



2025 年 9 月 24 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部
理化学研究所

根本的な治療法のないシェーグレン病、自己抗体の違いで病態が異なることを解明 ー患者さんごとの個別化医療(プレシジョン・メディシン)実現に道ー

慶應義塾大学医学部内科学教室（リウマチ・膠原病）の稲毛純助教（現：微生物・免疫学教室助教）、竹下勝専任講師、金子祐子准教授（現：教授）、竹内勤教授（現：埼玉医科大学学長）らは、慶應義塾大学医学部主体の産学連携共同研究組織である免疫炎症性難病創薬コンソーシアムおよび理化学研究所生命医科学研究センター（IMS）遺伝子制御ゲノミクス研究チームのホン・ジョン チョウチームディレクターとの共同研究において、自己免疫疾患であるシェーグレン病（注 1）において、患者さんが持つ自己抗体（注 2）の種類によって唾液腺での免疫反応や炎症のメカニズムが異なることを、1 細胞レベルの解析で明らかにしました。

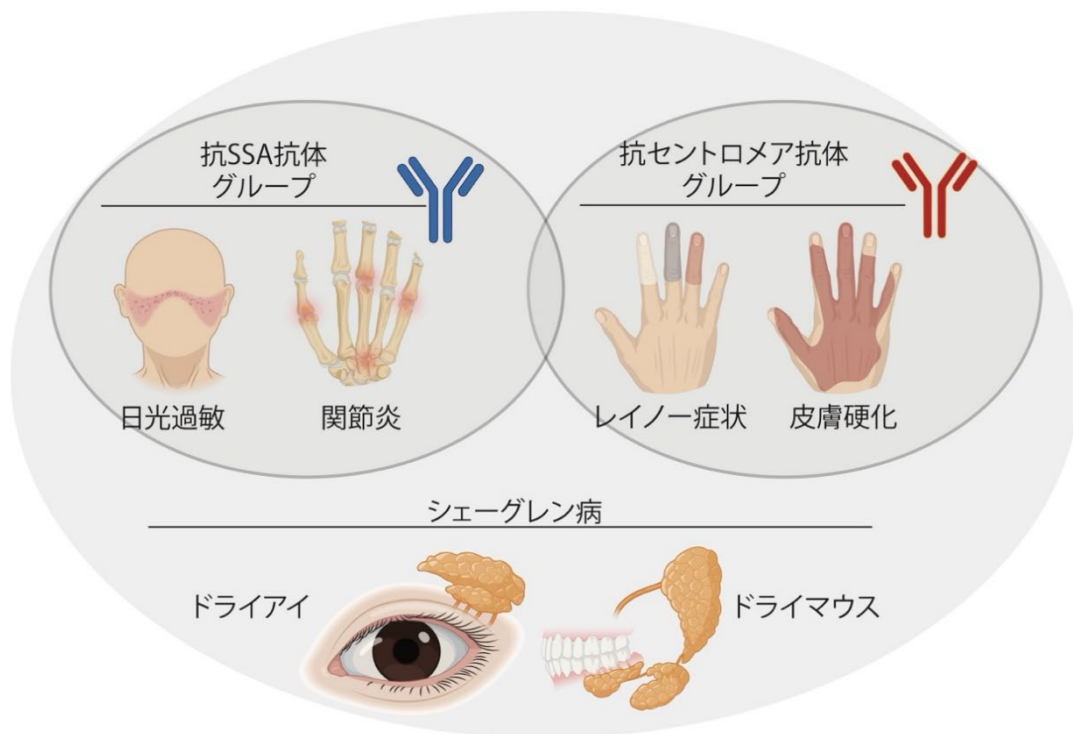
本研究では、唾液腺の組織を構成する一つひとつの細胞の遺伝子発現を網羅的に解析する「シングルセル解析（注 3）」と、細胞の空間的な位置情報を保ったまま解析する「空間トランスクリプトーム解析（注 4）」という最新技術を駆使しました。その結果、唾液腺を直接攻撃する細胞傷害性の高い「GZMB+GNLY+ CD8 陽性 T 細胞」の存在や、自己抗体の種類によって異なる炎症経路、さらには炎症を局所で操る“司令塔”として機能する「THY1 陽性線維芽細胞（注 5）」を特定しました。この成果は、これまで対症療法が中心であったシェーグレン病の根本的な治療法、特に患者さん一人ひとりの病態に応じた個別化医療の開発に大きく貢献するものです。

