

Title	Chronic allergy to dietary ovalbumin induces lymphocyte migration to rat small intestinal mucosa that is inhibited by MAdCAM-1.
Sub Title	OVAによる慢性食餌アレルギーラットの小腸粘膜におけるTリンパ球マイグレーションおよびMAdCAM-1の関与について
Author	小川, 登志子
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.15-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0015

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Chronic allergy to dietary ovalbumin induces lymphocyte migration to rat small intestinal mucosa that is inhibited by MAdCAM-1.

(OVAによる慢性食餌アレルギーラットの小腸粘膜における
Tリンパ球マイグレーションおよびMAdCAM-1の関与について)

小川 登志子

内容の要旨

食餌アレルギーにおける腸管粘膜の病理組織学および免疫学的変化についての詳しい報告は少ない。本研究では、OVA (ovalbumin) によりIgEの関与する即時型の食事アレルギーに加え、Tcellの関与する遅延型アレルギーをラット腸管に惹起させ、OVAによる慢性アレルギー腸炎モデルを確立するとともに生体顕微鏡下で小腸におけるTリンパ球migrationの状態を観察し、血管接着分子とくにMAdCAM-1の関与につき検討することを目的とした。

実験にはIgEアレルギー反応を生じやすい動物種であるBN (Brown Norway) ラットを用い、OVAを腹腔内投与して感作した後OVA含有水 (10mg/ml/day) を連日胃管にて6週間摂取させ飼育し、小腸に慢性炎症を惹起させた (daily gavage群)。感作後OVA含有水 (10mg/day) を連日飲水させたものをFree drinking群、対照群としては、感作を行わずOVA含有水 (10mg/ml/day) を連日投与する群 (OVA fed control) および感作後に水 (1 ml/day) を投与する群 (OVA sensitized control) を作成し4群で比較した。それぞれの小腸粘膜における形態変化およびリンパ球サブセット、接着分子の発現を免疫組織化学的に観察し、さらに生体顕微鏡下でパイエル板や絨毛粘膜の粘膜微小血管における腸リンパ由来Tリンパ球のマイグレーションを検討した。

Daily gavageやfree drinking群では血清のOVA特異的IgG、IgEの上昇がみられた。OVA投与群の小腸粘膜では明らかな絨毛の萎縮や陰窩長の増大、Tリンパ球の浸潤が観察された。またこれらの群では、RMCP II (rat mast cell protease II) やMAdCAM-1の発現も増加していた。抗MAdCAM-1抗体の連続投与では、OVAアレルギーに伴う粘膜の形態変化やCD4リンパ球の浸潤が減弱した。生体顕微鏡下での小腸のTリンパ球migrationの観察では、慢性アレルギーラットのパイエル板や絨毛粘膜の粘膜微小血管ではリンパ球の集積が有意に増加しており、その変化は抗MAdCAM-1抗体の投与にて抑制された。

以上の結果OVAによる慢性食餌アレルギーモデルにおいてTリンパ球マイグレーションの亢進が示され、その機序にMAdCAM-1のupregulationが関与しているということが示された。また、OVAの曝露に対して過剰なIgE反応が生じると、粘膜免疫機構が乱れTリンパ球マイグレーションの亢進を伴う細胞性免疫異常が惹起され、粘膜傷害が生じると考えられた。その際に、接着分子MAdCAM-1は慢性食事アレルギーにともなう腸炎形成に関して重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

論文審査の要旨

本研究では、OVA (ovalbumin) によりIgEの関与する即時型の食餌アレルギーに加え、Tcellの関与する遅延型アレルギーをラット腸管に惹起させ、OVAによる慢性アレルギー腸炎モデルを確立するとともに生体顕微鏡下で小腸におけるTリンパ球migrationの状態を観察し、血管接着分子とくにMAdCAM-1の関与につき検討することを目的とした。

実験にはIgEアレルギー反応を生じやすい動物種であるBN (Brown Norway) ラットを用い、OVAを腹腔内投与して感作した後OVA含有水 (10mg/ml/day) を連日胃管にて6週間摂取させ飼育し、小腸に慢性炎症を惹起させた (daily gavage群)。感作後OVA含有水 (10mg/day) を連日飲水させたものをFree drinking群、対照群としては、感作を行わずOVA含有水 (10mg/ml/day) を連日投与する群 (OVA fed control) および感作後に水 (1 ml/day) を投与する群 (OVA sensitized control) を作成し4群で比較した。その結果、Daily gavageやfree drinking群では血清のOVA特異的IgG、IgEの上昇がみられた。OVA投与群の小腸粘膜では明らかな絨毛の萎縮や陰窩長の増大、Tリンパ球の浸潤が観察された。またこれらの群では、RMCP II (rat mast cell protease II) やMAdCAM-1の発現も増加していた。抗MAdCAM-1抗体の連続投与では、OVAアレルギーに伴う粘膜の形態変化やCD4リンパ球の浸潤が減弱した。生体顕微鏡下での小腸のTリンパ球migrationの観察では、慢性アレルギーラットのパイエル板や絨毛粘膜の粘膜微小血管ではリンパ球の集積が有意に増加しており、その変化は抗MAdCAM-1抗体の投与にて抑制された。

以上の結果OVAによる慢性食餌アレルギーモデルにおいてTリンパ球マイグレーションの亢進が示され、また、OVAの曝露に対して過剰なIgE反応が生じると、粘膜免疫機構が乱れTリンパ球マイグレーションの亢進を伴う細胞性免疫異常が惹起され粘膜傷害が生じ、それらに接着分子MAdCAM-1が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

審査では、本研究におけるコントロールのとり方について質疑が行われた。OVA経口投与群を陰性コントロールとしておいている妥当性については、OVA-投与群とOVA感作+OVA投与の2つをコントロールとして考えた方が望ましいと判断され、実際には病変の程度が後者の方が非常に大きいので、論文投稿時のreviewerのリクエストに従ってコントロールを設定したと述べ、了解された。

また、このモデルの性格について質問がなされ、BNラットの遺伝的な特徴もあり、今回の実験では組織学的な有意差はないものの特異的IgEの上昇は認められたこと、このアレルギーは即時型と遅延型とが平行して起こっているのではないかと考えられるが、リンパ球浸潤機序の詳細については今後の更なる検討を待たなければならないこと、などが説明された。

以上のように、本研究には今後さらに検討すべき点があるものの、現在病態解明が進んでいない食餌アレルギーについて動物モデルでの基礎的研究を行ったものとして消化器病学上有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 解剖学 相磯 貞和
微生物学・免疫学 石川 博通 外科学 北島 政樹
微生物学・免疫学 小安 重夫
学力確認担当者: 北島 政樹、石川 博通
審査委員長: 石川 博通
研究指導者: 石井 裕正 (内科学)

試問日: 平成16年 6月 9日