

The IL-33/ST2 Axis Promotes Primary Sjögren's Syndrome by Enhancing Salivary Epithelial Cell Activation and Type 1 Immune Response

IL33/ST2 が 1 型免疫反応を介した唾液腺上皮細胞活性化により 1 次性シェーグレン症候群を促進する

Dong Y, Ming B, Gao R, Mo Q, Wu X, Zheng F, Zhong J, Dong L.

J Immunol 208(12):2652-2662, 2022

シェーグレン症候群は唾液、涙液などの外分泌腺をターゲットとした自己免疫疾患で、その症状はドライアイやドライマスの乾燥症に加え、全身には関節炎やリュウマチなどが併発することもある。原因は遺伝子変異、ウイルス感染、女性ホルモンの減少などの複合因子により自己免疫反応の異常が生じると考えられている。本論文では1次性シェーグレン症候群(pSS)の発生においてIL33/ST2の役割の一端を明らかにした。唾液タンパク質とアジュバントを用いて作成したシェーグレン症候群マウスモデルでは導管部上皮細胞およびマクロファージにIL33,ST2の発現が認められた。IL-33^{-/-}およびST2^{-/-}シェーグレン症候群モデルマウスではコントロールモデルマウスで生じた唾液流量の低下が認められず唾液流量は維持された。またノックアウトマウスでは免疫細胞浸潤、Th1細胞、抗核抗体(ANA)がコントロールと比べ低いことからIL33/ST2はシェーグレン症候群の初期発症にかかわっていることが示唆された。唾液腺導管部の上皮細胞を用いたin vitroの実験では、IL33の投与により、NF- κ B炎症経路の活性化を伴いCD86およびCCL2の転写レベルを増加させ、さらにTh1によるIFN-gの産生増強において、IL12との間に相乗関係が認められた。またシェーグレン症候群患者の口唇腺でIL33の発現が上昇しており、IL33陽性細胞とESSDAI(重症度分類法)と正の相関があった。以上より、IL-33/ST2が唾液上皮細胞の活性化と1型免疫応答を増強することによってpSSの発生を促進する可能性があることを示唆された。これらの結果はpSSモデルにおけるST2中和Abなどの治療に展開できる可能性を示唆しており、今後のさらなる成果が期待される。

論文紹介者: 東京歯科大学 生化学講座 准教授 小野寺晶子