
 学 会 記 事

第5回新潟消化器病遺伝子・免疫研究会

日 時 平成10年11月13日(金)

PM 6:00~8:30

会 場 新潟グラントホテル

3F 悠久の間

一 般 演 題

- 1) マウスレトロウイルスにより惹起されるシェーグレン症候群様外分泌腺症におけるサイトカイン発現の検討

摺木 陽久・鈴木 健司
 佐々木俊哉・馬場 靖幸(新潟大学)
 長谷川勝彦・朝倉 均(第三内科)
 河内 裕・清水不二雄(同附属腎研究施設
 分子病態学分野)

【目的】我々は、LP-BM5 murine leukemia virus (MuLV) に感染した C57BL/6 (B6) マウス (Murine Acquired Immunodeficiency Syndrome: MAIDS) に Sjögren's syndrome (SjS) 様の外分泌腺症が生じることを報告してきた。この MAIDS マウスの諸臓器における病変の形成にどのようなサイトカインが関与しているかを明らかにするために、その mRNA の発現を検討した。

【対象及び方法】LP-BM5 感染後の MAIDS マウスの唾液腺、脾臓、リンパ節などにおけるサイトカイン (IFN- γ , IL-2, IL-10, TNF- α) の mRNA の発現を経時的に RT-PCR 法を用いて、未処置の B6 マウスと比較検討した。

【結果】LP-BM5 感染マウスの唾液腺や脾臓には細胞浸潤巣を認め、SjS 様の外分泌腺症が生じた。サイトカインに関しては、IFN- γ , IL-2, IL-10, TNF- α の発現が、MAIDS マウスの唾液腺、脾臓で見られたが、未処置の B6 マウスでは見られなかった。

【結論】MAIDS マウスの SjS 様の外分泌腺症の形成には、IFN- γ , IL-2 を産生する Th1 や、IL-10 を産生する Th2 などの CD4⁺T 細胞と、TNF- α を産生するマクロファージが関与している可能性が示唆された。

- 2) レトロウイルス感染マウス脾細胞のヌードマウスへの移入による実験性腸炎の解析
 一大腸組織における浸潤細胞の種類と分布について

摺木 陽久・鈴木 健司
 馬場 靖幸・長谷川勝彦
 佐々木俊哉・佐藤 祐一
 望月 剛・杉村 一仁
 本間 照・成澤林太郎(新潟大学医学部)
 朝倉 均(第三内科)
 金沢 寛明(同 第三解剖)
 河内 裕・清水不二雄(同附属腎研究施設
 分子病態学分野)

【要旨】我々は、murine AIDS (MAIDS) マウスの脾臓細胞を B6 ヌードマウスに移入すると、そのマウスにシェーグレン症候群様の外分泌腺炎のみならず潰瘍性大腸炎類似の大腸炎 (MAIDS 腸炎) が生じることを見出し報告した。

今回は、MAIDS 腸炎の大腸の炎症局所における浸潤細胞の種類と局在、サイトカイン (IFN- γ , IL-10) との関係について、免疫蛍光抗体法を用いて検討した。CD4⁺T 細胞は主に粘膜固有層にび漫性に浸潤し、CD8⁺T 細胞は腸上皮間に散在性に存在した。B220⁺ 細胞は粘膜固有層の所々に集簇巣を形成し、Mac-1⁺ 細胞は腸上皮下やびらん面直下、あるいは粘膜固有層にび漫性に浸潤していた。また、二重染色により、IFN- γ は Mac-1⁺ 細胞が、IL-10 は CD4⁺T 細胞が主に産生していると考えられた。更に RT-PCR 法により、MAIDS 腸炎の大腸においては IFN- γ と IL-10 の mRNA の発現も認められた。

以上より本実験性腸炎の発症には、IL-10 を産生する CD4⁺T 細胞と IFN- γ を産生する Mac-1⁺ 細胞が関与していることが示唆された。

- 3) 肝再生早期における NKT 細胞の増加とその役割

皆川 昌広・大矢 洋
 清水 孝王・坂内 誠(新潟大学医学部)
 安保 徹(医動物免疫)
 皆川 昌広・大矢 洋
 清水 孝王・坂内 誠
 畠山 勝義(同 第一外科)

【目的】肝再生早期の残存肝中では、NKT 細胞の著増が認められる。今回我々は、これら NKT 細胞増加の要因の一つとして catecholamine の関与を調べるとともに、肝細胞障害活性を調べることにより、肝再生

