

(吉村俊祐) 論文内容の要旨

主 論 文

(Abnormal distribution of AQP5 in labial salivary glands is associated with poor saliva secretion in patients with Sjögren's syndrome including neuromyelitis optica complicated patients)

(シェーグレン症候群及び視神経脊髄炎合併シェーグレン症候群患者における唾液分泌低下とAQP5の発現分布異常が関連する)

(著者名 吉村俊祐 中村英樹 寶來吉朗 中嶋秀樹 白石裕一
林徳眞吉 高橋利幸 川上純)

(掲載雑誌名 Modern Rheumatology・2015 Sep 16:1-21. [Epub ahead of print])

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻

(主任指導教員：川上純 教授)

※主任指導教員が不在の場合は、教室主任代理を記入すること。

緒 言

口腔乾燥、眼乾燥を特徴とするシェーグレン症候群には中枢神経を含む腺外合併症を呈することが知られており、横断性脊髄炎なども合併しうる。アクアポリン4抗体が陽性となる視神経脊髄炎では横断性脊髄炎、特に3椎体以上の長大な脊髄病変を呈することが特徴である。長大な脊髄病変を呈する脱髄性疾患では以前より唾液腺炎の合併が報告されており、シェーグレン症候群と視神経脊髄炎の唾液腺炎には病理学的な類似性が考えられる。本研究ではアクアポリン4及びアクアポリン5の発現分布に焦点をあてて検討した。

対象と方法

口唇生検の同意が得られたシェーグレン症候群を合併した視神経脊髄炎関連疾患患者4例、シェーグレン症候群患者8例を検討した。口腔乾燥を主訴に唾液腺生検を行ったが唾液腺の炎症を認めなかった3症例をコントロール群として登録した。口唇生検で得られた唾液腺を免疫組織学的に検討しAQP4, AQP5及びTNF α の発現について検討した。また、初代培養唾液腺上皮細胞をもちいてTNF- α 及びIL-10刺激下

でのAQP5の発現をWestern blotting法で検討した。

結 果

AQP4の発現は唾液腺組織には認められなかった。AQP5については、対照群では腺腔側への局在が認められたが、シェーグレン症候群やシェーグレン症候群を合併した視神経脊髄炎では局在が消失しており、NMO合併例でよりその傾向が強かった。唾液腺分泌量とその局在の消失は関連を認めた。TNF α についてはシェーグレン症候群と視神経脊髄炎合併例では差異はみとめなかった。初代培養唾液腺上皮細胞を用いた検討ではTNF α 刺激下とIL-10刺激下でもAQP5の発現量に差は認めなかった。

考 察

シェーグレン症候群と視神経脊髄炎関連疾患合併シェーグレン症候群から生検を行った口唇唾液腺におけるAQP4及びAQP5の検討し以下の知見を得た。

シェーグレン症候群、視神経脊髄炎関連疾患合併シェーグレン症候群や対照群でもAQP4発現は見られなかった。中枢神経ではAQP4タンパクの脱落が報告されているが、唾液腺でのAQP4タンパクの関与は明らかでない。

二つ目に、AQP5の発現分布異常は唾液腺分泌低下と関連があることを示した。Steinfeldらは本研究のシェーグレン症候群の患者にみられたのと同様にAQP5の口唇唾液腺での発現分布異常を報告している。唾液腺分泌の低い集団でよりAQP5の腺腔側の発現が落ちていたことは、AQP5は唾液分泌機能に関与する主要な水路であるという仮説を裏付ける。これらの変化は唾液腺分泌に影響する液性因子、アポトーシス関連分子及び、炎症性サイトカインを含む他の因子の存在が影響しうることが考慮しなければならない。AQP5の分布異常は涙腺でも確認されており、SSの外分泌異常に共通の所見であることを示唆している。

3つ目に、シェーグレン症候群と視神経脊髄炎関連疾患合併の口唇唾液腺の病理所見は類似しているが、AQP5の分布異常の程度は視神経脊髄炎関連疾患合併の患者で強い傾向にあり、炎症細胞浸潤も視神経脊髄炎関連疾患合併で軽度である傾向があった。視神経脊髄炎関連疾患に特有の液性因子がAQP5の発現に異常に影響しているのかもしれない。視神経脊髄炎の疾患頻度がまれであり、症例数が限られているため、今回の解析には限界があるが、上記の知見を得た。さらに、液性因子の一つとしてTNF- α の発現を検討した。シェーグレン症候群及び視神経脊髄炎合併シェーグレン症候群での口唇唾液腺でのTNF- α の発現には明らかな差は認めなかった。シェーグレン患者でTNF α やIL-10が血清または口唇唾液腺で上昇していることが報告されており、同様にNMOでも血清及び髄液での上昇が報告されている。ウェスタンブロットを用いAQP5発現量とTNF α ・IL-10の影響を検討したが、この研究では、シェーグレン症候群と視神経脊髄炎関連疾患合併群いずれでもTNF α の発現量に差は認めなかった。我々の結果ではTNF α もIL-10もAQP5の発現に影響しなかった。これらの結果はAQP5の発現パターンへの影響は不明だが、サイトカイン自体はAQP5発現総量に影響しないことを示唆する。現時点では、その他の因子や機械刺激などがAQP5の発現分布の変化に影響するかはわかっていない。要約すると、AQP5はシェーグレン症候群及び視神経脊髄炎関連疾患合併シェーグレン症候群において唾液腺機能不全に関与している。今後の体液性もしくは細胞性免疫に伴うAQP5のユニークな運動変化の解明が望まれる。(1834字)