

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2016

課題番号：25670798

研究課題名(和文)性ホルモンを起点とした脂質代謝異常と自己免疫疾患発症機序との関連性

研究課題名(英文)The relationship between disorder of lipid metabolism via sex hormones and autoimmunity

研究代表者

山田 安希子(YAMADA, Akiko)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学系)・助教

研究者番号：70452646

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): 自己免疫疾患は、閉経期以降の女性に多く発症する。また閉経によってエストロゲンが欠乏すると太りやすい体質となる。そこで、本研究では肥満を介したシェーグレン症候群(SS)発症メカニズムの解明を目指した。

肥満を伴うSSモデルとして、エストロゲン合成酵素であるアロマトラーゼを欠損したマウス(ArKOマウス)を用いた。解析の結果、ArKOマウスの唾液腺組織では脂肪化が亢進しており、MCP-1が高発現していること、さらに浸潤しているマクロファージの細胞数も増加していることが示された。これらの結果より、アロマトラーゼは脂肪組織に関連したマクロファージを介してSSの発症や病態に関わっていることが示唆された。

研究成果の概要(英文): Several autoimmune diseases are known to develop in postmenopausal women. However, the mechanism by which estrogen deficiency influences autoimmunity is unknown. Aromatase is an enzyme that converts androgens to estrogens. Herein, we used female aromatase gene knockout (ArKO) mice as a model of estrogen deficiency to investigate the molecular mechanism that underlies the development of autoimmunity. Histological analyses showed that inflammatory lesions in the salivary glands (SG) of ArKO mice increased with age. An increased number of inflammatory M1 macrophages were observed in white adipose tissue of ArKO mice. A significantly increased MCP-1 mRNA expression of SG in ArKO was found together with adiposity. These results suggest that aromatase may play a key role in the pathogenesis of Sjogren's syndrome by controlling the target organ and adipose tissue-associated macrophage.

研究分野: 病理学、免疫学

キーワード: シェーグレン症候群 性ホルモン アロマトラーゼ 脂質代謝異常 肥満

1. 研究開始当初の背景

(1) 免疫システムは自己と非自己を認識し非自己を排除するシステムである。このシステムに異常が生じると自己免疫疾患が発症する。発症には様々な要因が関与しており、これまでに申請者は涙腺・唾液腺を標的とするシェーグレン症候群に対し、多方向から発症メカニズムの解明に取り組んできた。特に、閉経期以降の女性に圧倒的に多く発症することから、女性ホルモンであるエストロゲンの欠乏が発症に大きく関与すると考えられている。しかしながら、発症メカニズムの全貌は不明である。

(2) 一方、エストロゲンが欠乏すると太りやすくなることが知られている。従来、単なるエネルギー貯蔵器官として理解されていた脂肪組織は、アディポカインを分泌し生体の恒常性維持に寄与することが明らかになってきた。さらに最近では、免疫細胞が脂肪組織に浸潤することが報告され、肥満脂肪組織には炎症が生じていることが強く示唆されている。しかしながら、肥満脂肪組織における炎症が全身の免疫システムに及ぼす影響は未だ解析がなされておらず、肥満と自己免疫疾患との関連性は不明である。

2. 研究の目的

肥満というこれまでにない新たな視点からシェーグレン症候群発症メカニズムの解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) 肥満を伴うシェーグレン症候群モデルマウスとして、エストロゲン合成酵素であるアロマターゼを欠損したマウス (ArKO マウス) を用いた。ArKO マウスは、加齢に伴い内臓脂肪が蓄積した肥満体を示す。また ArKO マウスはシェーグレン症候群様の自己免疫疾患が自然発症することが報告されている。したがって、ArKO マウスは肥満と自己免疫疾患との関連を解析するにあたり、非常に有用なモデルである。

(2) 免疫細胞の機能解析は、細胞の表現型や活性化状態、サイトカイン産生能などについて、フローサイトメトリーや定量 RT-PCR 法、ELISA 法による解析を行った。

(3) 病態解析は、病変部位について病理組織標本を作製し、評価を行った。

4. 研究成果

(1) ArKO マウスの末梢の免疫細胞が病態に及ぼす影響を解析するため、ArKO マウスから採取した脾細胞をコントロールマウスへ移入した。その結果、炎症病変の誘導や自己抗体価の上昇は認められなかった。

