

難治性疾患克服研究の対象となっている121疾患について

主任研究者: 山本 一彦

疾患名: シェーグレン症候群 (SjS)

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について(特定疾患の研究班が独自に説明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。)

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成5~7年度 (宮坂信之)	SjS患者血中に フォドリンに対する自己抗体が存在することを明らかにした。	
2	平成11~13年度 (小池隆夫)	SjSの発症とIL-10遺伝子多型の関係が明らかになってきた。	
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成5~7年度 (宮坂信之)	SjS病変局所に浸潤するリンパ球には共通するクロノタイプが存在することを明らかにした。	
2	平成11~13年度 (小池隆夫)	SjS唾液腺障害にアポトーシスが関与していることを明らかにした。	
3	平成14~16年度 (小池隆夫)	SjS病変の進展とToll-like receptorの関係が明らかになってきた。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1		発症を予防する治療法は存在しない。	
2			
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1		進行を阻止し出来る治療法は存在しない。	
2			
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成7年度 (宮坂信之)	SjS 浸潤リンパ球のクロノタイプの共通性から、自己免疫の人為的制御の可能性を示した。	
2	平成10年度 (宮坂信之)	モデル動物へ抗 CD40 抗体を投与することにより、唾液腺炎の進展を抑制できた。	
3	平成16年度 (小池隆夫)	Toll-like receptor シグナル伝達制御による唾液腺炎進展の抑制の可能性はある。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1987	ウイルス感染と SjS の関与が指摘された。	(1)
2	2003	遺伝的背景と自己抗体の関係が明らかにされた。	(2,3)
3	2002	IL-10 プロモーター遺伝子多型と SjS 発症の関係が解析された。	(4)

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1991	SjS に特異的な自己抗体が明らかにされた。	(5)
2	1998	唾液腺破壊のメカニズムが明らかになってきた。	(6)
3	2004	SjS を自然発症する動物モデルが開発された。	(7)

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1		発症を予防する治療法は依然として存在しない	
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1		進行を予防する治療法は依然として存在しない	
2			
3			

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1	1997	唾液腺浸潤 T 細胞の抗原のエピトープが明らかになってきたので免疫応答を特異的に制御できる可能性が示された。	(8)
2	2002	エストロゲン欠乏と SjS との関係が明らかになってきたので、治療に応用できる可能性がある。	(9)
3	2004	SjS の自然発症マウスモデルが出来たので、治療法の開発に応用できる可能性がある。	(7)

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	遺伝的背景の解明	あり	コホートの確立
2	環境因子の解明	やや困難	大規模な疫学調査
3			

(2) 発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	唾液腺破壊メカニズムの解明	あり	免疫学的な基礎研究の継続
2	自然発症動物モデルとヒト SJS との比較解析	あり	分子生物学的解析
3	悪性リンパ腫合併の発症メカニズムの解明	やや困難	細胞生物学および分子生物学的解析

(3) 治療法(予防法を含む)の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	浸潤 T 細胞の認識エピトープの解析とアナログペプチド投与	あり	免疫学的基礎研究の継続
2	抗 T 細胞抗体投与、Fas-FasL のブロック	あり	基礎研究の継続
3	エストロゲンの投与/補充	あり	基礎研究の継続

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法(重症化防止のための治療法)の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	大多数の患者は重症化することなく外来通院が可能である。			
2	時に合併する悪性リンパ腫が予後不良の因子になるが、抗がん剤の投与で救命可能な例が多い。			
3				
4				
5				

文献

1. Fox RI et al. *Rheum Dis Clin North Am* 1987, 13:275
2. Anaya JM et al. *Arthritis Rheum* 2002, 31:396
3. Tzioufas AG et al. *Ann Rheum Dis* 2002, 61:398
4. Hukkonen J et al. *Arthritis Rheum* 2001. 44:176
5. Chan EK et al. *J Clin Invest* 1991, 87:68
6. Bieganowska KD. *J Exp Med* 1997, 185:1585
7. Li H et al. *Immunity* 2004, 21:457
8. Sumida T et al. *Arthritis Rheum* 1997, 40:2271
9. Saegusa K et al. *J Immunol* 2002, 169:1050