

博士(医学) 木本 理

## 論文題目

Activation of the interferon pathway in the peripheral blood of patients with Sjögren's syndrome

(シェーグレン症候群患者の末梢血におけるインターフェロン経路の活性化)

## 論文内容の要旨

### [目的]

シェーグレン症候群は唾液腺炎、乾燥性角結膜炎を特徴とする慢性炎症性疾患であり、眼球乾燥感や口腔乾燥感を主症状とする。また、症例によっては関節炎やリンパ節腫脹、血管炎など様々な臓器障害を合併する。しかし、現在でも病因やどのような例が臓器障害を発症するかなど不明な部分が多い。近年シェーグレン症候群患者の唾液腺組織でインターフェロン関連遺伝子の高発現が報告され、血清や唾液腺でのインターフェロン産生も報告されるようになったが、その意義は不明である。本研究ではシェーグレン症候群の末梢血に特異的に発現している遺伝子を同定し、病態との関連を検討した。

### [方法]

シェーグレン症候群患者 19 例 (すべて女性)、健常コントロール 10 例 (男性 5 例、女性 5 例)、疾患コントロールとして関節リウマチ患者 10 例より末梢血を採取し、DNA マイクロアレイ解析を施行し、異常発現遺伝子を同定した。さらに、シェーグレン症候群患者 37 例 (男性 2 例、女性 35 例) と健常コントロール 9 例 (男性 1 例、女性 8 例) より末梢血を採取。DNA アレイ解析で同定した発現異常遺伝子について、定量的 real-time PCR を用い発現量を検証し、臨床像、検査データ、病理組織学的所見、唾液分泌機能、涙液分泌機能等との関連を解析し、遺伝子発現の意義を検討した。

### [結果]

DNA アレイ解析で 778 遺伝子を検討した結果、シェーグレン症候群患者の末梢血では、健常コントロール群に比しインターフェロン関連遺伝子の高発現を認めた。原発性シェーグレン症候群、二次性シェーグレン症候群患者ともに、発現量上位 10 遺伝子のうち 6 遺伝子が、I 型インターフェロン誘導遺伝子であった。関節リウマチ患者では発現量上位 10 遺伝子のうち 3 遺伝子が I 型インターフェロン誘導遺伝子であった。特に原発性シェーグレン症候群患者では Interferon- $\alpha$  inducible protein 27 (IFI27) の高発現が顕著であった。さらに、IFI27 遺伝子発現量を定量的 real time-PCR 法にて検証したところ、シェーグレン症候群患者で健常コントロールと比べ有意に増加していた ( $P=0.001$ )。臨床データとの比較では、シェーグレン症候群患者の血清 IgG 値と IFI27 遺伝子発現量に有意な正の相関を認めた ( $r=0.462$ ,  $P=0.004$ )。その他、血清  $\beta_2$  ミクログロブリン値 ( $r=0.385$ ,  $P=0.022$ )、可溶性 IL-2 レセプター値 ( $r=0.473$ ,  $P=0.005$ )、赤沈 (hr) 値 ( $r=0.333$ ,  $P=0.047$ )、抗核抗体 speckled type 抗体価 ( $r=0.445$ ,  $P=0.007$ ) と IFI27 遺伝子発現量に有意な正の相関を認めた。しかし、口腔乾燥感や眼乾燥感、

皮疹、関節炎などは IFI27 遺伝子発現量との相関を認めなかった。

#### [考察]

シェーグレン症候群では非特異的な症状が多く、血清 IgG 値や可溶性 IL-2 レセプター値、 $\beta_2$  ミクログロブリン値、抗 SS-A 抗体価、抗 SS-B 抗体価が上昇することが知られているが、感度・特異度の高い血清マーカーは存在していない。疾患活動性の把握や病態に適した治療法を確立するために疾患活動性マーカーを同定することは重要である。本研究ではシェーグレン症候群患者末梢血で IFI27 遺伝子発現量の増加と様々な臨床データとの相関を認めた。IFI27 遺伝子は全身性エリテマトーデスや皮膚筋炎においても発現量の上昇が報告されているが、これらの疾患では最も発現が増大している遺伝子ではなく、IFI27 はシェーグレン症候群に特異的かつ有用な疾患活動性マーカーの一つとなる可能性が示された。

形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cells: pDC) は I 型インターフェロンの主な産生細胞であり、ウイルスや免疫複合体の刺激でインターフェロン  $\alpha$  を産生する。シェーグレン症候群患者の唾液腺組織からは活性化した pDC が検出されており、また、I 型インターフェロンは B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF) の産生亢進を促し、BAFF は B 細胞の生存、免疫グロブリンのクラススイッチに関与している。シェーグレン症候群患者の唾液腺に集簇している炎症細胞には BAFF 蛋白の高発現が認められており、血清 IgG 値の上昇はインターフェロン経路の活性化による B 細胞の活性化を反映している可能性がある。このことは我々の研究結果と合致している。今回の検討では、臓器障害との関連を認めなかったが、今後、インターフェロン誘導遺伝子レベルが病期の進展にどのように影響していくか経時的な解析も必要と考えられた。

#### [結論]

シェーグレン症候群症例において末梢血インターフェロン経路の活性化が認められた。その中でも IFI27 遺伝子発現量の著明な増加が認められ、各種臨床データと相関し、シェーグレン症候群の病態に関与した疾患活動性のマーカーとなりうる可能性とインターフェロン経路が治療の標的となり得る事が示された。

### 論文審査の結果の要旨

シェーグレン症候群は涙腺と唾液腺を主体とした外分泌腺障害をきたす自己免疫疾患であるが、間質性肺炎、腎炎、神経障害など全身の多彩な臓器障害を合併しうる。現在この疾患に対する非特異的な血清マーカーはあるものの、疾患の活動性の把握や治療効果の判定に疾患特異的な活動性マーカーはない。一方、血清や唾液腺でのインターフェロン産生が近年注目されてきている。そこで申請者らは、シェーグレン症候群患者の末梢血に特異的に発現している遺伝子を健常者、関節リウマチ患者を対照に同定し、病態との関連を検討した。

シェーグレン症候群患者の末梢血において 778 の遺伝子について DNA マイクロアレイ解析を施行し、Interferon- $\alpha$  inducible protein 27 (IFI27) が高発現していることを見出した。さらに、IFI27 遺伝子発現量を定量的 Real time-PCR 法で検証し、患者では健常者と比べ有意に増加していることを確認した。また、臨床データとの比較では、IFI27 遺伝子の発現量は、現在血清マーカーとして臨床的に用いられている血清 IgG 値、血清  $\beta$ 2 ミクログロブリン値、可溶性 IL-2 レセプター値、赤沈(/hr)値、抗核抗体 speckled type 抗体価のいずれとも有意な正の相関を認めた。これらの結果から、申請者らはシェーグレン症候群の症例において IFI27 が疾患特異的な活動性マーカーのひとつになることを指摘した。

審査委員会では、申請者らの研究は、シェーグレン症候群における末梢血でのインターフェロン経路の活性化と特異的な IFI27 遺伝子の高発現を明らかにし、病態の解明および臨床応用に大きく寄与する優れた研究であると高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと、審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 宮嶋 裕明  
副査 峯田 周幸 副査 橋爪 秀夫