

2021年7月29日

報道機関 各位

東北大学大学院医工学研究科
東北大学病院
東北大学大学院歯学研究科

指定難病シェーグレン症候群のモデルマウスを開発

【研究のポイント】

- 国の指定難病であるシェーグレン症候群^{注1}のモデルマウス *McH-lpr/lpr-RA1* マウスを開発した。このモデルマウスは、重篤な唾液腺炎と血管炎を高頻度に唾液腺で自然発症する。
- *McH-lpr/lpr-RA1* マウスは、これまでのモデルマウスと異なり致死的な腎炎などを発症しないため、長期に渡る治療薬投与の効果を調べる実験などに利用できる。
- *McH-lpr/lpr-RA1* マウスは、シェーグレン症候群の発症機構の解明や新たな治療法の開発に有用である。

【研究概要】

国の指定難病であるシェーグレン症候群は、ドライアイとドライマウスを主徴とする自己免疫疾患であり、女性に多く発症することが知られています。しかし、その発症機構と根本的な治療法は確立されておらず、発症機構の解明と新たな治療法の開発が急務となっています。

東北大学大学院医工学研究科腫瘍医工学分野の小玉 哲也教授の研究グループは、東北大学で開発された自己免疫疾患^{注2}*McH-lpr/lpr-RA1* (*McH/lpr-RA1*) マウスがシェーグレン症候群の動物モデルとして有用であることを報告しました。また、これまで唾液腺炎の疾患モデルとして使用されてきた *MRL/lpr* マウスでは、腎炎を発症するために短命でしたが、今回の新たなモデルマウスでは、腎炎を発症しないため長命であるという特長があり、長期に渡る治療薬投与の効果を調べる実験などに利用できます(図1)。

本研究結果は、2021年6月24日 *Immunology Letters* (電子版)に掲載されました。

【研究内容】

シェーグレン症候群は、ドライアイとドライマウスを主な特徴とする自己免疫疾患で、日本では難病の指定を受けています。男性に対する女性の患者の割合の比は1:9で、圧倒的に女性(特に閉経後)に多く発症します。本疾患により発症したドライアイとドライマウスが、患者の生活の質(QOL)を著しく低下させることが知られていますが、その発症機構と根本的な治療法は未だ確立されていません。したがって、本疾患の発症機構の解明と新たな治療法の開発は急務であり、その研究には本疾患のモデルマウスが世界中で使用され、重要な役割を果たしています。

McH/lpr/lpr-RA1 (McH/lpr-RA1) マウスは、東北大学病院歯科顎口腔外科の森士朗(もり しろう) 講師らによって、自己免疫性の重篤な関節炎を自然発症する関節リウマチの疾患モデルとして樹立された近交系マウスです。現在、理化学研究所のバイオリソースセンター(つくば市)に登録され(BRC No. RBRC11160)、国内外でこのマウスを必要とする研究者に提供されています(図 2)。今回の研究成果で、東北大学大学院医工学研究科腫瘍医工学分野の小玉 哲也(こだま てつや) 教授の研究グループは、森 講師、ならびに東北大学大学院歯学研究科歯学イノベーションリエゾンセンターの齋藤 恵一(さいとう けいいち) 助教と共同で、McH/lpr-RA1 マウスが新たなシェーグレン症候群の疾患モデルとなることを報告しました(図 3)。McH/lpr-RA1 マウスは、加齢に伴い自己免疫性の唾液腺炎、血管炎を唾液腺組織内で自然に併発します。16 週齢には唾液腺炎も血管炎も重症になり、炎症性細胞(主にリンパ球)が唾液腺組織に広範囲に侵入し、既存の唾液腺の構造も破壊されているのが、病理組織的に観察されました(図 3)。また、唾液の分泌時に唾液腺の腺細胞(唾液を生成する細胞)に発現して唾液分泌を促進させるAquaporin 5(アクアポリン5)というタンパク質が、このモデルマウスの唾液腺の腺細胞には発現していないか、非常に少量しか発現しておらず、唾液分泌が阻害されていることが示されました。シェーグレン症候群の患者の唾液腺においても、健全な人に比較して Aquaporin 5 の発現が減少していることが報告されており、McH/lpr-RA1 マウスの病理組織所見と一致しています。Aquaporin 5 の発現の抑制には、組織破壊を伴う唾液腺の著しい炎症が関与し、特にその炎症反応の過程で生成される活性酸素が重要な役割を果たしていることが示唆されました。さらに、McH/lpr-RA1 マウスは、唾液腺炎以外にも腎臓等で血管炎を発症します(図 4)。これまで、唾液腺炎の疾患モデルとして世界中で研究されてきた MRL/lpr マウスでは、腎炎を発症するために短命でしたが、今回の McH/lpr-RA1 マウスでは、腎炎の発症やリンパ節の腫脹を認めず長命であるという特長があり、長期に渡る治療薬投与の効果を調べる実験などに利用できます。

