

2026 年 7 月 30 日

報道関係者各位

兵庫医科大学

加齢に伴う免疫細胞の異常が「シェーグレン病」の病態を悪化させるメカニズムを解明

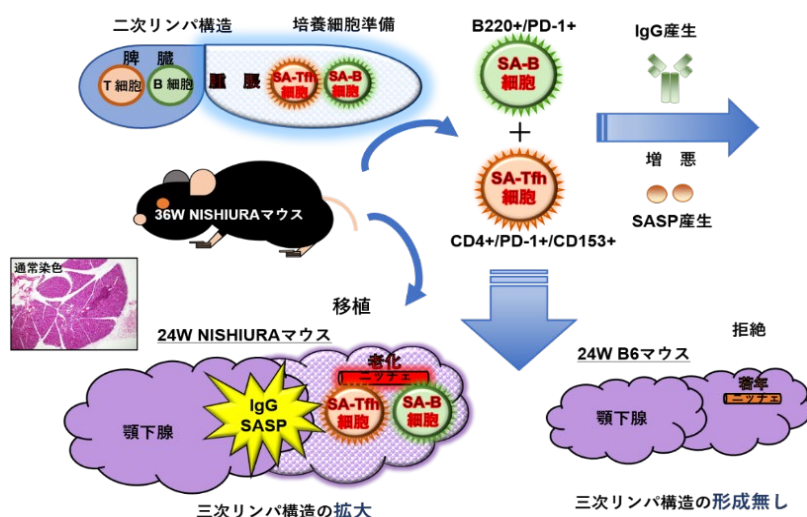
～ 新たなモデルマウスの発見と、老化関連免疫細胞を標的とした治療戦略への期待 ～

兵庫医科大学（所在地:兵庫県西宮市、学長:鈴木 敬一郎）医学部 遺伝学 非常勤講師 西浦弘志、主任教授 大村谷昌樹、および糖尿病内分泌・免疫内科学 特別招聘教授 松井聖らの研究グループは、加齢に伴う免疫細胞の異常が、自己免疫疾患である「シェーグレン病（SjD）」の病態悪化を引き起こす極めて重要なメカニズムを解明しました。

研究グループは、新たに発見した高齢のモデルマウス（NISHIURA マウス）の脾臓および顎下腺において、老化関連免疫細胞（SA-Tfh 細胞など）が異所的な「三次リンパ組織（TLS）」を形成し、これが唾液分泌量の低下や組織の破壊を促進していることを突き止めました。さらに、50～70 代のヒト臨床検体を用いたレトロスペクティブ研究からも、加齢に伴ってこの組織の線維化（破壊）を促進する能力が有意に上昇していることを実証しました。本研究成果は、これまで根本的な治療法がなかったシェーグレン病（SjD）における、新たな治療薬開発への貢献が期待されます。

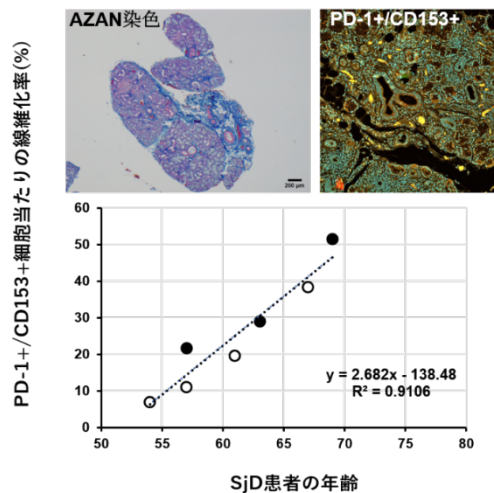
本研究成果は、2026 年 6 月に国際学術誌「Mechanisms of Ageing and Development」のオンライン版に掲載されました。

NISHIURA マウスの老化関連免疫が原因の三次リンパ構造の形成機



36 週齢の NISHIURA 雌マウスの脾臓由来 SA-Tfh 細胞は、12 週齢の NISHIURA 雌マウスの脾臓に移植された場合にのみ、顎下腺へ浸潤し、加齢関連 TLS（SA-TLS）の形成に関与します。SA-Tfh 細胞との共培養により IgG 産生能が亢進した SA-B 細胞もまた、36 週齢の NISHIURA 雌マウスの顎下腺における PD-1 陽性ニッチから浸潤し、SA-TLS の形成に関与します。

SjD 患者の口唇腺に浸潤する老化関連免疫細胞と線維化の相関



兵庫医科大学・糖尿病内分泌・免疫内科学講座・免疫内科グループの50～70歳のSjD患者7名を対象とした後向き組織病理学的コホート研究では、SA-Tfh細胞あたりの線維形成能が年齢とともに有意に増加することを明らかにしました。

