

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	藤村 貴則
Interleukin-6/STAT pathway is responsible for the induction of REG I $\alpha$ , a new auto-antigen in Sjögren's syndrome patients, in salivary duct epithelial cells. (シェーグレン症候群の新規自己抗原である REG 蛋白の唾液導管細胞における発現誘導には IL-6/STAT 経路が重要である)			

### 論文内容の要旨

**【背景・目的】**Reg 遺伝子はラットの再生腺細胞から見出された再生・増殖関連遺伝子であり、ヒトのホモログが REG I $\alpha$  遺伝子である。シェーグレン症候群は唾液腺・涙腺の慢性炎症を特徴とする自己免疫疾患で、炎症性サイトカインの過剰産生が病態に関与している。我々は、(1)REG I $\alpha$  mRNA とその産物である REG I $\alpha$  蛋白がシェーグレン症候群患者の小唾液腺の導管細胞において過剰発現していること、(2)シェーグレン症候群患者の血清から REG I $\alpha$  蛋白に対する自己抗体が検出され、(3)抗体検出例は唾液腺分泌量が有意に低下していることを見出した。今回、何故唾液腺導管細胞で REG I $\alpha$  遺伝子が発現するのかを明らかにした。

**【方法】**REG I $\alpha$  遺伝子のプロモーター領域(-1190/+26)を pGL3-Basic ベクターのルシフェラーゼ遺伝子の5'上流に挿入した。このプラスミドを唾液腺導管細胞(ヒト NS-SV-DC 細胞、ラット A5 細胞)にリポフェクションで導入した。他の細胞で REG I $\alpha$  遺伝子発現を誘導することが報告されているインターロイキン (IL)-6、IL-8 で細胞を刺激し、ルシフェラーゼアッセイで REG I $\alpha$  遺伝子の転写活性を測定した。また real-time RT-PCR 法にて REG I $\alpha$  の mRNA を測定した。

**【結果】**NS-SV-DC 細胞・A5 細胞で、IL-6 刺激は有意に REG I $\alpha$  の転写活性を上昇させ、REG I $\alpha$  の mRNA も上昇させた。一方 IL-8 による刺激では REG I $\alpha$  の転写活性は上昇しなかった。REG I $\alpha$  のプロモーター領域を段階的に短縮したプラスミドを作製し、ルシフェラーゼアッセイを行うと REG I $\alpha$  遺伝子の-141 から-117 の領域が IL-6 による転写活性化に必要であることが示された。この領域には STAT 結合配列が存在したため、STAT3 に対する siRNA を NS-SV-DC 細胞に導入したところ、IL-6 刺激による REG I $\alpha$  mRNA の上昇が見られなくなった。

**【結論】**唾液腺管細胞における REG I $\alpha$  遺伝子の発現は IL-6/STAT 経路により誘導される。シェーグレン症候群の病態形成では唾液腺導管細胞での IL-6/STAT 依存性の REG I $\alpha$  発現が重要な役割をもつと考えられた。