結論:今回報告した自己免疫疾患モデル McH/lpr-RA1 マウスは、シェーグレン症候群の唾液腺炎と血管炎の発症機構の解明や新たな治療法の開発に利用することができると期待されます。また、本疾患においては唾液腺に発症した血管炎と悪性リンパ腫の発症との関連性が報告されており、血管炎の発症機構を解明することにより、本疾患と悪性リンパ腫との関連性について調べることができると考えられます。

支援:本研究は、文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. シェーグレン症候群: 自己免疫反応(リンパ球などの免疫細胞が、自分自身の正常細胞を攻撃して傷害を与える反応)により唾液腺と涙腺の組織が損傷されて、口腔乾燥症(ドライマウス)と乾燥性角結膜炎(ドライアイ)が惹起される。また、関節リウマチなどの全身性疾患を合併することもあり、全身性疾患を伴わない一次性と伴う二次性に分類されている。
- 注2. 自己免疫疾患: 自己免疫反応により引き起こされる疾患であり、シェーグレン症候群以外にも、顔面の蝶形紅斑が特徴的な全身性エリテマトーデス、関節障害を起こす関節リウマチ等の多くの疾患が知られている。発症機構や根本的な治療法は、どの疾患でも確立されていない。

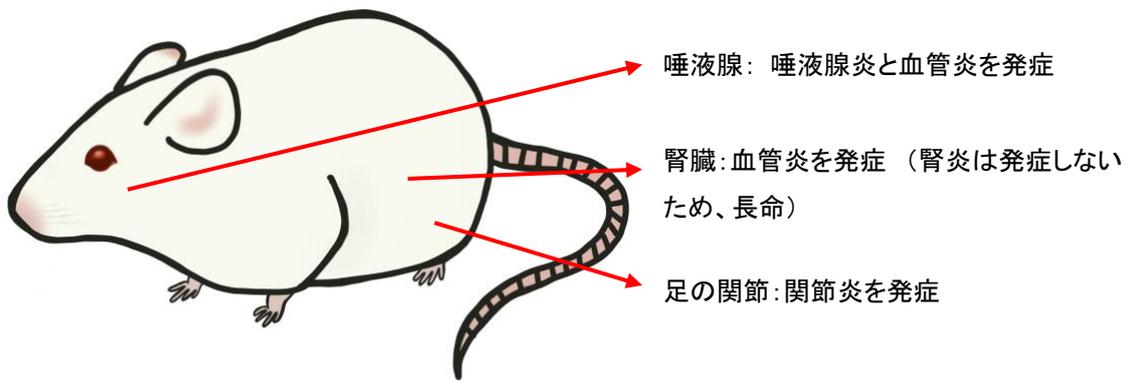


図 1 McH-*lpr/lpr*-RA1 マウスに自然発症する自己免疫疾患

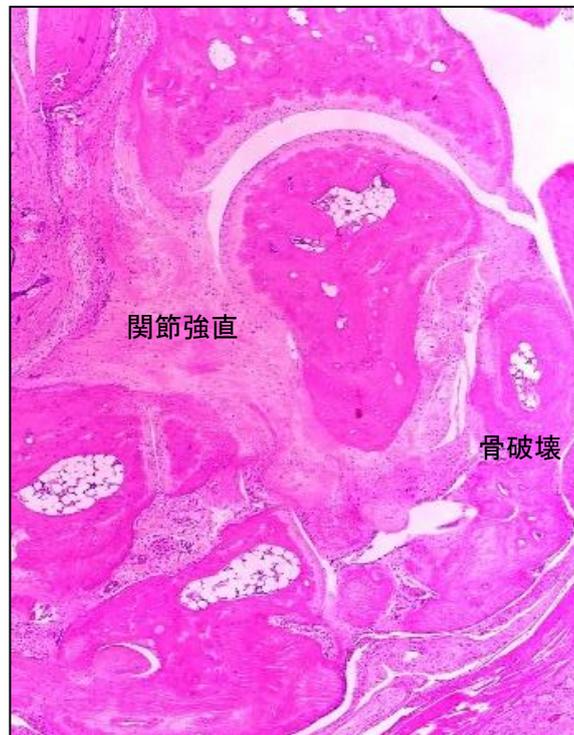


図 2 McH-*lpr/lpr*-RA1 マウスの足関節に自然発症した関節炎の病理組織所見。関節の組織が破壊されており、著明な骨吸収と関節強直がみられる。

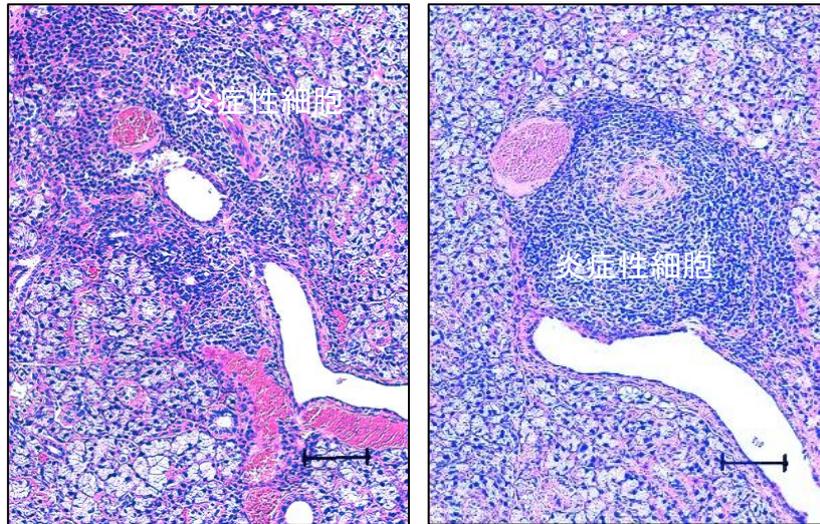


