慶應義塾大学学術情報リポジトリ

Keio Associated Repository of Academic resouces

| Title | 1型糖尿病の発症機序の解明に関する研究動物モデルを用いた1型糖尿病におけるIL-18の役割 |
|------------------|---|
| Sub Title | |
| Author | 及川, 洋一 |
| Publisher | 慶應医学会 |
| Publication year | 2005 |
| Jtitle | 慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.1 (2005. 3) ,p.10- |
| JaLC DOI | |
| Abstract | |
| Notes | 号外 |
| Genre | Journal Article |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0010 |

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.

1型糖尿病の発症機序の解明に関する研究 動物モデルを用いた1型糖尿病におけるIL-18の役割

及川 洋 -

内容の要旨

1型糖尿病の発症に関して、Thelper I (Th1) タイプの自己免疫機構が重要と考えられている。これまでその発症機構に関してnonobese diabetic (NOD) マウスを用いて多くの研究がなされてきた。近年、10 週齢以降の膵島炎の進展したNODマウスに、Th1作用のほかにTh2作用を併せ持つサイトカインであるinterleukin-18 (IL-18) を投与すると糖尿病の発症が抑制されることが報告された。しかし、膵島炎の出現時期や膵島炎発症前の4~6週齢で、IL-18の全身投与が膵島炎の進展や糖尿病発症にどのような影響を与えるのかは明らかでない。そこで若齢のNODマウスにIL-18を投与し、膵島炎の進展や糖尿病発症への影響を検討した。

(対象と方法)

IL-18発現ベクター (pCAGGS-IL-18) を作製し、4 週齡および6 週齡のNODマウスの前脛骨筋に注射した。さらに同部位にin vivo electroporationを施行し遺伝子発現の増強を図った。このようなIL-18 発現ベクター注射群において糖尿病発症率、膵島炎の進展度、全身性サイトカインバランスおよび膵臓や膵局所リンパ節のサイトカインバランスを評価した。さらに膵局所におけるinterferon-inducible protein -10/CXC chemokine ligand10 (IP-10/CXCL10) や抗原提示細胞に特異的に発現しているIL-12、CD86の各mRNA発現レベルも検討した。また、膵島関連自己抗原の1つであるグルタミン酸脱炭酸酵素glutamic acid decarboxylase (GAD) に対して反応性を示すinterferon (IFN) -γ産生CD4 細胞の脾細胞における数的変化も観察した。

(結果と考察)

pCAGGS-IL-18の1回の筋肉注射で、IL-18が2週間以上にわたって全身に供給された。このIL-18投与群では、22週齢以後に糖尿病の累積発症率が有意に高値となった。しかし28週齢以後になると、IL-18群とpCAGGSのみを注射したコントロール群あるいは未処置群との間に糖尿病発症率に差がなくなった。膵組織の観察で、IL-18投与群では糖尿病発症前期に膵島炎が有意に進展していた。全身性サイトカインバランス、および膵臓や膵局所リンパ節におけるサイトカインバランスはいずれもIL-18群においてTh1優位であった。またIL-18群では膵局所におけるIP-10/CXCL10 mRNA発現レベルが増強しており、外因性IL-18が膵島におけるIP-10/CXCL10発現を増加させる可能性が示唆された。さらにGADに対して反応性を示すIFN-y産生CD4細胞がIL-18投与群の肿細胞において有意に増加していた。以上より、IL-18はNODマウスにおいてTh1タイプの免疫応答を介して膵島炎の進展促進に関与し、結果的に糖尿病の発症を促進することが示唆された。

論文審査の要冒

I型糖尿病の発症にはThelper 1 (Th1) タイプの自己免疫機構が重要と考えられている。最近、Th1作用とともにTh2作用をもつサイトカインであるinterleukin-18 (IL-18) が糖尿病の発症と密接に関係することが示唆されているが、その関与の詳細は明らかでない。そこで本研究では、4~6週齢のnonobese diabetic (NOD) マウスを用い、IL-18発現ベクターを注射し、経時的に糖尿病発症率、膵炎の進行度、全身および膵臓や膵局所リンパ節のサイトカインパランス等を検討した。さらに膵局所におけるinterferon-inducible protein-10/CXC chemokine ligand 10 (IP-10/CXCL 10) や抗原提示細胞に特異的に発現しているIL-12、CD86の各mRNA発現レベルも検討した。

IL-18投与群では、22週齡以後に糖尿病の累積発症率が有意に高値となったが、28週齡以後になると、糖尿病発症率に関して無処置群との間に差がなくなった。膵組織の観察では、IL-18群では、膵島炎が糖尿病前期にすでに進展していた。また全身的にも局所的にもサイトカインバランスは、IL-18群ではTh1優位であった。さらに膵局所でIP-10/CXCL10やIL-12またCD86のmRNA発現が増強しており、外因性IL-18がこれらの発現を増加させる可能性が示唆された。以上の成績から、IL-18はNODマウスにおいてTh1タイプの免疫応答を介して膵頭炎を誘発し、糖尿病の発症に促進的に関与していると結論した。

このような研究に対し、まずIL-18投与をIL-18発現ベクターを用いて行ったことが議論された。用いた発現ベクターの性状が問題とされたが、この方法で血清IL-18値が著明に高値になっていたことから、妥当なベクターであったとされた。ベクターを用いる必要性に関しては、一定量のIL-18を全身に供給するためには必須であったとされた。

IL-18群の組織学的検討で、糖尿病前期にかなりの膵頭炎が生じており、全身性に、また膵局所においてもサイトカインバランスがTh1優位になっていながら、糖尿病の発症がみられないこと、しかし22週齢になると著明に糖尿病の発症が増加し、28週齢後には無処置群と同程度となるという一連の変化に対して議論がなされた。本研究は、IL-18群の8~10週齢では、膵頭炎を生じているものの膵頭障害性T細胞の成熟度が不十分なため、糖尿病の発症が少なく、22週齢頃より成熟度が十分となり急速に糖尿病が発症してくると考えた。一方28週齢以後になると無処置NODマウスでも加齢に伴って膵頭障害がひどくなり、糖尿病の発症が高くなるためIL-18群と糖尿病発症率に差がなくなってくるとされた。

このような動物実験成績をヒトの糖尿病治療に応用することについても議論があった。IL-18の発現をどの時点で阻止するかが治療法として重要であるが、今後の課題とされた。

以上のように本研究はNODマウスでの研究であるが、IL-18がThlタイプの免疫応答を介して糖尿病を発症させることを明らかにし、1型糖尿病の発症機構の解明に貢献する論文と評価された。

驗文審查担当者 主查 内科学 猿田 享男

医化学 末松 誠 微生物学·免疫学 小安 瓜夫

痢理学 岡田 保典

学力確認担当者:北島 政樹、末松 誠

審查委員長: 末松 践

試問日: 平成16年10月25日