日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H02690

研究課題名(和文)環境因子による自己反応性獲得機構の解明～自己免疫疾患の新たな病因論～

研究課題名(英文) Analysis of autoimmunity caused by environmental factors-New pathogenesis of autoimmune disease-

研究代表者

石丸 直澄 (ISHIMARU, Naozumi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・教授

研究者番号：60314879

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,500,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫疾患の発症における加齢、性ホルモン、メタボリズムなどの環境因子の影響に関して詳細な分子機序とともに臨床応用に結びつけることが可能なトランスレーショナルリサーチを展開した。加齢に関連する病態機序として、T細胞のケモカインカイン受容体の発現調節異常、標的臓器における常在型マクロファージのケモカイン分泌異常を明らかにした。また、性ホルモンあるいは脂質代謝と自己免疫疾患の発症との関係を疾患モデルあるいはヒトサンプルを用いてその分子機序の解明につなげた。本研究は自己免疫疾患の発症と環境因子が複雑に関係する分子機序が存在していることを明らかにした点で臨床的にも意義深いものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自己免疫疾患の発症は極めて複雑であり、その発症機序を明らかにすることが病因論に基づいた根本的な治療法の開発につながるものと考えられてきた。しかしながら、現状の自己免疫疾患の治療は対症的な療法が主流である。本研究では、シェーグレン症候群をはじめとした自己免疫疾患の発症機序における環境因子の役割を詳細に検討した上で、新たな診断法や治療法の確立につながる可能性が高く、トランスレーショナルリサーチにつながる重要な内容を含んでいる点で、学術的意義が高い。さらに、臨床応用につながることによって自己免疫疾患に苦しむ多くの患者にとって大きな恩恵になるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Mechanism of the onset of autoimmune disease is so complex that the radical therapy of autoimmune disease has not been established. In this research, the relationship between autoimmunity and environmental factors, such as aging, sex hormone, and metabolism was investigated using animal models for autoimmune disease including Sjogren's syndrome. As molecular pathogenesis associated with aging, abnormal expression of a chemokine receptor on T cells, pathogenic chemokine secretion from resident macrophages in the target organ of autoimmunity, and abnormal expression of a gene in the thymus tissue in the pregnant mice associated with sex hormone were observed using several animal models for autoimmune disease. These results may be useful for development of new clinical application including pathogenesis-based diagnosis and therapy.

研究分野：病理学、免疫学、口腔科学

キーワード：自己免疫疾患 環境因子 加齢 性ホルモン メタボリズム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自己免疫疾患は様々な因子によって発症する多因子疾患であるため、根本的治療法の確立が困難である。近年、口腔乾燥症を主徴とするシェーグレン症候群など多くの自己免疫疾患の罹患率が経時的に増加していることから、遺伝的な因子以上に生体内の環境因子が免疫システムに影響を及ぼしている可能性が高い。加齢変化による免疫機能低下、閉経期の女性での自己免疫疾患の発症率の増加、肥満による免疫機能異常など避けては通れない生体環境の変化が、正常な免疫寛容システムを破綻させていると考えられている。

超高齢化社会に伴い、感染症、自己免疫疾患など様々な免疫異常が高齢者の QOL を低下させている。これまで、加齢と免疫システムの変化として、胸腺の萎縮に伴う T 細胞の機能低下が注目され、各種サイトカイン分泌や免疫関連遺伝子の発現異常などが免疫寛容システムの破綻に結びついていると考えられてきた。申請者らは、シェーグレン症候群や関節リウマチの自己免疫疾患モデルを用いて、加齢変化に伴う T 細胞の機能異常に加え、新生仔期マウスへの環境ホルモン投与による中枢免疫トレランスの破綻が加齢に伴う自己反応性獲得に関与していることを明らかにした。自己免疫疾患の発症には出生から始まる時間軸という環境因子が極めて重要であることが理解できるが、自己反応性の獲得機序に関しては不明のままである。

一方で、性ホルモンは直接的あるいは間接的に免疫システムに影響を及ぼしていることもよく知られている。申請者らは、自己免疫疾患の発症に閉経期以降の女性優位の性差が存在する事に着目し、シェーグレン症候群の標的臓器とエストロゲンとの関係を解明してきた。内分泌システムと免疫システムとのクロストークが生体の恒常性維持に極めて重要である一方で、自己免疫疾患の発症機序を説明するまでには至っていない。

