

## 難治性唾液腺疾患の診断における唾液腺検査の有用性と発症メカニズムに関する研究：IgG4関連涙腺・唾液腺炎とシェーグレン症候群に注目して

坂本，瑞樹

<https://doi.org/10.15017/2534398>

---

出版情報：Kyushu University, 2019, 博士（歯学），課程博士  
バージョン：  
権利関係：

氏 名 : 坂本 瑞樹

論 文 名 : 難治性唾液腺疾患の診断における唾液腺検査の有用性と発症メカニズムに関する研究  
～IgG4 関連涙腺・唾液腺炎とシェーグレン症候群に注目して～

区 分 : 甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

難治性唾液腺疾患としてはシェーグレン症候群 (SS) が広く知られているが、近年では本邦から提唱された新たな疾患概念である IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) も注目されている。IgG4-DS は IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の 1 つで、高 IgG4 血症と涙腺・唾液腺における著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤や線維化を伴う腫脹を特徴とする。診断には罹患臓器の病理検査が重要であるが、大唾液腺が罹患している場合、腫瘍との鑑別も考慮して全摘出されることも多く、唾液分泌機能の低下や顔面神経障害などの合併症が生じることがある。そこで研究 1 では、より侵襲の少ない唾液腺検査 (口唇腺生検および顎下腺超音波検査) における IgG4-DS の診断能について検討を行い、現行の診断基準への適応について検証を行った。一方、SS は涙腺や唾液腺などの外分泌腺が特異的に障害される自己免疫疾患であり、診断基準については確立しているものの、その病因や病態形成についてはいまだ不明な点が多い。しかし、最近の研究では、自然免疫に必須な病原体認識センサーである TLR が全身性エリテマトーデスや関節リウマチなどの自己免疫疾患の病態形成に関与していることが報告されている。そこで研究 2 では、SS における TLR の発現に注目し、IgG4-DS の病態形成に関わる新たな TLR 関連分子の同定と機能解析を行った。以下に本研究で得られた結果をまとめた。

#### 研究 1. IgG4-DS の診断における唾液腺検査の有用性についての検討

新たな唾液腺検査として、侵襲の少ない口唇腺生検と非侵襲性の顎下腺超音波検査について検討を行った。超音波検査は「血流豊富な結節状の低エコー」または「深部にしたがって正常像に移行する網状の低エコー」を認めた場合を陽性とした。その結果、口唇腺生検および超音波検査の感度・特異度・正診率はそれぞれ 100%、91.9%、95.6%と 64.5%、73.8%、75.0%であった。以上の結果から、IgG4-DS の診断における超音波検査は極めて有用であり、現行の診断基準の診断項目としても十分に適応できることが示唆された。

#### 研究 2. SS の発症における TLR8 陽性単球/マクロファージの関与

DNA マイクロアレイおよびバリデーションでは、TLR8 のみが SS の唾液腺で発現が亢進しており、主な発現細胞は単球/マクロファージ (CD68 陽性細胞) であった。そこで、ヒト単球細胞株に TLR8 を過剰発現もしくはノックアウトさせ、TLR8 アゴニストで刺激実験を行うと、TLR8 を過剰発現させた細胞株では有意に TNF- $\alpha$  の産生が亢進していたが、ノックアウトさせた細胞株では TNF- $\alpha$  の産生はほとんど認められなかった。TNF- $\alpha$  は炎症性サイトカインとして Th1 誘導型炎症を引き起こし、SS でも唾液腺における組織破壊およびアポトーシスに関与していることが報告されている。以上の結果から、TLR8 による刺激を介して活性化した単球/マクロファージが TNF- $\alpha$  を産生することで、SS の発症に関与していることが示唆された。今後、TLR8 は SS の診断においても特異的な分子として診断マーカーに応用できることも推察される。