研究のポイント

- ヒトのシェーグレン病 (SjD) に酷似した病態 (唾液分泌低下、自己抗体産生など) を示すモデルマウス (NISHIURA マウス) を発見。
- 「老化関連免疫細胞 (SA-Tfh 細胞など)」が異常なリンパ組織 (TLS) を PD-1 陽性ニッチ (微小環境) に形成し、炎症や組織破壊を悪化させるメカニズムを特定。
- 50～70 代の患者の病理組織解析から、加齢が進むほどこの細胞 1 個あたりの組織破壊 (線維化) 能力が有意に高まることをヒトで実証。

研究背景

シェーグレン病 (SjD) は、主に唾液腺や涙腺などの外分泌腺が自身の免疫システムによって攻撃され、激しい口や目の乾燥 (ドライマウス・ドライアイ) を引き起こす自己免疫疾患です。特に高齢の女性に多く見られる疾患ですが、これまで「加齢」がどのように免疫異常を誘導し、病態の悪化に関わっているのか、その詳細な発症メカニズムは未解明のままでした。効果的な対症療法は存在するものの、根治に導く治療法の開発に向け、病態の背景にあるメカニズムの解明が強く求められていました。

研究手法と成果

研究グループは、36 週齢の雌の NISHIURA マウスの脾臓および顎下腺における「PD-1 陽性ニッチ (微小環境)」に着目しました。解析の結果、この環境において、老化関連 (SA) 免疫細胞が本来は存在しない場所に異常な免疫組織を構築する「異所性リンパ組織 (三次リンパ組織: TLS)」を形成していることを発見。これが抗アルファ・アミラーゼ自己抗体の産生を促し、唾液分泌量の低下につながる病態であることを明らかにしました。さらに、NISHIURA マウスの脾臓由来の「B220 陽性・PD-1 陽性細胞」と「SA-Tfh (CD4 陽性・PD-1 陽性・CD153 陽性) 細胞」を 48 時間共培養する実験を行ったところ、両細胞において免疫グロブリン G (IgG) および「老化関連分泌表現型 (SASP 因子)」の産生が著しく亢進することを確認しました。また、この SA-Tfh 細胞を若年のコントロールと NISHIURA マウスに移植すると、移植を受けた (レシピエント) NISHIURA マウスの顎下腺にのみ TLS が拡大することが証明されました。

このメカニズムがヒトにも共通するかを検証するため、50～70歳のシェーグレン病（SjD）患者7名を対象とした過去に遡っての病理組織学的コホート研究を実施しました。その結果、加齢に伴って、SA-Tfh細胞が持つ「組織の線維化（破壊）を促進する能力」が有意に上昇していることが明らかになりました。

今後の展開

本研究により、顎下腺などの外分泌腺における「老化関連免疫細胞を伴う三次リンパ組織（TLS）の形成」が、シェーグレン病（SjD）の病態悪化における極めて重要な要因であることが示唆されました。

今後は、この老化関連免疫細胞の活性化やTLSの形成をピンポイントで阻害・制御する技術の臨床応用を目指します。これにより、シェーグレン病（SjD）に対するこれまでにない革新的な根本治療薬や、加齢に伴う免疫シグナルを標的とした新たな医療戦略の創出が期待されます。

研究費の出処

本研究は、自己免疫制御を機序とする新規シェーグレン症候群治療薬の探索（DNW-18014）を課題に日本医療研究開発機構（AMED）・創薬事業部（創薬企画・評価課）・創薬総合支援事業創薬ブースター（創薬支援ネットワーク）の支援、および老化抗原を標的としたマーカー遺伝子データベースの構築と治療法の探索を課題に兵庫医科大学 Hyogo Innovative Challenge 事業の学内研究資金の助成を受けて実施されました。

用語解説

※1 三次リンパ組織（TLS）：本来はリンパ組織が存在しない臓器や組織において、慢性的な炎症や免疫応答の結果として後天的に形成される、異常なリンパ球の集合体。

※2 老化関連分泌表現型（SASP）：細胞が老化に伴って、周囲に炎症性サイトカインや化学物質などの悪影響を及ぼす因子を分泌する現象。周囲の組織の慢性炎症や線維化をドミノ倒しのように引き起こす。

配信先：大阪科学・大学記者クラブ

【研究に関するお問合せ】

兵庫医科大学 医学部 遺伝学 非常勤講師 西浦弘志

E-mail hi-nishiura@hyo-med.ac.jp

【報道に関するお問合せ】

学校法人兵庫医科大学 総務部 広報課

電話番号 0798-45-6655 / E-mail kouhou@hyo-med.ac.jp