

Id4 modulates salivary gland homeostasis and its expression is downregulated in IgG4-related disease via miR-486-5p

木村, 宗惟

<https://hdl.handle.net/2324/6787539>

出版情報：九州大学, 2022, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：

権利関係：(c)2022 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license.



氏 名 : 木村 宗惟

論文名 : Id4 modulates salivary gland homeostasis and its expression is downregulated in IgG4-related disease *via* miR-486-5p
(唾液腺恒常性維持に関わるId4はIgG4関連疾患においてmiR-486-5pを介して発現が抑制される)

区 分 : 甲

論文内容の要旨

Id4 (Inhibitor of DNA binding/differentiation 4) は、basic helix-loop-helix 型転写因子の機能を抑制的に制御する転写因子群の 1 つである。現在までに、各種 Id 蛋白質が細胞分化や増殖に関わっていることが示唆されているが、Id4 の生理機能の詳細はほとんど明らかとなっていない。そこで、本研究では、唾液腺における Id4 の役割とヒト疾患との関わりについて検討した。

マウスを用いた解析では、Id4 欠損 (*Id4* KO) マウスにおいて、野生型に比べ、体重当たりの唾液腺および脾臓重量、ならびに唾液分泌量の低下が認められた。また、組織学的解析、生化学的解析から、顎下腺における各種分化マーカーの発現亢進、増殖マーカーの発現減少、腺房内粘液貯留が生じていることが観察された。これらの結果から、Id4 が唾液腺の恒常性維持に重要な役割を果たしていると考えられた。さらに、マウス脾細胞を用いたフローサイトメトリーによる解析では、*Id4* KO マウスにおいて、CD4/CD8 比および Th17 細胞 (CD4+CCR6+細胞) の割合が野生型マウスに比べて増加しており、脾臓および顎下腺における IL-17 産生が亢進していた。

そこで、次に、唾液分泌量低下をきたす代表的疾患である Sjögren 症候群と IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) に着目し、それらの病態と Id4 との関わりを調べた。唾液腺生検検体を用いて、Id4 の発現を解析した結果、IgG4-RD 顎下腺組織において、健常唾液腺検体に比べ、Id4 発現量が顕著に低下していた。また、ヒト血清とラット正常顎下腺細胞 RSMG-1 を用いた microRNA(miRNA)-mRNA 統合解析およびその後の解析から、IgG4-RD 患者血清で増加している hsa-miR-486-5p が、唾液腺上皮細胞における Id4 の発現を制御している可能性が示唆された。

IgG4-RD は、各種臓器における IgG4 陽性形質細胞浸潤と高 IgG4 血症を特徴とする疾患であるが、その病態形成機序については未だ不明である。また、本疾患の病変部位に局在する正常組織の変化を追究する解析はほとんどなされていない。そのため、本論文において、Id4 が唾液腺の恒常性維持に必須であり、miR-486-5p によって引き起こされるその発現量低下が IgG4-RD の病態に影響している可能性を見出したことは、IgG4-RD の病態解明において大変有意義である。