

2026年6月4日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

シェーグレン病における「自己免疫の悪循環」の仕組みを解明 —病気を引き起こす自己免疫のみを標的とした治療の実現に道—

慶應義塾大学医学部内科学教室（リウマチ・膠原病）の竹下勝専任講師、金子祐子教授、JSR株式会社の和久井世紀研究員らは、慶應義塾大学とJSR株式会社の共同研究であるJKiC次世代プロジェクトにて、自己免疫疾患であるシェーグレン病（注1）において免疫細胞が相互作用により自己に対する免疫応答を維持する悪循環の仕組みを明らかにしました。

本研究では、シェーグレン病の病変である唾液腺組織に浸潤した免疫細胞のうち、免疫反応の司令塔であるCD4陽性T細胞（注2）が体内のどの成分を標的としているのかを調べました。1つ1つの細胞の遺伝子や機能を詳しく調べるシングルセル解析（注3）と、T細胞が反応する抗原を調べるT細胞レポーター解析（注4）を組み合わせ、個々のT細胞が認識する分子を解析したところ、Ro60と呼ばれるタンパク質に反応するCD4陽性T細胞が病変に存在することがわかりました。さらに、それらの多くが、B細胞（注5）による抗体産生を助けるTfh/Tph細胞（注6）と呼ばれるタイプのT細胞であることが明らかになりました。

本研究グループはこれまでに、シェーグレン病の病変部位に浸潤したB細胞がRo60タンパク質に対する抗体を作っていることも報告しています。これらの結果を合わせると、CD4陽性T細胞とB細胞が互いに働きかけながらRo60に対する免疫反応を増幅する、いわば「自己免疫の悪循環」を起こしていることが示されました。

この成果は、シェーグレン病をはじめとする自己免疫疾患の原因解明につながるだけでなく、この病的な悪循環を断ち切ることで病気を引き起こす自己免疫反応のみを選択的に抑える新しい治療法の開発に大きく貢献するものです。

本研究成果は2026年6月3日（米国東部時間）に、米国科学誌 *Science Advances* に掲載されました。

1. 研究の背景

シェーグレン病は、主に涙腺や唾液腺などの外分泌腺が自己の免疫細胞によって攻撃され、ドライアイ（目の乾燥）やドライマウス（口の乾燥）を引き起こす自己免疫疾患です。日本国内には10万人～30万人の患者がいると推定されていますが、根本的な治療法はまだなく、症状を和らげる対症療法や免疫系の働きを抑える免疫抑制療法が中心です。

通常、我々の体には「抗体」と呼ばれる物質が血液中に流れており、外から侵入してきた細菌やウイルスに対して結合し、免疫細胞と協力してこれらを攻撃することで、健康を保っています。一方で、自己免疫疾患の患者は、「自己抗体（注7）」と呼ばれる、自分自身の体を標的とする抗体が作られることも知られています。例えば、シェーグレン病の患者は約70%

の方が「抗 Ro60 抗体」を持つことが知られています。

本研究グループは以前よりシェーグレン病の病変部位に浸潤した免疫細胞の解析を続けており、唾液腺に浸潤した免疫細胞の中でも抗体を作る機能を持つ B 細胞が高率に抗 Ro60 抗体を作っていることを報告していました。一方でその他の免疫細胞が何に反応しているのかは明らかではありませんでした。

2. 研究の成果

本研究グループは免疫の司令塔である CD4 陽性 T 細胞に着目し、CD4T 陽性 T 細胞も B 細胞と同じ Ro60 に反応しているのではないかと仮説を立てて調べることにしました。そのため、シェーグレン病の患者の唾液腺に集まっている CD4 陽性 T 細胞について、1つ1つの細胞の遺伝子や機能を詳しく調べるシングルセル解析を行いました。それによって個々の T 細胞が標的を識別するための「目」の役割を果たす「T 細胞受容体」の遺伝子の配列を得て、Ro60 に反応しているかを調べることにしました。

T 細胞受容体が標的を識別する仕組みは以下の通りです。まず、抗原提示細胞と呼ばれる細胞が標的タンパク質を取り込み、標的タンパク質を短く断片化したペプチドを作ります。抗原提示細胞は HLA（注 8）と呼ばれる「ペプチドをのせる受け皿」となるタンパク質を持っており、ここに断片化したペプチドをのせて細胞表面に出します。この HLA とペプチドの両方を T 細胞受容体が見ることで、免疫反応を起こすべきかを判断しています。HLA は個人毎にさまざまな種類があり、また何のペプチドが乗っているのかを調べることも難しく、これまで T 細胞受容体の反応相手を特定するのは困難でした。

研究グループは、自ら集めた日本人の患者由来の検体に加え、科学論文として報告されているシェーグレン病患者由来の T 細胞受容体の配列も合わせて、200 種類以上の T 細胞受容体を特定し、人工的に作ったレポーター細胞に発現させて準備しました（図 1 の上段）。次にそれぞれの患者の HLA を発現した人工抗原提示細胞を準備し、Ro60 タンパク質を断片化したペプチドや、患者由来の自己抗体と Ro60 タンパク質を結合させた免疫複合体（注 9）を添加することで、HLA とペプチドの候補を準備しました。両者の反応を網羅的に調べた結果、13 種類の Ro60 に反応する T 細胞受容体を特定することができました（図 1 の下段）。

