

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

研究課題名：シェーグレン症候群の病態形成における HTLV-1 の関与
研究代表者：京都大学ウイルス研究所 教授 松岡 雅雄
研究分担者：九州大学大学院歯学研究院 教授 中村 誠司

研究要旨 HTLV-1 はシェーグレン症候群 (SS) の約 3 割がキャリアであり、以前より SS の発症に関与していることが示唆されていたが、その詳細についてはいまだ不明である。近年では HTLV-1 のケモカインを介した細胞依存性感染が注目されていることから、本研究では、抗 HTLV-1 抗体陽性 SS 患者と陰性 SS 患者の臨床像および免疫学的所見について比較検討を行った。その結果、HTLV-1 が TARC/CCR4 シグナルを介して SS の病態形成に関与していることが示唆され、非感染 SS 患者と全く異なった機序で発症する可能性も考えられた。

A. 研究目的

シェーグレン症候群 (SS) は、ドライマウスやドライアイを主症状とし、唾液腺や涙腺などの外分泌腺が障害を受ける臓器特異的自己免疫疾患である。病態が進展すると、高ガンマグロブリン血症や悪性リンパ腫などの腺外症状が出現することから、リンパ増殖性病変とも称されている。その病因、発症機序については不明な点が多いが、遺伝的要因、免疫異常、女性ホルモンの影響、そしてウイルス感染などの環境要因が考えられている。その中でも HTLV-1 は SS 患者の約 3 割が感染していることも報告されており、以前より SS の病態成立に HTLV-1 感染が関わっていることが推察されるが、その発症機序については、いまだ明らかにされていない。そこで本研究では抗 HTLV-1 抗体陽性 SS 患者と陰性 SS 患者の臨床像および免疫学的所見について比較検討を行った。

B. 研究方法

2000 年から 2013 年までに当科を受診した SS 患者 155 例を対象とし、そのうち、抗 HTLV-1 抗体陽性患者 20 例、陰性患者 135 例に分けて検討を行った。まず臨床所見（平均年齢、性別、唾液分泌量、画像所見、血清学的所見、病理所見）について比較検討を行った。さらに病理組織を用いて、近年 HTLV-1 と関連が指摘されているケモカイン (MDC、TARC) とケモカインレセプター (CCR4) の発現と局在について検索した。

（倫理面への配慮）

本研究は生体材料を使用するため、主治医が説明文書を使用して患者に説明し、患

者及び家族から書面で同意書を得る。解析結果の論文などでの公表に際しては、患者の個人を識別できる情報は公表しない。個人情報保護のため、検体は符号により匿名化し、符号を結びつける対応表および個人情報情報は実験責任者が厳重に保管する。

C. 研究結果

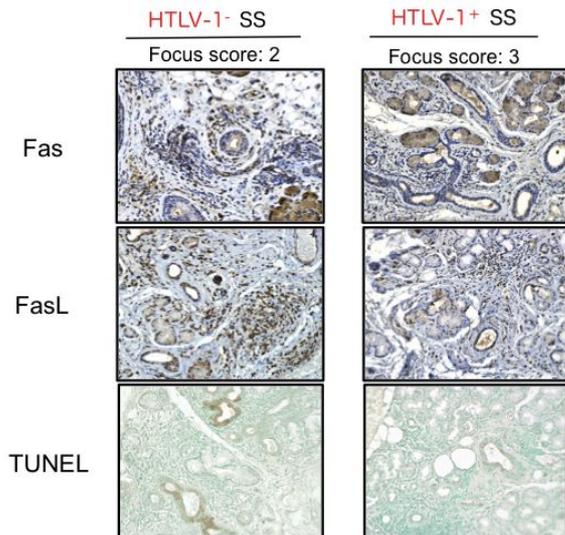
抗 HTLV-1 抗体陽性 SS 患者は陰性患者と比較して、平均年齢、男女比に有意な差はなく、唾液分泌量はやや多かった。唾液腺造影では進行例が多く、口唇腺組織でもリンパ球浸潤は強かった。血清学的所見では、リウマチ因子や抗核抗体、抗 SS-A 抗体の陽性率に有意な差はなかったが、抗 SS-B 抗体は優位に低かった（下図参照）。

