

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	シェーグレン症候群の自然発症メカニズムの解明				
研究テーマ (欧文) AZ	The elucidation of the natural development-of-symptoms mechanism of Sjogren syndrome.				
研究氏 代 表 名 者	カカナ CC	姓) マルヤマ	名) タカシ	研究期間 B	2012～ 2013 年
	漢字 CB	丸山	貴司	報告年度 YR	2014 年
	ローマ字 CZ	MaruYama	Takashi	研究機関名	東北大学・生命科学研究科
研究代表者 CD 所属機関・職名	岐阜大学・医学系研究科 テニユアトラック助教(報告時)				
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめて下さい。)</p> <p>シェーグレン症候群の分子メカニズムを明らかとするため、新たなモデルマウスとして報告された IκB-ζ 欠損マウスの解析を行った(Immunity, 2013. Vol138. 450-460.)。IκB-ζ 欠損マウスより、制御性 T 細胞を精製し、その性状解析を行った所、興味深い事に免疫抑制能力の低下が認められた。そこで、T 細胞特異的な IκB-ζ 欠損マウスを新たに作成し、その性状解析についても研究を行った所、このマウスにおいては老化に伴うシェーグレン症候群の発症は認められなかった。しかし、末梢リンパ組織における T 細胞の活性化および制御性 T 細胞の免疫抑制能力の低下が認められた事から、IκB-ζ 欠損マウスで認められるシェーグレン症候群において、制御性 T 細胞における IκB-ζ の関与は薄いものの、炎症応答の増悪には寄与している事が示唆された(論文投稿中)。</p> <p>また、制御性 T 細胞特異的な IκB-ζ 欠損マウスにおいても、シェーグレン症候群様の自己免疫疾患は発症しなかった。</p> <p>さらに申請者らは、シェーグレン症候群モデルにおいても認められる自己抗体価の上昇が、病体の増悪に関与しているのではないかと推察し、B 細胞特異的な IκB-ζ 欠損マウスの解析を行った(B 細胞は、抗体産生能を示す免疫細胞である。) B 細胞特異的な IκB-ζ 欠損マウスにおいては、シェーグレン症候群様の自己免疫疾患を呈さず、また、末梢リンパ組織における免疫細胞の活性化なども認められない事、自己抗体についても野生型マウスとかわらない事から、こちらの関与も薄い事が示唆された。興味深い事に、B 細胞においても、TLR 刺激を介した IκB-ζ の発現が認められ、T 細胞非依存的な抗体産生に寄与している事が明らかとなった(2014. JBC 289:30925-30936)。</p> <p>つまり、IκB-ζ 欠損マウスにおいては、涙腺上皮のアポトーシスの亢進により、T 細胞が活性化する事で、自己抗体産生などを促している事が明らかとなってきた。また、免疫制御を司る制御性 T 細胞の免疫抑制能力の低下も、シェーグレン症候群の増悪に寄与している事が明らかとなってきた。</p>					
キーワード FA	シェーグレン症候群	制御性 T 細胞	T 細胞	B 細胞	

(以下は記入しないで下さい。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入して下さい。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Control of Toll-like Receptor-Mediated T Cell-Independent Type 1 Antibody Responses by the Inducible Nuclear Protein IκB-ζ							
	著者名 ^{GA}	Hanihara-Tatsuza wa, F., et al.	雑誌名 ^{GC}	J Biol Chem					
	ページ ^{GF}	30925~30936	発行年 ^{GE}	2	0	1	4	巻号 ^{GD}	2 8 9
雑誌	論文標題 ^{GB}	The Nuclear IκB Family Protein IκB_{NS} Influences the Susceptibility to Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in a Murine Model							
	著者名 ^{GA}	Kobayashi, S., et al.	雑誌名 ^{GC}	PLOS One					
	ページ ^{GF}	e110838	発行年 ^{GE}	2	0	1	4	巻号 ^{GD}	9 (10)
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

(Purpose) Id3 KO mice develop Sjögren syndrome with age, due to reduced generation of regulatory T cells and their subsequent lack of suppressor activity (Maruyama et al., Nature Immunology 2011). Therefore, using a novel, Sjögren syndrome mouse model with IκB-ζ deficiency (Immunity, 2013. Vol38. 450-460), we determined whether regulatory T cells play a key role in Sjögren syndrome in association with age.

(Results) We found that regulatory T cells from IκB-ζ-deficient mice have a lower level of immune suppression. We generated T cell-specific, IκB-ζ-deficient mice and found that they did not develop Sjögren syndrome with age. However, these mice showed more effector/memory T cells in peripheral lymphnodes and also showed lower immune suppression by regulatory T cells. Therefore, IκB-ζ in regulatory T cells plays an important role in immune suppression and could be important for maintenance of immune homeostasis; however, it is also not associated with development of Sjögren syndrome. We also found that these mice did not develop Sjögren syndrome with age.

In addition, we generated B-cell-specific, IκB-ζ deficient mice to clarify the role of B cells in Sjögren syndrome. Not only did Sjögren syndrome develop with age, but a high concentration of anti-nuclear antibody in the serum was also observed in IκB-ζ deficient mice. However, B-cell-specific, IκB-ζ deficient mice did not develop Sjögren syndrome and a high concentration of anti-nuclear antibody was not noted in the serum. Interestingly, Toll-like receptor stimulation induced IκB-ζ in B cells and regulatory T-cell-independent antibody production (Hanihara-Tatsuzawa, et al., 2014 JBC, in press).

(Conclusion) IκB-ζ deficient mice show enhanced apoptosis in epidermal cells, which activates T cells, which in turn help to produce large amounts of anti-nuclear antibody by B cells. Lower levels of regulatory T cell suppression in IκB-ζ deficient mice may be one of the factors responsible for developing Sjögren syndrome with age, but it is not essential for the initial phase of this syndrome.