らに、肥満による脂肪組織では脂肪細胞あるいは脂肪組織内に集簇するマクロファージなどから様々な免疫関連因子が産生され、全身の免疫システムに大きな影響を及ぼしていることが報告され、イムノメタボリズムという概念が提唱されている。

最近、申請者らは肥満と自己免疫疾患を結びつける研究に関して動物モデルを用いて、増加した脂肪組織内のマクロファージ及び脂肪化した標的臓器内のマクロファージが自己免疫疾患の発症に重要な役割を果たしていることを明らかにした。しかしながら、イムノメタボリズムの異常による自己免疫疾患の発症機序に関しても不明な点が多い。

申請者らはシェーグレン症候群疾患モデルを確立し、T 細胞を中心とした分化異常と自己免疫疾患の発症機序などを検討してきた。さらに、申請者らは胸腺の B 細胞分画が自己免疫に関与していること、自己免疫疾患モデルにおける制御性 T 細胞の分化異常を報告した。また、独自の疾患モデルから実際のヒト疾患に対応する新知見に関しても明らかにしてきた。これらの一連の研究を踏まえ、様々な環境因子によって発症が左右される自己免疫疾患の発症機序を多角的に捉えることによって、自己反応性の獲得機構の全容を解明する研究を着想した。

2. 研究の目的

免疫システムは生体内外の様々な環境因子に大きく影響を受けることが知られている。自己免疫疾患の発症因子の中でも環境因子を起点とした免疫トレランスの破綻は極めて複雑で、その詳細なメカニズムは不明な点が多い。生体内で、加齢、性ホルモンの変動、メタボリズム異常などの環境の変化が免疫トレランスの維持機構に大きな影響を与えるものと考えられている。本研究では、生体内の環境変化による免疫システムへの影響に焦点を当てて、環境因子変動モデルと自己免疫疾患モデルの複合モデルを応用し、自己反応性獲得機構を多角的なアプローチから詳細に検討することによって、環境因子による自己免疫疾患の発症機序を解明することを目的とする。本研究は、高齢化社会、現代のライフスタイルがもたらす負の効果に着目した極

めて重要な内容であり、口腔免疫疾患を含め広く免疫難病の臨床応用研究に繋がる独創的なプロジェクトである。

3. 研究の方法

本研究では、自己免疫疾患の発症に関与する環境因子の中で、加齢、性ホルモン、肥満に焦点を絞り、それぞれのモデルとシェーグレン症候群を中心とした自己免疫疾患モデルとの複合モデルを作成し、動物モデルによる環境因子の評価系を確立する。中枢(骨髄、胸腺)、末梢(リンパ節、脾臓、標的臓器)でのT細胞、B細胞、マクロファージ、樹状細胞などの各免疫担当細胞における遺伝子プロファイルあるいは多層的疾患オミックスプロファイルから、それぞれの環境因子の変動による特定の遺伝子あるいは分子の同定を試みる。分子生物学的解析、免疫病理学的解析、オミックス解析、エピジェネティクス解析など多角的なアプローチにて *in vitro* および *in vivo* でのモデルを構築した上で、細胞内のシグナルなどを詳細に検討する。さらに、患者サンプルなどを用いることによって、自己免疫疾患の新たな病因論及び診断・治療戦略を探索する。

4. 研究成果

自己免疫疾患の発症における加齢、性ホルモン、メタボリズムなどの環境因子の影響に関して詳細な分子機序とともに臨床応用に結びつけることが可能なトランスレーショナルリサーチを展開した。加齢に関与する病態機序として、T細胞のケモカインカイン受容体の発現調節異常、標的臓器における常在型マクロファージのケモカイン分泌異常を明らかにした。また、性ホルモンあるいは脂質代謝と自己免疫疾患の発症との関係を疾患モデルあるいはヒトサンプルを用いてその分子機序の解明につながった。本研究は自己免疫疾患の発症と環境因子が複雑に関係する分子機序が存在していることを明らかにした点で臨床的にも意義深いものである。

平成28年度には、8本の英文論文(査読あり)とともに、英文著書1本、和文総説を1本公表している。さらに、歯科基礎医学会日本学術会議のシンポジウム、各学会での特別講演の演者を務めた。また、学会発表においても日本病理学会、日本免疫学会、日本シェーグレン症候群学会、国際シェーグレン学会、国際自己免疫学会などで発表している。ほとんどの業績が、本研究と関連する内容である。自己免疫とT細胞に関する内容などオリジナル研究が中心であり、共同研究での論文もある。

