慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Senescence-associated decline ofl ymphocyte migration in gut-associated lymphoid tissues of rat small intestine.
Sub Title	腸管リンパ装置(GALT)における加齢に伴うリンパ球マイグレーションの変化について
Author	荻野, 剛志
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.16-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0016

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.

Senescence-associated decline of lymphocyte migration in gut-associated lymphoid tissues of rat small intestine.

（腸管リンパ装置（GALT）における加齢に伴うリンパ球マイグレーションの変化について）

荻　野　　剛　志

内容の要旨

加齢による末梢のリンパ球の機能低下やサイトカインによる免疫応答の減弱など全身の免疫機能の低下が示唆されている。腸管リンパ装置（gut-associated lymphoid tissue：GALT）はリンパ球のhomingを通じて独自の免疫防御機構を形成している。老化が全身のリンパ系の免疫機能に与える影響に関しては様々な報告があるが、腸管局所免疫に与える影響についての報告は少ない。そこで本研究ではパイエル板のリンパ球動態を生体観察し、加齢に伴うリンパ球マイグレーションの変化につき検討した。

若齢（12週）及び老齢（77週）のfisher344ラットを用いて腸リンパ管にカニューレを挿入し、腸管リンパをドレナージ採取し時間当たりのリンパ球数の測定及び表面接着分子発現のFACS解析を行った。また採取したTリンパ球を蛍光色素CFSE（carboxyfluorescein succinimidyl ester）で標識後に同系同週数のrecipientに経静脈的に投与し、生体顕微鏡下にパイエル板における後毛細血管細静脈におけるローリングと接着状態を観察した。また、リンパ球をMACS（magnetic cell sorting and separation）にて、CD4，CD8 negative cellに選択的に分離し、そのmigration動態を同様に観察した。さらに老齢ラットのリンパ球を若齢ラットに、若齢ラットのリンパ球を老齢ラットに投与した際のmigration動態の変化も同様の手順で観察した。また老齢、若齢ラットのパイエル板におけるリンパ球サブセットおよびMAdCAM-1発現について免疫組織学的に検討した。

老齢ラットでは時間当たりの腸管リンパ管でのリンパ球輸送の減少を認めるとともに、FACS解析でL-selectinの発現の低下を認めたが、α4-integrin、CD18の発現は差異を認めなかった。パイエル板におけるリンパ球のhomingに関してはいずれの時間においても若齢ラットに比べ老齢ラットでは血管内皮へのローリングと接着はともに有意に減少を認めた。MACSを用いた観察は両分画ともに有意に老齢ラットで減少したが、特にCD4の方が著明な減少をみた。免疫組織学的にもパイエル板においてCD4、CD8ともに老齢ラットで減少していた。しかし、パイエル板細静脈におけるMAdCAM-1の発現には差異を認めなかった。また老齢ラットのリンパ球を若齢ラットに投与した場合は若齢ラットのリンパ球を老齢ラットに投与した場合に比べhomingの減少が大きく、加齢にともなうリンパ球マイグレーションの低下にはL-selectinを始めとしたリンパ球側の要因が深く関与していると考えられた。

論文審査の要旨

本研究では、リンパ球のmigration動態を観察することにより老齢、若齢の腸リンパ装置におけるリンパ球ホーミング、リンパ球や組織での接着分子の発現、免疫グロブリン産生能の差異を比較検討した。

Fisher344ラットの若齢（12週）老齢（77週）を用いて腸リンパ管にカニューレを挿入し、持続的に腸管リンパをドレナージ採取、それぞれの時間当たりのリンパ球数の測定及び表面接着分子の発現のFACS解析を行ったところ、老齢ラットでは時間当たりの腸管リンパ管でのリンパ流量、リンパ球数の減少、L-selectinの発現の低下を認めたが、α4-integrin、CD18の発現については差異を認めなかった。

また採取したリンパ球を蛍光色素CFSE（carboxyfluorescein succinidimyl ester）で標識後に同系同週数のrecipientに経静脈的に投与し、生体顕微鏡下にパイエル板におけるmigration動態の変化を比較観察した結果、パイエル板におけるリンパ球のhomingに関してはいずれも時間とともにパイエル板細静脈に接着が認められるものの若齢に比べ老齢では少ない傾向にあり、磁場を用いた選択カラムでのnegative selectionを用いたmigration動態の観察はCD4，CD8ともに有意に老齢で減少したが、特にCD4の方が著明な減少をみたこと、免疫組織学的にもパイエル板においてはCD4、CD8ともに有意に老齢で減少していたが、パイエル板細静脈におけるMAdCAM-1の発現には差異を認めなかった。また老齢のリンパ球を若齢に投与した場合リンパ球homingが減少した。

以上より、加齢に伴いGALTにおいてリンパ球の腸リンパ管輸送やmigrationに変化をきたしている可能性が示唆された。その原因としてL-selectinを始めとしたリンパ球側の要因が深く関与していると考えられた。

審査においては、まず実験条件として加齢による体重差がデータに影響を及ぼすか否かについては質問され、影響がある可能性はあるが今までのところそれについて明らかとした文献などはないと答えられた。

また、組織所見についてラベルされたリンパ球の存在場所について質問され、extravasationではなくpost capillary venuleにstickしているものであると回答された。

リンパ球の表面抗原の解析結果にでは、L-selectin陽性細胞について質疑があり、くり返し比較した結果L-selectin分子の発現が老齢で低下していると改めて説明されたが、若齢と老齢との間でその他のadhesion moleculeでは有意差がない事については、chemokine receptorやchemical mediatorについて今後の実験を進めたいと述べられた。

以上の審査の結果、本研究はリンパ球マイグレーションにおいて加齢に伴う変化とその機序について新たな所見を明らかとした基礎的研究として、消化器病学上有意義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　微生物学・免疫学　小安　重夫
外科学　北島　政樹
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