

## ROR $\gamma$ t antagonist improves Sjögren's syndrome/like sialadenitis through downregulation of CD25

小野, 由湖

<https://doi.org/10.15017/4060089>

---

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 : 小野 由湖

論 文 名 : ROR $\gamma$ t antagonist improves Sjögren's syndrome-like sialadenitis through downregulation of CD25

(ROR $\gamma$ tアンタゴニストはシェーグレン症候群様の唾液腺炎をCD25の抑制を介して改善する)

区 分 : 甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

T細胞特異的 ROR $\gamma$ t トランスジェニックマウス (ROR $\gamma$ tTg) は、シェーグレン症候群 (SS) に類似した唾液腺炎を自然発症するが、その機序には ROR $\gamma$ t を強発現した CD4<sup>+</sup>T 細胞の浸潤と制御性 T 細胞の減少が関与することを明らかにした。そこで本研究では、SS の新規治療薬の開発を目的に、ROR $\gamma$ t アンタゴニスト (A213) による ROR $\gamma$ tTg の唾液腺炎の抑制効果と作用機序について検討した。

本研究では、6 週齢の雌 ROR $\gamma$ tTg に A213 あるいは PBS を 3 日に 1 回 2 週間経口投与し、唾液分泌量、唾液腺の病理組織学的評価、脾臓および頸部リンパ節 CD4<sup>+</sup>T 細胞の CD25、Foxp3 発現を 2 群間で比較した。さらに *in vitro* において、ROR $\gamma$ tTg 由来 CD4<sup>+</sup>T 細胞に 0.01~1 $\mu$ M の A213 を添加し、CD25 発現、IL-2、IL-17、IFN $\gamma$  産生に与える影響を解析した。

投与前後で検討すると、唾液分泌量は A213 群 (前後比: 3.1 $\pm$ 1.4) では PBS 群 (前後比 1.3 $\pm$ 0.3) と比べて有意に増加していた ( $P<0.05$ )。また、唾液腺の炎症細胞浸潤は A213 群では PBS 群と比べて著明に減少し、focus score は A213 群 (0.3 $\pm$ 0.3) では PBS 群 (2.5 $\pm$ 0.6) と比べて、有意に減少していた ( $P<0.05$ )。一方、脾臓での CD4<sup>+</sup>T 細胞における CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>細胞の割合は 2 群間で有意な差は認められなかったが、頸部リンパ節での割合は A213 群 (17.8 $\pm$ 6.0%) では、PBS 群 (45.5 $\pm$ 10.5%) と比べて有意に減少していた ( $P<0.05$ )。さらに頸部リンパ節における CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>-</sup>および CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>細胞数は A213 群では PBS 群と比較してともに有意に減少していた ( $P<0.05$ )。

*In vitro* において、ROR $\gamma$ tTg 由来の CD4<sup>+</sup>T 細胞に 0.01~1 $\mu$ M の A213 を添加すると、CD25 発現は濃度依存的に有意に低下し、1 $\mu$ M では IL-2 産生も有意に低下した ( $P<0.05$ )。また、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>細胞における IL-17<sup>+</sup>IFN $\gamma$ <sup>-</sup>細胞は 0.1~1 $\mu$ M、IL-17<sup>-</sup>IFN $\gamma$ <sup>+</sup>および IL-17<sup>+</sup>IFN $\gamma$ <sup>+</sup>細胞は 1 $\mu$ M の A213 により有意に抑制された ( $P<0.001$ )。

A213 は ROR $\gamma$ tTg の頸部リンパ節 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>細胞を減少させ、SS 様の唾液腺炎を改善した。今後、ROR $\gamma$ t アンタゴニストが SS の新規治療標的となりうる可能性が示唆された。