図3 McH-*lpr/lpr*-RA1 マウスの唾液腺に自然発症した唾液腺炎(左)と血管炎(右)。炎症性細胞が浸潤し、唾液腺組織と血管構造の破壊がみられる。

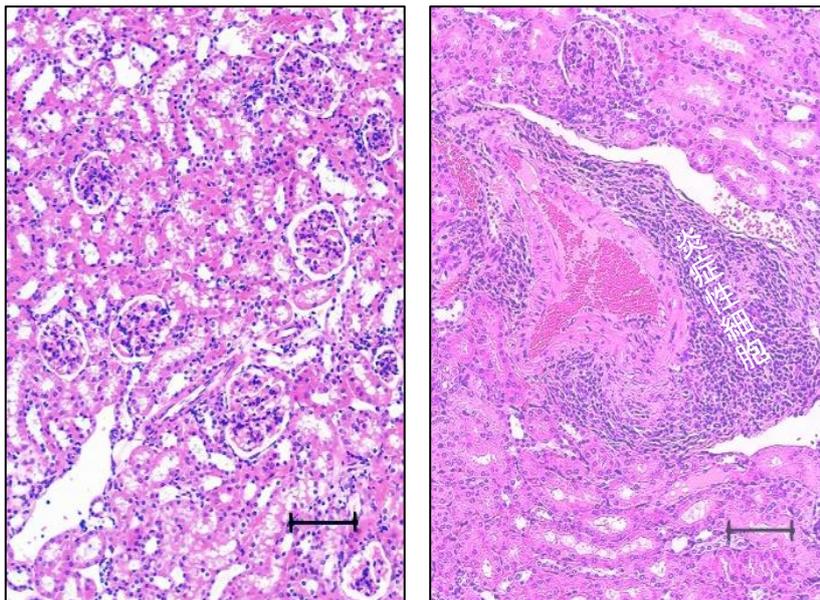


図4 正常な腎臓(左)とMcH-*lpr/lpr*-RA1 マウスの腎臓に自然発症した血管炎(右)。血管周囲に炎症性細胞が浸潤している。

【論文題目】

Title: McH-*lpr/lpr*-RA1 mice: A novel spontaneous mouse model of autoimmune sialadenitis

Authors: Keiichi Saito, Shiro Mori, Tetsuya Kodama

タイトル: McH-*lpr/lpr*-RA1 マウス: 新たな自己免疫唾液腺炎の自発性マウスモデル

著者名: 齋藤恵一 森士朗 小玉哲也

掲載誌名: Immunology Letters 237:3-10, 2021

DOI: 10.1016/j.imlet.2021.06.003

【本学研究者情報】

東北大学大学院医工学研究科腫瘍医工学分野・教授・小玉 哲也

研究者データベース

<https://web.tohoku.ac.jp/kodama/>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医工学研究科腫瘍医工学分野
教授 小玉 哲也

電話番号: 022-717-7583

Eメール: kodama.admin@grp.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医工学研究科

Eメール: bme-pr@grp.tohoku.ac.jp