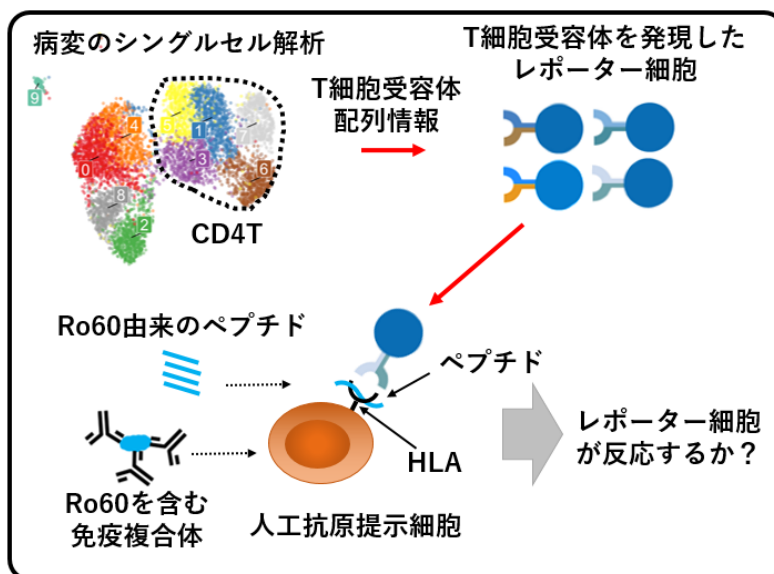


図 1 研究方法の概要

また、これらの受容体を持つ T 細胞の遺伝子発現を調べた結果、多くが Tfh/Tph と呼ばれる B 細胞による抗体産生を補助する能力の高い性質の T 細胞であることがわかりました。この結果と、「唾液腺に浸潤した免疫細胞の中でも抗体を作る機能を持つ B 細胞が高率に抗 Ro60 抗体を作っていること」を合わせて考えることで、患者の病変で CD4 陽性 T 細胞と B 細胞が互いに働きかけながら Ro60 に対する免疫反応を増幅する、いわば「自己免疫の悪循環」を起こしていることがわかりました (図 2)。すなわち、

- ・唾液腺の中の B 細胞が Ro60 に対する自己抗体を作る
 - ⇒自己抗体と死んだ細胞等に由来する Ro60 タンパク質が結合し免疫複合体となる
 - ⇒抗原提示細胞が免疫複合体を取り込み、HLA に Ro60 由来のペプチドを提示する
 - ⇒Ro60 に反応する T 細胞が HLA とペプチドに反応して活性化する
 - ⇒活性化した T 細胞が B 細胞の抗体産生を助け、自己抗体を産生する (最初に戻る)
- という仕組みが続いてしまい、病気が慢性的に続いてしまう原因であると考えられました。

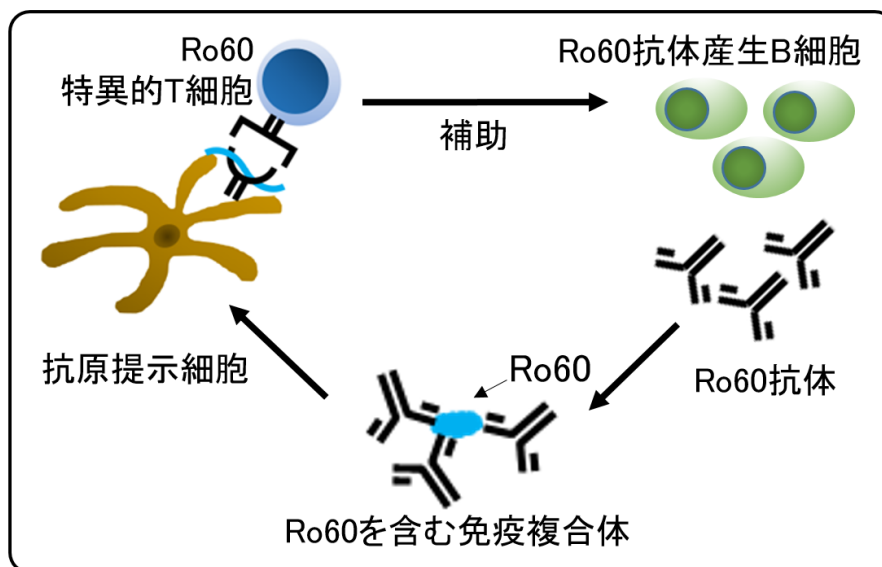


図 2 自己免疫の悪循環

3. 研究の意義・今後の展開

本研究ではシェーグレン病の病変に浸潤している免疫細胞のうち、司令塔である CD4 陽性 T 細胞の標的が B 細胞と同じ Ro60 タンパク質であり、互いに働きかけながら「自己免疫の悪循環」を起こしていることを世界で初めて明らかにしました。この成果は、今後の治療戦略に大きな変革をもたらす可能性があります。