平成29年度には、14本の英文論文(査読あり、総説5本含む)とともに、英文著書1本、和文総説を2本公表している。さらに、歯科基礎医学会日本学術会議のシンポジウム、各学会での特別講演の演者を務めた。また、学会発表においても日本病理学会、日本免疫学会、日本シェーグレン症候群学会、国際シェーグレン学会、国際自己免疫学会などで発表している。ほとんどの業績が、本研究と関連する内容である。自己免疫とT細胞に関する内容、シェーグレン症候群モデルの病理学的検討に関する内容、マクロファージと自己免疫に関する内容などオリジナル研究が中心であり、共同研究での論文もある。

平成30年度には、7本の欧文原著(査読あり)とともに、邦文著書1本、和文総説を3本公表している。さらに、国際シェーグレン学会、日本病理学会のシンポジウム、各学会での特別講演の演者を務めた。また、国内学会発表においても日本病理学会、日本免疫学会、日本シェーグレン症候群学会などで発表している。ほとんどの業績が、本研究と関連する内容である。加齢変化と自己免疫に関する内容、ナノマテリアルなどの環境因子に関する内容などオリジナル研究が中心であり、共同研究での論文もある。また、免疫疾患だけではなく腫瘍や骨代謝に関しても研究を進めており、幅広い研究活動を展開している。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 30 件)

1. Ushio A, Arakaki R, Otsuka K, Yamada A, Tsunematsu T, Kudo Y, Aota K, Azuma M, Ishimaru N. CCL22-Producing Resident Macrophages Enhance T Cell Response in Sjögren's Syndrome. Front Immunol. 2018 Nov 8;9:2594. doi: 10.3389/fimmu.2018.02594. (査読あり)
2. Kurosawa M, Arakaki R, Yamada A, Tsunematsu T, Kudo Y, Sprent J, Ishimaru N. NF-κB2 Controls the Migratory Activity of Memory T Cells by Regulating Expression of CXCR4 in a Mouse Model of Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2017 Nov;69(11):2193-2202. doi: 10.1002/art.40230. (査読あり)
3. Kozai M, Kubo Y, Katakai T, Kondo H, Kiyonari H, Schaeuble K, Luther SA, Ishimaru N, Ohigashi I, Takahama Y. Essential role of CCL21 in establishment of central self-tolerance in T cells. J Exp Med. 2017 Jul 3;214(7):1925-1935. doi: 10.1084/jem.20161864. (査読あり)
4. Yamada A, Arakaki R, Saito M, Kudo Y, Ishimaru N. Dual Role of Fas/FasL-Mediated Signal in Peripheral Immune Tolerance. Front Immunol. 2017 Apr 5;8:403. doi: 10.3389/fimmu.2017.00403. (査読あり)

〔学会発表〕(計 59 件)

1. 石丸直澄: シェーグレン症候群における自己反応性獲得機序の解明 第 107 回日本病理学会総会 札幌 (ロイトン札幌) 2018.6.23

〔図書〕(計 2 件)

1. 石丸直澄、林良夫：口唇腺生検病理診断 シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル 改訂第 3 版(2018 年) 70-75 ISBN978-4-7878-2369-4 診断と治療社

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：新垣 理恵子
ローマ字氏名：(ARAKAKI, Rieko)
所属研究機関名：徳島大学
部局名：大学院医歯薬学研究部（歯学域）
職名：准教授
研究者番号（8桁）：00193061

研究分担者氏名：工藤 保誠
ローマ字氏名：(KUDO, Yasusei)
所属研究機関名：徳島大学
部局名：大学院医歯薬学研究部（歯学域）
職名：准教授
研究者番号（8桁）：50314753

研究分担者氏名：斎藤 雅子
ローマ字氏名：(SAITO, Masako)
所属研究機関名：徳島大学
部局名：大学院医歯薬学研究部（医学域）
職名：助教
研究者番号（8桁）：00723892

研究分担者氏名：山田 安希子
ローマ字氏名：(YAMADA, Akiko)
所属研究機関名：徳島大学
部局名：大学院医歯薬学研究部（歯学域）
職名：助教
研究者番号（8桁）：70452646

(2)研究協力者

研究協力者氏名：牛尾 綾
ローマ字氏名：(USHIO, Aya)

研究協力者氏名：木野 倫子
ローマ字氏名：(KINO, Michiko)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。