

	かわうち ゆうすけ
氏 名	河 内 裕 介
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大博(医)第1703号
学位授与の日付	平成19年1月30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	Role of IP-10/CXCL10 in the progression of pancreatitis-like injury in mice after murine retroviral infection (マウスのレトロウイルス感染後に発症する膵炎様病変における IP-10/CXCL10 の役割)
論文審査委員	主査 教授 畠 山 勝 義 副査 教授 青 柳 豊 副査 教授 藤 井 雅 寛

博士論文の要旨

(背景) LP-BM5 マウス白血病ウイルス(MuLV)は、感受性のある B6 マウスに感染させることにより murine AIDS(以下 MAIDS)を発症する。我々は、この MAIDS mice の唾液腺・膵臓等にシェーグレン症候群類似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モデルとして解析を行ってきた。

Interferon- γ -inducible protein(IP-10)/CXCL10 は T 細胞の CXCR3 レセプターを介して Th1 type のリンパ球へ遊走化させるケモカインとして知られている。しかし、膵炎の進行における IP-10 の役割については詳しく分かっていない。

(目的) 我々は、抗 IP-10 抗体を MAIDS mice に投与することでその膵病変における IP-10 の役割を検討した。

(方法) 4 週齢の B6 マウスに LP-BM5 マウス白血病ウイルス(MuLV)を感染させた。抗 IP-10 抗体を週 1 回投与した群とコントロール抗体を週一回投与した群に分け、感染 8 週後にマウスを屠殺し、全身炎症の指標として肝臓と脾臓の臓器重量を計測した。

病理組織学的解析は HE 染色で行った。浸潤細胞、IP-10、CXCR3 ならびにサイトカインの解析は、免疫蛍光抗体法、RT-PCR を用いて行った。

(結果) 抗 IP-10 抗体投与群とコントロール抗体投与群では臓器重量に差は認められなかった。組織学的解析では抗 IP-10 抗体投与群とコントロール抗体投与群と比較して膵の導管周囲における浸潤細胞の減少が認められた。

免疫蛍光抗体法で腸間膜リンパ節と脾臓における IP-10 とその受容体 CXCR3 を検討すると、コントロール抗体投与群では IP-10、CXCR3 共に認められ、その数は抗 IP-10 抗体投与群において減少していた。IP-10 陽性細胞と CXCR3 陽性細胞を二重染色法により解析すると腸間膜リンパ節において IP-10 陽性細胞はいくつかの Mac-1 陽性細胞と二重染色陽性となり、脾臓では CD4、CD8、B220、Mac-1 いずれの細胞とも二重染色されなかった。CXCR3 陽性細胞は腸間膜リンパ節、脾臓においてそのほとんどが CD4 陽性細胞と二重染色陽性であった。

RT-PCR による mRNA の定量でもコントロール抗体投与群では IP-10、CXCR3 共に normal B6 マウスより増加がみられ、抗 IP-10 抗体投与群において減少していた。免疫蛍光抗体法を用いた浸潤細胞の検討では、腸間膜リンパ節においては主に CD4 陽性細胞、B220 陽性細胞、Mac1 陽性細胞が認められ、抗 IP-10 抗体投与群とコントロール抗体投与群でその数に差は認められなかった。しかし、脾臓における浸潤細胞を検討すると CD4 陽性細胞、B220 陽性細胞、Mac1 陽性細胞の数は抗 IP-10 抗体投与群において有意に減少していた。

サイトカインの免疫蛍光抗体法を用いた検討では、腸間膜リンパ節における INF γ 陽性細胞と IL-10 陽性細胞も抗 IP-10 抗体投与群とコントロール抗体投与群では差が認められなかった。脾臓における浸潤細胞では INF γ 陽性細胞数と IL-10 陽性細胞数は抗 IP-10 抗体投与群において有意差をもって減少しており、二重染色法で検討を行うと INF γ 陽性 CD4 陽性細胞、IL-10 陽性 CD4 陽性細胞、INF γ 陽性 Mac-1 陽性細胞の数は抗 IP-10 抗体投与群では有意な減少がみられた。RT-PCR による mRNA の定量を行うと脾臓における INF γ と IL-10 は抗 IP-10 抗体投与群において減少が認められた。

(考察) MAIDS マウスの腸間膜リンパ節と脾病変では主に CD4 陽性細胞、B220 陽性細胞、Mac1 陽性細胞が増加する。これらの細胞数は抗 IP-10 抗体投与により腸間膜リンパ節では不変であったが、脾病変において減少していた。MAIDS マウスにおいて、IP-10 はリンパ節から脾病変への炎症細胞の migration に重要な役割りを果たしていることが示唆された

(論文審査の要旨)

申請者は、自己免疫性膵炎の進行における interferon- γ -inducible protein(IP-10)の役割について抗 IP-10 抗体を投与しての実験系から検討した。

【材料及び方法】B6 マウスに LP-BM5 マウス白血病ウイルスを感染させ(MAIDS)、抗 IP-10 抗体を週 1 回投与した群とコントロール抗体を 1 回投与した群に分け、病理組織学的解析や IP-10、CXCR3 及びサイトカインの解析を行った。

【結果と考察】病理組織学的解析では、抗 IP-10 抗体投与群が膵の導管周囲における浸潤細胞の減少が認められた。MAIDS マウスの腸間膜リンパ節と膵病変では、主に CD4 陽性細胞、B220 陽性細胞、Mac1 陽性細胞が増加した。これらの細胞数は抗 IP-10 抗体投与により、腸間膜リンパ節では不変であったが、膵病変においては減少していた。これらの結果から、MAIDS マウスにおいて IP-10 はリンパ節から膵病変への炎症細胞の migration に重要な役割を果たしていることが示唆された。

以上、MAIDS マウスにおいて IP-10 はリンパ節から膵病変への炎症細胞の migration に深く関与していることを明らかにした点に、学位論文としての価値を認める。