具体的には、シェーグレン病に対する免疫を抑える治療は、現時点では、反応相手に関わらず全ての免疫細胞を抑える治療しかありませんが、この悪循環を断ち切ることができれば、正常免疫に影響せず、自己免疫のみを標的とした治療を行うことができます。これにより、現在の免疫治療の課題である、感染症や悪性腫瘍に対する免疫も抑えてしまう、という副作用のない治療法の開発が期待されます。

慶應義塾大学医学部内科学教室 (リウマチ・膠原病) では、今後もこれらの知見を基に、シェーグレン病をはじめとする自己免疫疾患の病態解明と、患者の生活の質を向上させる新たな治療法の開発を目指して研究を進めていきます。

4. 特記事項

本研究は、JKiC 次世代プロジェクト、JSPS 科研費 JP20K17430, JP22K08528、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）生命科学・創薬研究支援基盤事業「生体試料を用いた大規模機能ゲノミクス解析支援及びヒト免疫機能評価基盤の高度化」、慶應義塾学事振興資金、福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金、慶應義塾次世代研究プロジェクト推進プログラム、持田記念医学薬学振興財団、興和生命科学振興財団、日本リウマチ財団、武田科学振興財団、アステラス病態代謝研究会、先進医薬研究振興財団、中富健康科学振興財団、高橋産業経済研究財団、日本ワックスマン財団の支援によって行われました。

5. 論文

英文タイトル：Identification of a shared antigen linking CD4⁺ T and B cell pathology in Sjögren's disease

タイトル和訳：シェーグレン病において CD4 陽性 T 細胞と B 細胞の病態を結びつける共通抗原の同定

著者名：竹下勝、稲毛純、和久井世紀、永島峻甫、西野貴大、角田和之、臼田聡、井口創、石垣和慶、佐々木貴史、籠谷勇紀、鈴木勝也、金子祐子

掲載誌：Science Advances

DOI：10.1126/sciadv.aeb2491.

【用語解説】

- (注1) シェーグレン病：自身の免疫系が涙腺や唾液腺などを攻撃してしまう自己免疫疾患の一つ。ドライアイやドライマウスが主な症状だが、関節炎や皮疹、間質性肺炎など全身に症状が及ぶこともある。
- (注2) CD4 陽性 T 細胞：免疫細胞の一種で、体内の異物を認識して免疫反応を調節する「司令塔」の役割を持つ細胞。特に、抗体を作る B 細胞など他の免疫細胞の働きを助け、免疫反応を方向づける重要な役割を担う。
- (注3) シングルセル解析（1細胞解析）：組織を構成する細胞を一つひとつ分離し、それぞれの細胞が持つ遺伝子発現情報（RNA）を網羅的に解析する技術。これにより、組織内にどのような種類の細胞が、どのような状態で存在するかが詳細にわかる。
- (注4) T 細胞レポーター解析：T 細胞がどの標的（抗原）に反応しているかを調べる実験手法。T 細胞が抗原を認識すると光や蛍光などのシグナルが出るようにした細胞を用いることで、特定の抗原に対する T 細胞の反応を検出できる。
- (注5) B 細胞：免疫細胞の一種で、体内に侵入したウイルスや細菌、あるいは自己の成分に対して「抗体」と呼ばれるタンパク質を作る細胞。抗体は特定の分子に結合して、それを排除する免疫反応を引き起こす。
- (注6) Tfh/Tph 細胞：CD4 陽性 T 細胞の一種で、B 細胞による抗体産生を助ける働きを持つ細胞。Tfh (T follicular helper) 細胞は主にリンパ節などで、Tph (T peripheral helper) 細胞は炎症が起きている組織で B 細胞を活性化し、抗体産生を促す。
- (注7) 自己抗体：本来は細菌やウイルスなどの異物を認識するために作られる抗体が、誤って自分自身の体の成分（自己抗原）を標的としてしまうもの。本研究で着目

した抗 Ro60 抗体は、シェーグレン病の診断にも用いられる。

- (注8) HLA:細胞の表面に存在するタンパク質で、体内のタンパク質の断片(ペプチド)を免疫細胞に提示する役割を持つ。T細胞はHLAに提示されたペプチドを認識して免疫反応を起こす。HLAの型は個人によって異なり、感染症への抵抗性や自己免疫疾患の発症しやすさに関係することが知られている。
- (注9) 免疫複合体:抗体が特定の分子(抗原)に結合してできる複合体のこと。通常は体内の異物を排除するために形成されるが、自己抗体が自分の体の成分に結合して免疫複合体を作ると、炎症を引き起こし、自己免疫疾患の病態に関与することがある。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 内科学教室 (リウマチ・膠原病)

専任講師 竹下 勝 (たけした まさる)

TEL : 03-5363-3786 FAX : 03-5379-5037 E-mail : keio.riumachi@gmail.com

<https://keio-rheum.jp/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 : 山崎・奈良・加納

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>