

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 口 甲口保 乙 口 乙口保 口 修	第 489号	氏名	佐藤 真美
審査委員	主 査 工藤 保誠 副 査 三好 圭子 副 査 吉村 弘			

題 目

Disturbed natural killer cell homeostasis in the salivary gland enhances autoimmune pathology via IFN- γ 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- γ を介して自己免疫病変を増強する)

要 旨

自然リンパ球の一種であるNatural killer (NK) 細胞は、1型糖尿病、関節リウマチ、原発性シェーグレン症候群 (primary Sjögren's syndrome : pSS) など、様々な自己免疫疾患の病因に関与することが知られている。本論文は、pSS疾患モデルマウスを用いて唾液腺でのNK細胞の特性と発症との関係を解析した研究である。

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、pSSモデルマウスを作製した。免疫組織化学染色により、pSSマウスの唾液腺に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pSSマウス唾液腺においてconventional NK (cNK) 細胞数が多いことが確認された。12週齢のpSS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細胞が増加していた。サイトカイン産生能として、pSSマウス唾液腺のT細胞よりもNK細胞においてIFN- γ 陽性細胞が多く認められた。NK細胞中和抗体である抗asialo-GM1抗体を投与したところ、唾液分泌能に改善が見られたものの、病理組織学的にpSS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細胞は減少していたが、resident NK (rNK) 細胞の増加が見られた。

本研究により、pSSマウスにおいて、自己免疫病変の発症時期とされる6週齢で唾液腺cNK細胞の増加が見られ、他の免疫担当細胞と相互作用して病態に関与している可能性が考えられた。また、pSSマウスでは唾液腺NK細胞の成熟が見られ、IFN- γ を豊富に産生して自己反応性を増強していると考えられた。NK細胞の中和抗体投与実験から、cNK細胞とrNK細胞の割合の均衡が唾液腺における自己免疫反応に影響することが示唆された。本研究成果は、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NK細胞の恒常性の破綻がIFN- γ を介して自己免疫病変を増強することを提案した。

以上より、本研究は歯科医学領域にとどまらず、医療全体の発展に寄与するものであり、申請者は当該分野における学識と研究能力を有していると評価し、博士(歯学)の学位の授与に相応しいと判断した。