

わた なべ し ろう

氏 名	渡 邊 史 郎
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大博(医)第1676号
学位授与の日付	平成17年 5月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博 士 論 文 名	Kinetic analysis of the development of pancreatic lesions in mice infected with a murine retrovirus (マウスレトロウイルス感染マウスにおける膵病変の経時的 解析)
論文審査委員	主査 教授 藤 井 雅 寛 副査 教授 青 柳 豊 副査 教授 清 水 不 二 雄

博士論文の要旨

【背景と目的】マウスのレトロウイルスである LP-BM5 murine leukemia virus (MuLV) は、このウイルスに感受性を持つマウスに感染させると、そのマウスに早期には T 細胞、B 細胞の polyclonal な増殖がみられ、全身のリンパ節腫脹、肝脾腫をきたす。その後、T 細胞、B 細胞の機能は低下、重篤な免疫不全をきたし、感染末期には、時に B 細胞リンパ腫の発生もみられる。このような免疫不全の状態により、このマウスは AIDS になぞらえて murine AIDS (MAIDS) として研究されてきた。我々はこの MAIDS マウスにおいて、唾液腺や涙腺、膵臓等の外分泌腺にシェーグレン症候群様の外分泌腺症が発症することを見出し、シェーグレン症候群の動物モデルとして解析をしてきた。また、MAIDS マウスでは、経過中に高γグロブリン血症が見られ、自己抗体に関しても、抗核抗体、抗 DNA 抗体が検出されることから、MAIDS マウスの外分泌腺症の発症には何らかの自己免疫学的機序が関与していると考えられた。慢性膵炎患者の約 30~40% が長年のアルコール歴もなく、病因は特発性としてみなされていたが、近年これらの患者の中に、自己免疫学的機序により膵炎が発症するものも含まれていることが報告された。この自己免疫関連慢性膵炎は、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患に合併するものと、他の自己免疫疾患は合併しないが、血清 IgG4 高値が特徴的であるものと分けられた。従って、自己免疫学的機序は慢性膵炎の病因にかなり大きな役割を果たしていることが示されたが、自己免疫関連慢性膵炎進展の明確な機序について大部分は知られていない。今回、シェーグレン症候群随伴性自己免疫関連慢性膵炎の進展の機序につき明らかにするため、MAIDS マウスにおける慢性膵炎の進展につき経時的解析を行った。

【方法】LP-BM5 MuLV を腹腔内接種した4週齢の B6 マウスと、未処置の B6 マウスについて、ウイルス感染後4、8、10、12 週後にマウスを屠殺、膵組織を採取し、解析を行った。

【結果】Hematoxylin-eosin (HE) 染色標本による病理組織学的解析では、すべての MAIDS マウスにおいて、唾液腺や涙腺等の外分泌腺と同様に膵導管周囲に小円形細胞浸潤がみられ、経過と共に浸潤細胞数の増加がみられた。また、腺房細胞の破壊も経過と共に著明となっていたが、膵ランゲルハンス島は病変の進展する後期までほぼ破壊されていなかった。免疫蛍光抗体法とフローサイトメトリーによる解析では、膵臓への浸潤細胞は主に CD4 陽性細胞、Mac-1 陽性

細胞、B220 陽性細胞であった。reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) 法による膵臓のサイトカイン mRNA 発現の解析では、IFN- γ と IL-10 両者共に発現が認められたが、浸潤細胞とサイトカインについての免疫蛍光抗体法を用いた解析では、IFN- γ と IL-10 は主に CD4 陽性細胞、Mac-1 陽性細胞で発現が認められていた。CD4 陽性細胞では、Th1 細胞、Th2 細胞両者が認められた。TUNEL 法を用いた解析では、アポトーシス細胞はほとんどが膵浸潤細胞内に認められ、浸潤細胞巣周辺にある腺房細胞内にはほとんど認められなかった。RT-PCR 法による mRNA 発現、免疫蛍光抗体法を用いた解析では、Fas Ligand と TNF- α 両者共に発現が認められ、主に膵浸潤細胞内に認められた。しかし、Fas は膵浸潤細胞に若干発現があるのみで、膵腺房細胞に発現は認められなかった。

【結語】MAIDS マウスは、シェーグレン症候群随伴性自己免疫関連膵炎のモデルとして、病因の解析に役立つものと思われた。

審査結果の要旨

マウスのレトロウイルスである LP-BM5 murine leukemia virus を感受性マウスに感染させると、AIDS 様の重篤な免疫不全 (MAIDS) を呈することに加えて、シェーグレン症候群様の唾液腺炎や膵炎を発症することが報告されている。この MAIDS マウス膵炎の膵臓では、膵導管周囲に小円形細胞浸潤が検出され、経過と共に浸潤細胞数の増加がみられた。また、腺房細胞の破壊も経過と共に著明となったが、病変の進展する後期まで膵ランゲルハンス島はほぼ破壊されていなかった。免疫蛍光抗体法とフローサイトメトリーによる解析により、膵臓への浸潤細胞は主に CD4 陽性細胞、Mac-1 陽性細胞および B220 陽性細胞であり、CD4 陽性細胞と Mac-1 陽性細胞が IFN- γ と IL-10 を発現していた。また、Th1 と Th2 の CD4 陽性細胞が共に認められた。ほとんどの TUNEL 陽性アポトーシス細胞は膵浸潤細胞であり、主に膵浸潤細胞による Fas Ligand と TNF- α の発現が認められたが、膵腺房細胞には Fas の発現をほとんど認めなかった。MAIDS マウスは、シェーグレン症候群随伴性自己免疫関連膵炎のモデルとして、病因の解析に役立つものと思われた。以上のように、MAIDS マウスの膵病変における浸潤細胞の特定およびサイトカイン発現の時間経過を明らかにした点に本研究の学位論文としての価値を認めた。