

## 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～			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	自見 英治郎
	副 査	九州大学	教授	西村 英紀
	副 査	九州大学	教授	森 悦秀

### 論 文 審 査 の 結 果 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ったところ、顎下腺超音波検査と口唇腺生検の感度・特異度・正診率はそれぞれ、100%、83.8%、91.7%と 64.5%、73.8%、75.0%であった。さらに、顎下腺超音波検査と口唇腺生検を血清 IgG4 値の結果と組み合わせた診断能はそれぞれ、100%、94.6%、97.1% と 64.5%、91.9%、79.4%となり、顎下腺超音波検査に血清 IgG4 値を組み合わせた場合は、感度・特異度・正診率とも 9 割を超える非常に高い診断能となった。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 Toll like receptors (TLRs) 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ことから、研究 2 では、SS における TLRs の発現を検討したところ、SS の唾液腺の単球・マクロファージで TLR8 の発現が亢進していた。そこで TLR8 を過剰発現したヒト単球細胞株を TLR8 アゴニストで刺激すると TNF $\alpha$ の産生が亢進し、一方、TLR8 をノックアウトしたヒト単球細胞株を TLR8 アゴニストで刺激しても TNF $\alpha$ の産生は見られなかった。TLR8 は SS の診断の特異的な分子マーカーとして応用できる可能性が示唆された。

本論文は SS や IgG4-DS の新たな診断法の基準を提唱するものであり、臨床的意義も高い。従って、博士(歯学)の学位授与に値する。