

第 155 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2007 年 10 月 17 日(水) 17 時 30 分~19 時 00 分

場 所: 実習館 2 階総合歯科医学研究所セミナールーム

演 者: 齋藤 一郎 氏 (鶴見大学歯学部・教授)

タイトル: シェーグレン症候群研究からドライマウスの臨床へ

シェーグレン症候群(SS)は乾燥性角結膜炎、慢性唾液腺炎を主徴とする原因不明の臓器特異的自己免疫疾患であり、病変の主座である唾液腺、涙腺にリンパ球浸潤を伴った腺組織破壊を認める。また患者血清中には種々の自己抗体が検出されることや高ガンマグロブリン血症がみられ、悪性リンパ腫の発症率が高いことも報告されている。

本症の病因の一つとして環境要因の関与が従来示唆されており、その根拠として1)外界に暴露されている臓器に発症すること、2)一卵性双生児の一致率が低いこと、3)EB (Epstein-Barr)ウイルスとの関連が示唆されている伝染性単核症から移行する症例が報告されていること、4)本症の経過中に EB ウイルス陽性のリンパ増殖性病変や悪性リンパ腫が生じること等が挙げられる。

演者もこれまでに SS の病変局所の腺上皮細胞や浸潤リンパ球から優位に EB ウイルス抗原や遺伝子が検出されることや、SS 患者から樹立した B 細胞株は無刺激下で高率に EB ウイルスを産生することなどを明らかにし、本ウイルスの再活性化が病態形成に関与している可能性を報告してきた (J. Exp. Med., 169: 2191, 1989)。

しかしながら、SS の発症や病態形成における詳細な本ウイルスの役割は明らかでなく、病変局所で検出される多量の EB ウイルスは SS の病因なのか、または過剰な自己免疫応答の結果なのか不明な点が多い。

このことから、本症における EB ウイルスを介した病態の成立機序を明らかにするために、既に演者らのグループが報告した SS に特異的な自己抗原とされる 120Kd  $\alpha$ -fodrin (Science 276: 604-607, 1997)の発現と EB ウイルスとの関連を検討したところ、ウイルス再活性化時に発現するシステインプロテアーゼがこの自己抗原の成立に重要であることを明らかにした (J. Immunol. 166:5801, 2001)。更に EB ウイルス感染細胞からも産生されるサイトカインで EB ウイルス構造遺伝子の一つである BCRF-1 領域と高い相同性が認められる IL-10 遺伝子を臓器特異的に発現させることにより、SS の病態が再現出来るか否かをトランスジェニックマウスで検証した。その結果、マウス唾液腺・涙腺に IL-10 依存的に Fas/Fas ligand を介した組織破壊が認められ、このことから、EB ウイルス感染細胞から産生される IL-10 も SS の病態形成に関与していることを報告してきた (J. Immunol. 162: 2488, 1999)。

このように、本ウイルスの活性化により生じた自己抗原による直接的な自己免疫反応の惹起や、IL-10 による自己抗原非依存的な細胞傷害が EB ウイルスを介して同時多発的に生じることにより病態が形成される機序が示唆され、以上のことから本症の一つのサブpopulationの成立機序として、EB ウイルス再活性化を介した発症機構を想定している。現在はその詳細な機序の解析を進めるとともに、エストロゲンを介した腺組織破壊の詳細な分子機構や (Mol. Cell. Biol. 26: 2924-2935, 2006)、疾患モデルマウスによる病因解析を積極的に進めると共に (Nature 441: 885-889, 2006)、唾液腺の再生に関する検討も行っており、本セミナーでは現在まで得られている研究成果を紹介する。

一方、演者は臨床研究も平行しておこなっており、2002 年 12 月、日本で初めて大学病院によるドライマウス外来が鶴見大学歯学部でスタートさせた。開設から現在までに、初診患者数は 2,600 人を超えておりEBM を満足させる十分なデータを持っていると考えている。「多くの症例を抱えるからこそ見えてきたもの」その「見えてきたものをトランスレーショナルリサーチ (基礎研究の臨床応用) により具現化することが、新たな医療の展開のはじまりになるのでは」と愚考している。実際に、従来型医療の領域を超えた、新たな職域を求める医療従事者も増えてきている。2002 年より演者が主宰するドライマウス研究会には 2,500 人の歯科医師が加入し、抗加齢歯科医学研究会もわずか半年で 1,200 人の組織になった。しかも、会員の大半が若い歯科医師であることは、将来を見据えた歯科医療の職域拡大につながる大きな成果であると考えており、これらの現況についても概説する。