

論 文 内 容 要 旨

題 目 Disturbed natural killer cell homeostasis in the salivary gland enhances autoimmune pathology *via* IFN- $\gamma$  in a mouse model of primary Sjögren's syndrome (原発性シェーグレン症候群モデルマウスにおいて唾液腺Natural killer細胞の恒常性の破綻がIFN- $\gamma$ を介して自己免疫病変を増強する)

著 者 佐藤 真美 (口腔分子病態学分野)

内容要旨

**【目的】** 様々な免疫担当細胞の中で、自然免疫に関与するリンパ球として自然リンパ球 (Innate lymphoid cell: ILC) が知られている。ILC の中でも 1 型免疫応答で働く細胞として ILC1 と Natural killer (NK) 細胞があげられる。NK 細胞は、1 型糖尿病、原発性胆汁性胆管炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、関節リウマチ、シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome : SS) など、様々な全身性あるいは臓器特異的自己免疫疾患の病因に関与することが知られている。しかしながら、SS 標的臓器での自己免疫反応において、NK 細胞を介した分子メカニズムの詳細は不明である。この研究では SS の疾患モデルマウスを用いて、唾液腺での NK 細胞の特性と SS 発症との関係を解析することを目的とした。

**【材料および方法】** 舌下腺に分化異常を有する NFS/*sld* マウスを用い、生後 3 日目に新生仔胸腺摘出術を行って SS モデルマウスを作製した。唾液腺病変に対し、病理組織学的解析、免疫組織化学染色、フローサイトメトリー解析を実施した。また、抗 asialo-GM1 抗体投与により NK 細胞を除去し、唾液分泌量を評価した。

**【結果】** 免疫組織化学染色により、SS モデルマウスの唾液腺病変内に NKp46+ NK 細胞が見られた。フローサイトメトリー解析により、6 週齢の SS マウス唾液腺において conventional NK (cNK) 細胞数が対象群に比較して有意に多いことが確認された。12 週齢の SS マウス唾液腺では未成熟な CD27- CD11b- NK 細胞や成熟した CD27- CD11b+ NK 細胞が有意に増加していた。NK 細胞の機能的評価のために、CD4+ T 細胞応答を制御して自己免疫反応を抑制する TRAIL の発現を検討した。SS マウス唾液腺では TRAIL+ NK 細胞の gMFI は減少していたものの、受容体の DR5+ CD44<sup>high</sup> CD4+ T 細胞の数は有意に増加していた。サイトカイン産生能としては、SS マウス唾液腺の T 細胞よりも NK 細胞の方が IFN- $\gamma$  陽性細胞が有意に多かった。NK 細胞中和抗体を投与したところ、唾液分泌能に改善が見られたが、病理組織学的には SS マウスの炎症性病変は変化しなかった。また、中和抗体投与により唾液腺 cNK 細胞は対象群に比較して有意に減少していたが、resident NK 細胞の増加が見られた。

**【考察】** SS モデルマウスにおいて、唾液腺での自己免疫病変の発症時期とされる 6 週齢前後に唾液腺 cNK 細胞の増加が見られ、T 細胞、B 細胞、マクロファージなどの他の免疫担当細胞と相互作用して、SS の発症に関与している可能性が考えられた。また、SS モデルマウスにおいて唾液腺 NK 細胞の成熟が促進していた。唾液腺 NK 細胞は IFN- $\gamma$  を豊富に産生し、自己反応性を増強すると考えられた。NK 細胞の中和抗体投与実験から、cNK 細胞と rNK 細胞の割合の均衡性が唾液腺組織における自己免疫反応に影響することが示唆された。