(2) アロマターゼは脂肪組織に豊富に存在し、ArKO マウスでは脂肪細胞の増加が見られるため、脂肪組織に焦点をあてた解析を行った。その結果、ArKO マウスの脂肪組織ではマクロファージや樹状細胞の細胞数が著

明に増加していることが示された (図1)。

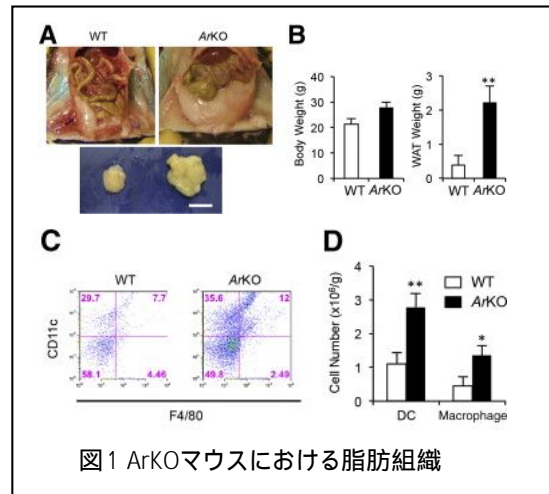


図1 ArKOマウスにおける脂肪組織

(3) 脂肪組織に存在するマクロファージについて、表面マーカーおよびサイトカイン等の発現について詳細に解析を行った結果、ArKO マウスの脂肪組織に存在するマクロファージは、炎症性サイトカインの発現が高い M1 マクロファージであることが示された (図2)。したがって、ArKO マウスの脂肪組織では M1 マクロファージの集積や分化・成熟が行われていると考えられる。

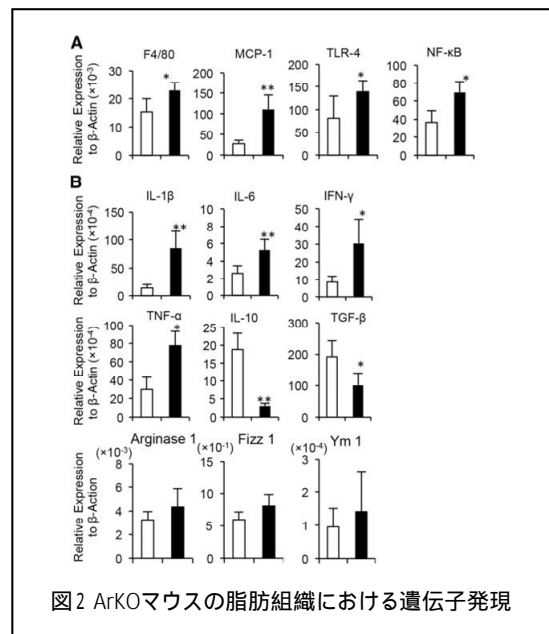


図2 ArKOマウスの脂肪組織における遺伝子発現

(4) アロマターゼの作用を明らかにするため、コントロールマウスにアロマターゼ阻害剤を投与し、脂肪組織およびシェーグレン症候群の標的臓器である唾液腺における、単球に対するケモカインである MCP-1 の発現レベルを調べた結果、MCP-1 の発現増加が認められた。