本研究成果は、2025 年 9 月 22 日（日本時間）に、英科学誌 *Nature Communications* 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 万人の患者さんがいると推定されていますが、根本的な治療法はまだまだなく、症状を和らげる対症療法が中心です。

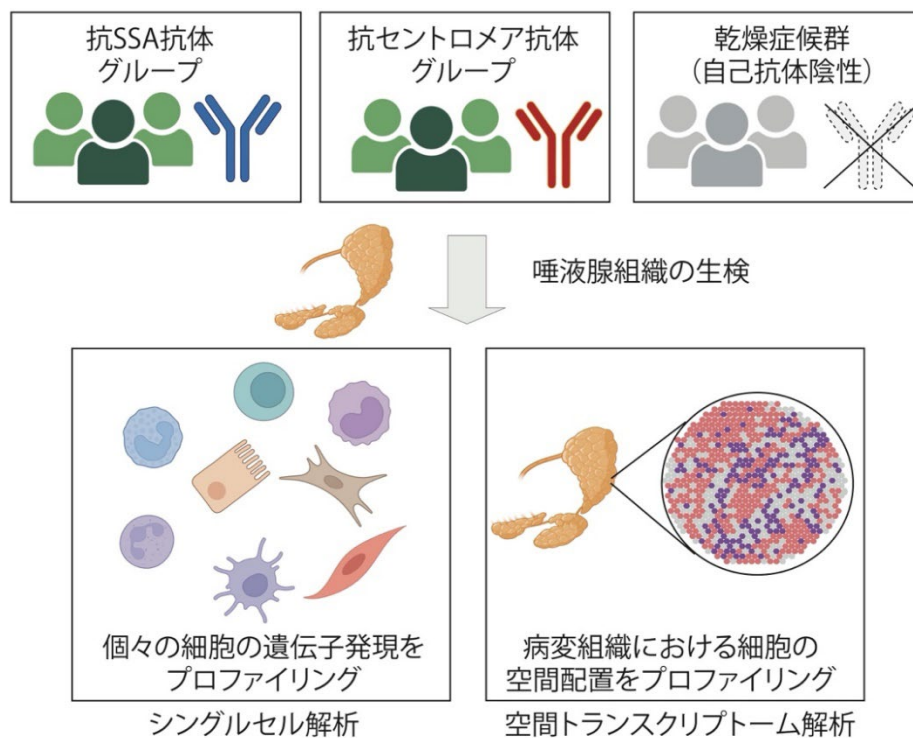
通常、我々の体には「抗体」と呼ばれる物質が血液中に流れており、外から侵入してきた細菌やウイルスに対して結合し、免疫細胞と協力してこれらを攻撃することで、健康を保っています。一方で、シェーグレン病の患者さんは、「自己抗体」と呼ばれる、自分自身の体を標的とする抗体を持っています。代表的な自己抗体として「抗SSA抗体」や「抗セントロメア抗体」があり、どちらの抗体を持つかによって、関節炎や皮膚症状といった臨床所見の種類が異なることが知られていました（図1）。しかし、なぜ自己抗体の違いが症状の違いを生むのか、その根本的なメカニズムは解明されていませんでした。



【図1：シェーグレン病の自己抗体別の臨床所見】

2. 研究の成果

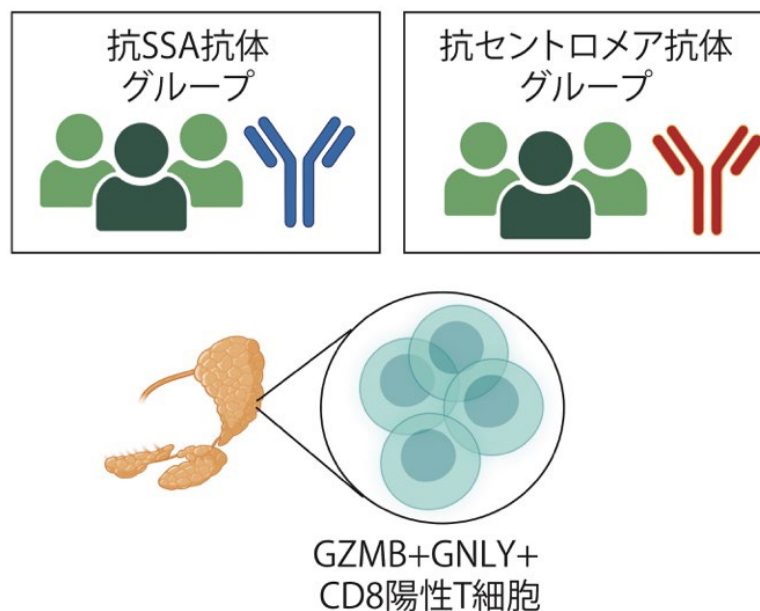
本研究グループは、異なる自己抗体を持つシェーグレン病の患者さんと、これらの自己抗体を持たない乾燥症候群の計38症例の患者さんから、唾液腺の組織を提供いただき、最新の解析技術を用いて病気のメカニズムを分子レベルで比較しました（図2）。