中 NKT 細胞の役割について検討してみた。

【方法】B6 マウスにおいて、70% 肝切除および Sham 手術を行った後、各術後日のマウス血清中カテコラミン量を計測した。次に、残存肝中および脾臓のリンパ球を分離し、フローサイトメトリーにより比較解析した。また、Sorting により各細胞分画をえて、 β -adrenergic receptor 数を ^{125}I -CYP 結合試験により測定した。さらに、正常肝細胞および再生肝細胞に対する障害をみるため、混合培養液上清中の GOT 測定による肝細胞障害活性試験を試みた。

【結果、考察】1) 肝切除後、術後 1 日目まで、NKT 細胞が著明な増加を示しており、NKT 細胞の β -adrenergic receptor 数は、他の細胞分画に比べ多いことがわかった。これらより、NKT 細胞増加の要因の一つとして、カテコラミンの刺激があることが示唆された。2) 残存肝リンパ球の正常肝細胞に対する障害活性は、Sham 手術群に比べ高い一方、再生肝細胞に対する障害活性は抑制されていた。このことから、増加した NKT 細胞は、再生中の肝細胞に対する何らかの抑制機構をもっており、肝再生時の免疫系を制御している可能性があると思われた。

4) 抗潰瘍剤の顆粒球に対する抑制効果

川村 俊彦・安保 徹 (新潟大学医学部
医動物学教室)

我々は、交感神経緊張を伴う顆粒球増多が、活性酸素放出を誘発し、胃潰瘍などの粘膜障害を引き起こすことを報告してきた。今回我々は、胃潰瘍治療剤である H2 受容体拮抗剤 (H2B)、およびプロトンポンプインヒビター (PPI) について、顆粒球に及ぼす影響を検討した。H2B 投与により、顆粒球の絶対数の減少がみられた。PPI は活性酸素産生を抑制した。以上より、これらの抗潰瘍剤は、酸分泌を抑制するのみならず、活性化した顆粒球の、数を減少させる効果あるいは機能を抑制する効果を持つことがわかった。これらの結果は、我々の報告してきた、胃潰瘍を引き起こすエフェクター細胞が顆粒球である、ということを支える結果であると考えられる。

5) 連鎖解析によるマウス放射線誘発リンパ腫における放射線感受性・抵抗性遺伝子座の検索

齊藤	有子・小出	則彦	(新潟大学医学部 第 1 生化学)
松本	康男・小杉	伸一	
新保	俊光・張	大全	
松本	淳・宮澤	智徳	
木南	凌		
齊藤	有子・小出	則彦	(同 第 1 外科)
小杉	伸一・松木	淳	
宮澤	智徳・畠山	勝義	

既知のがん遺伝子・がん抑制遺伝子とは別に、浸透率の低いがん関連遺伝子 (群) の存在が知られている。これらの遺伝子 (群) は、がん遺伝子・がん抑制遺伝子の変異の影響を修飾すると考えられる。例えば、マウスに γ 線を照射するとリンパ腫が誘発されるが、その発癌感受性はマウスの系統によって異なる。未知の遺伝子 (群) が、系統差を決定する要因になっていると考えられ、私たちはこのような遺伝子 (群) の検索を行っている。放射線感受性を示す BALB/c 系統と、抵抗性を示す MSM 系統の F1 マウスに MSM 系統を戻し交配した N₂M マウスでは、 γ 線を照射した結果 220 頭中 60 頭がリンパ腫を発症した。これらについて 58 のマイクロサテライトマーカーで遺伝子型を比較し、連鎖解析を行ったところ、2, 4, 5 番染色体で連鎖非平衡が見られた。この領域での LOH 頻度は低いので、2 番・4 番染色体上に放射線感受性、5 番染色体上に抵抗性遺伝子座の存在が示唆された。3 つの遺伝子座を、リンパ腫の発症を促進するような遺伝子型を組み合わせると、いずれの組み合わせでも生存曲線の開きが大きくなる。したがって、これらの遺伝子座は単独での作用は弱い、相加的あるいは相乗的にリンパ腫の発症を促進すると考えられた。現在、それぞれの遺伝子座についてコンジェニックマウス (バックグラウンドが BALB/c で、感受性・抵抗性が疑われる遺伝子座とその近傍だけに MSM アレルを持つマウス) を作製している。

6) 膵胆管合流異常型胆嚢癌の p53 遺伝子変異の検討

伊達	和俊・渡辺	英伸	(新潟大学 第一病理)
味岡	洋一・横山	直行	
西倉	健		

1. 背景

膵胆管合流異常症に合併する胆嚢癌の多くは逆流胆汁の持続的刺激による固有上皮の過形成を伴う。また、通