(5) ArKO マウスの顎下腺における脂肪化について検討したところ、コントロールマウスと比較して唾液腺細胞の脂肪化が増大し

ていた。さらに、ArKO マウスの唾液腺組織では MCP-1 の発現が亢進しており、浸潤しているマクロファージの細胞数の増加も認められた(図3)。

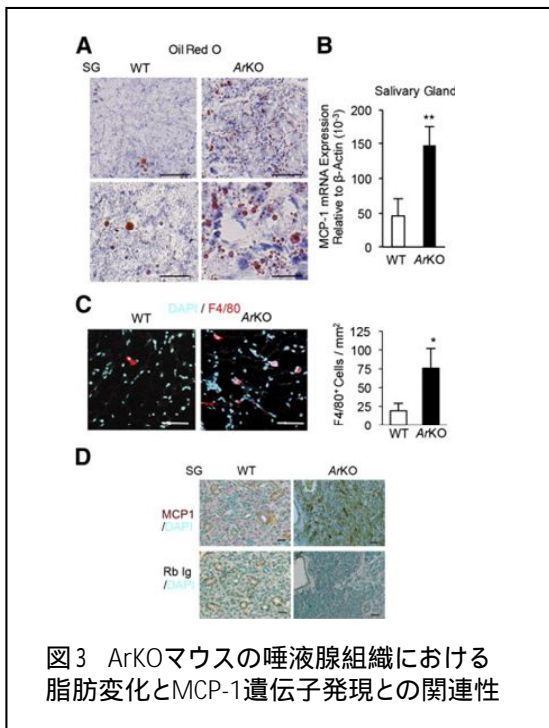


図3 ArKOマウスの唾液腺組織における脂肪変化とMCP-1遺伝子発現との関連性

(6) ArKO マウスではなく他のシェーグレン症候群モデルマウスを用いて、アロマターゼ阻害剤の投与を行った結果、炎症病変の増大および、自己抗体価の増大が認められた(図4)。

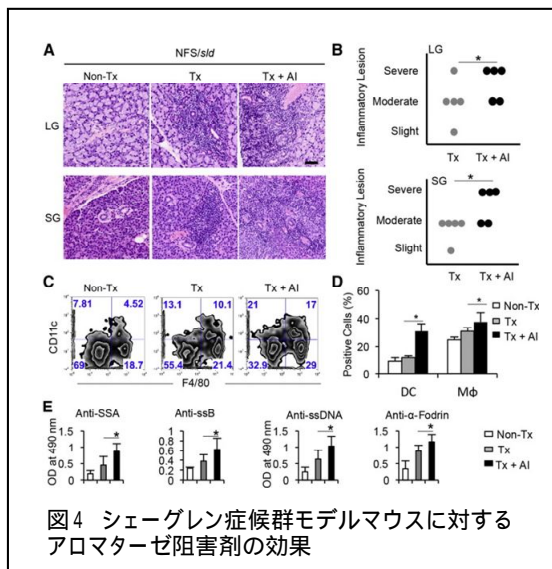


図4 シェーグレン症候群モデルマウスに対するアロマターゼ阻害剤の効果

(7) これらの結果より、アロマターゼ/エストロゲンのバランスが崩れることが、マクロファージの集簇を介したシェーグレン症候群様の病変の発症や増悪に関連していることが示された。

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 1件)

Iwasa A, Arakaki R, Honma N, Ushio A, Yamada A, Kondo T, Kurosawa E, Kujiraoka S, Tsunematsu T, Kudo Y, Tanaka E, Yoshimura N, Harada N, Hayashi Y, Ishimaru N.

Aromatase controls Sjogren syndrome-like lesions through monocyte chemotactic protein-1 in target organ and adipose tissue-associated macrophages.

Am J Pathol.

査読有

185(1), 2015, 151-161.

doi: 10.1016/j.ajpath.2014.09.006.

〔学会発表〕(計 3件)

Akihiko Iwasa, Rieko Arakaki, Akiko Yamada, Eiji Tanaka, Yasusei Kudo and Naozumi Ishimaru

Pathogenesis of Sjogren's syndrome through Aromatase and adipose tissue

International Congress on Autoimmunity

2014年3月26日~30日

ニース(フランス)

岩浅 亮彦, 新垣 理恵子, 山田 安希子, 工藤 保誠, 石丸 直澄

アロマターゼ遺伝子欠損マウスにおけるシェーグレン症候群様病変と肥満との関連

四国免疫フォーラム

2013年6月22日

徳島文理大学香川キャンパス(香川県さぬき市)

岩浅 亮彦, 近藤 智之, 黒澤 実愛, 新垣 理恵子, 山田 安希子, 田中 栄二, 工藤 保誠, 石丸 直澄

アロマターゼ遺伝子欠損マウスにおける肥満とシェーグレン症候群様病変との関連

第102回日本病理学会

2013年6月6日~8日

ロイトン札幌(北海道札幌市)

〔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
山田 安希子 (YAMADA, Akiko)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学
系）・助教
研究者番号：70452646