【図 2：本研究の方法】

(1) 自己抗体の種類によらない、共通の病態メカニズムを発見

自己抗体の種類に関わらず、全てのシェーグレン病患者さんの唾液腺では、「GZMB+GNLY+ CD8 陽性 T 細胞」という、細胞を破壊する能力が高い特殊な免疫細胞が共通して増加していました（図 3）。この細胞が、唾液腺の細胞を直接攻撃し、唾液分泌の機能を低下させる中心的な「実行犯」であると考えられます。

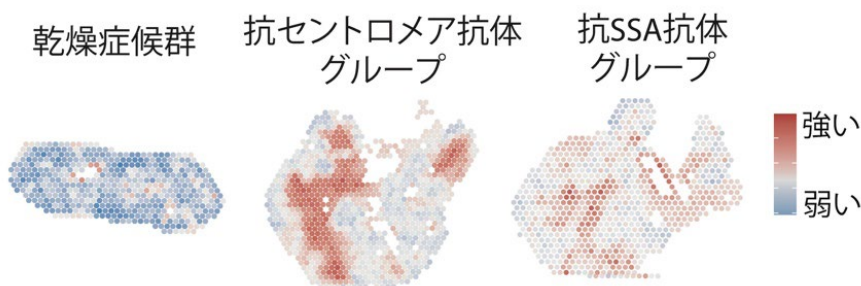


【図 3：シェーグレン病の唾液腺における GZMB+GNLY+ CD8 陽性 T 細胞の増加】

(2) 炎症の中心に位置する“司令塔”細胞を発見

さらに、唾液腺組織の中での細胞の配置を調べた結果、「THY1 陽性線維芽細胞」という特殊な細胞が、乾燥症候群の患者さんと比べて、全てのシェーグレン病患者さんの唾液腺に起きている炎症の中心部に存在することがわかりました（図 4）。この細胞は、免疫細胞を呼び寄せる化学物質（ケモカイン）や炎症を増幅させる補体（C3）などを放出し、免疫細胞と相互作用することで、唾液腺内の炎症を局所的にコントロールする“司令塔”の役割を担っていることを突き止めました。

シェーグレン病と乾燥症候群の唾液腺組織における
THY1陽性線維芽細胞が発するシグナル(ケモカインや補体)

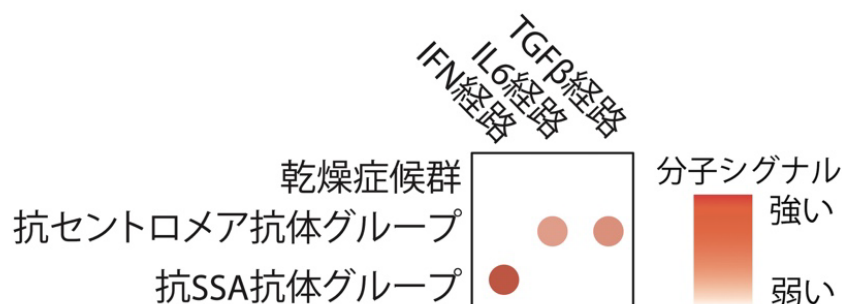


【図 4：唾液腺における THY1 陽性線維芽細胞が発する炎症シグナル】

(3) 自己抗体ごとに異なる、炎症を引き起こす主役を特定

唾液腺を攻撃する細胞の多くは共通していましたが、その背景にある分子レベルのネットワークは、自己抗体の種類によって異なっていました（図 5）。

- 抗 SSA 抗体陽性の患者さん：ウイルス感染への応答などで知られる「インターフェロン（IFN）（注 6）」という物質に関連する分子ネットワークの働きが、免疫細胞や唾液腺の細胞で活発になっていました。過剰なインターフェロン応答が、免疫の暴走を引き起こしていると考えられます。
- 抗セントロメア抗体陽性の患者さん：組織が硬くなる「線維化」を促進する「TGF- β （注 7）」や、炎症を惹起する「IL6」という物質に関連する分子ネットワークなどの働きが活発でした。TGF- β は、皮膚などが硬くなる「全身性硬化症」という別の自己免疫疾患と共通する特徴です。



【図 5：自己抗体ごとに異なる特徴的な炎症経路】

3. 今後の展開

本研究により、シェーグレン病という一つの病気の中に、自己抗体の種類に関わらず共通して存在する細胞群と、自己抗体の種類によって異なる分子メカニズムが存在することが明

らかになりました。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、炎症の司令塔である「THY1 陽性線維芽細胞」の働きを抑えることができれば、自己抗体の種類によらない、全く新しい治療法の開発につながる可能性があります。また、抗 SSA 抗体陽性の患者さんには、「インターフェロン」の働きを抑える治療薬、抗セントロメア抗体陽性の患者さんには、「TGF- β 」の働きを抑える治療薬といった、患者さん一人ひとりの病態に合わせた、より効果的で副作用の少ない個別化医療（プレシジョン・メディシン）の実現へ向けた治療法の開発が期待されます。

本研究グループは、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、患者さん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、免疫炎症性難病創薬コンソーシアム、JSPS 科研費 JP21J00596, JP20K17430, JP22K08528, JP20H03720、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、武田科学振興財団、日本リウマチ財団の支援によって行われました。免疫炎症性難病創薬コンソーシアムは慶應義塾大学医学部、高知大学医学部附属病院、岩手医科大学医学部、医薬基盤・健康・栄養研究所、小野薬品工業株式会社、第一三共株式会社、田辺三菱製薬株式会社からなる共同研究組織（当時）です。

5. 論文

英文タイトル：Comparative single-cell and spatial profiling of anti-SSA-positive and anti-centromere-positive Sjögren's disease reveals common and distinct immune activation and fibroblast-mediated inflammation

タイトル和訳：シェーグレン病における自己抗体別の病態解明：シングルセル・空間解析が明らかにした共通点と相違点

著者名：稲毛純、竹下勝、鈴木勝也、角田和之、臼田聡、藏本純子、ムーディ・ジョナサン、ホン・ジョン チョウ、安藤吉成、佐々木貴史、吉武和敏、満山進、浅川修一、金井弥栄、竹内勤、金子祐子

掲載誌：Nature Communications

DOI：10.1038/s41467-025-63935-9

【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) 自己抗体：自分の体内の正常な細胞や組織を異物と誤認して攻撃してしまう抗体。本研究で着目した抗 SSA 抗体、抗セントロメア抗体は、シェーグレン病の診断にも用いられる。

- (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) 空間トランスクリプトーム解析 : 組織の中の細胞の位置情報 (どこにどの細胞があるか) を保ったまま、それぞれの場所でどのような遺伝子が働いているかを網羅的に調べる技術。これにより、特定の細胞が組織のどの部分で、どのような隣接する細胞と相互作用しているのか、といった「病気の現場の地図」を描き出すことができる。
- (注5) 線維芽細胞 : 結合組織を構成する主要な細胞の一つで、コラーゲンなどの細胞外マトリックスを産生する。近年、単なる組織の支持細胞としてだけでなく、悪性腫瘍や自己免疫疾患において、炎症の制御にも積極的に関与することがわかってきた。
- (注6) インターフェロン (IFN) : 主にウイルス感染に対する生体防御反応で中心的な役割を果たすタンパク質。自己免疫疾患では、この応答が過剰になることで、持続的な炎症を引き起こすことがある。
- (注7) TGF- β : 細胞の増殖や分化を調節するタンパク質。傷が治る過程などで重要な役割を果たすが、過剰に働くと組織が硬くなる「線維化」を引き起こし、臓器の機能を低下させる原因となる。

※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/>

国立研究開発法人理化学研究所 生命医科学研究センター 遺伝子制御ゲノミクス研究チーム

チームディレクター Hon Chung-Chau

Tel : 05035024130 E-mail : chungchau.hon@riken.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 : 飯塚・岸

〒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>

理化学研究所 広報部 報道担当

Tel : 050-3495-0247 E-mail : ex-press@ml.riken.jp