

様式 8

論 文 内 容 要 旨

題 目

Pathological Analysis of Ocular Lesions in a Murine Model of Sjögren's Syndrome
(シェーグレン症候群疾患モデルマウスにおける眼病変の病理学的解析)

著 者 牛尾 綾 (口腔分子病態学分野)

内容要旨

【目的】

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome; SS) は涙腺・唾液腺の外分泌腺を標的とし、乾燥性角結膜炎及び口腔乾燥症を主症状とする自己免疫疾患である。SS 患者の約 9 割は乾燥性角結膜炎によるドライアイ、眼の異物感や羞明などの不快症状を有するとされている。これまでの SS モデルマウスを用いた研究で、涙腺では導管周囲に CD4 陽性 T 細胞を主体とする免疫細胞の集簇が報告されているが、眼領域の組織における病変に関しては不明である。本研究では、病理学組織学的手法を用いて眼領域の SS 病態形成における分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

【材料及び方法】

舌下腺に分化異常を有する雌 NFS/*sld* マウスの胸腺を生後 3 日目に摘出することによって作製した原発性 SS モデルマウスを使用し、マルチプレックスイムノアッセイを用いて涙液中のサイトカイン・ケモカイン量を網羅的に解析した。さらに、眼窩領域における SS 病態の詳細について Hematoxylin-Eosin 染色・多糖類染色 (Periodic acid-Schiff; PAS) 法・蛍光免疫染色法を用いて対照マウスと比較・検討した。また、定量 RT-PCR 法を用いて、涙腺および角膜組織における種々のサイトカイン・ケモカイン発現を確認した。

【結果】

SS モデルマウスでは対照マウスと比較して粘液産生細胞数の低下、涙液量の減少等の機能障害がみられた。モデルマウスの Harderian 腺、眼窩内涙腺、眼窩外涙腺では拡張した導管周囲に炎症細胞の集簇像が認められ、フローサイトメーター及び蛍光免疫染色にて CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、B 細胞、マクロファージが局在することを確認した。さらに涙腺組織では T 細胞誘導、炎症及び涙液分泌に関与するサイトカインやケモカインの発現が有意に増加することを確認した。また、角膜組織においてもモデルマウスにおいて Interleukin-6、Tumor necrosis factor- α (TNF- α)、CXCL12 等の炎症性サイトカイン・ケモカインの発現上昇を認めた。

【考察】

SS モデルマウスの涙腺・角結膜組織では T 細胞やマクロファージ等の炎症性細胞の遊走や炎症に関わるサイトカイン・ケモカインの発現上昇が SS 病態形成に関与しており、その結果、涙液分泌量の低下等の機能障害を招くことが示唆された。