	HTLV-1 陰性 SS (n=135)	HTLV-1 陽性 SS (n=20)
年齢(歳)	56.0 ± 18.5	58.9 ± 12.1
性別(男:女)	1:13.3	0:20
唾液分泌量検査(ml)	10.92 ± 9.33	8.94 ± 7.21
唾液腺造影検査 (Rubin & Holt 分類)		
stage I (%)	58	55
stage II (%)	24	45
stage III (%)	13	5
stage IV (%)	5	0
リンパ球の浸潤程度 (石川・小守分類)		
± (%)	0	5
+	60	55
2+ (%)	25	40
3+ (%)	15	0
胚中心形成 (%)	21	0
自己抗体陽性率		
IgG (%)	74.0	85.0
IgA (%)	31.8	40.0
IgM (%)	34.0	15.0
RF (%)	62.2	40.0
ANA (%)	88.1	85.0
抗 SS-A 抗体 (%)	74.8	85.0
抗 SS-B 抗体 (%)	43.0	15.0*

* $P < 0.05$ χ^2 検定

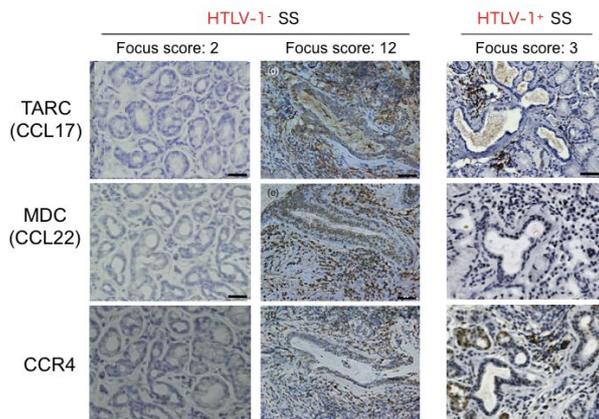
D. 考察

また、口唇腺組織を用いて、まずアポトーシスの有無 (Fas、FasL、TUNEL) について両者を比較してみると、抗 HTLV-1 抗体陽性 SS 患者は陰性患者と比較して、SS でよく認められる導管内のアポトーシス関連の分子の亢進は認めなかった(下図参照)。



口唇腺におけるアポトーシス関連因子の発現

さらに、HTLV-1 がコードする Tax の作用により、ICAM-1 が細胞膜上に強く発現し、MDC が大量に産生分泌され、CCR4 陽性 T 細胞が選択的に遊走される。遊走してきた CCR4 陽性 T 細胞は ICAM-1 を介して HTLV-1 感染 T 細胞と強固に結合するとされている。そのため、MDC、TARC、CCR4 についてもその発現と局在を検索した。



その結果、抗 HTLV-1 抗体陰性 SS 患者では、TARC および MDC は導管内とその周囲に、CCR4 は導管周囲のリンパ球に発現を認めた。一方、抗 HTLV-1 抗体陽性 SS 患者では、リンパ球の浸潤が軽度であるにもかかわらず、TARC および CCR4 は導管周囲のリン

パ球に発現を認めたが、MDC はほとんど発現していなかった。

D. 考察

これらの結果より、HTLV-1 はリンパ球に感染することで、TARC の分泌を誘導し、そのレセプターである CCR4 陽性細胞を遊走させ、Cell-Cell contact の感染を引き起こさせ、SS の病態形成に関与していることが示唆された。しかし、過去の報告で示唆されている MDC の発現は認められず、寛容は低いと考えられる。

E. 結論

近年、HTLV-1 のケモカインを介した細胞依存性感染が注目されているが、本研究でも HTLV-1 が TARC/CCR4 シグナルを介して SS の病態形成に関与していることが示唆され、非感染 SS 患者と全く異なった機序で発症する可能性も考えられた

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, **Nakamura S**. T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review. J Autoimmun. in press, 2013. 査読あり
- Tsuboi H, Asashima H, Takai C, Hagiwara S, Yokosawa M, Hirota T, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, **Nakamura S**, (他 8 名). Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjögren's syndrome in Japan. Mod Rheumatol. in press, 2013. 査読あり
- Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, **Nakamura S**, (他 7 名). Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjögren's syndrome in Japanese patients. Mod Rheumatol. 23(2):219-25, 2013. 査読あり

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 森山雅文、中村誠司 「シェーグレン症候群：最新の知見」、シェーグレン症候群の発症と病態進展における Th サブセットの関与 111-118 頁、先端医学社、炎症と免疫 9月号、2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし