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

Title	1型糖尿病発症における抗酸化薬の効果：1型糖尿病モデル動物におけるN -acetyl-cysteineの影響
Sub Title	
Author	入江, 潤一郎(Irie, Junichiro)
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.22-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0022

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型糖尿病発症における抗酸化薬の効果

－1型糖尿病モデル動物におけるN-acetyl-cysteineの影響－

入　江　　潤　一　郎

内容の要旨

自己免疫1型糖尿病は膵β細胞の破壊により生じ、その過程では酸化ストレスが関与しているとされている。1型糖尿病モデル動物であるNODマウスでは、抗酸化薬の投与にて免疫担当細胞による膵β細胞破壊を抑制できることが知られている。システイン誘導体であるN-acetyl-cysteine（NAC）は広く使用されている抗酸化薬で、臓器保護に関する有益な報告が多く、2型糖尿病では膵β細胞の保護が糖尿病の改善につながるとされている。しかし、システイン誘導体は免疫担当細胞に対してTh1タイプの免疫応答を惹起し、1型糖尿病に対するNACの投与は逆に膵β細胞破壊を助長する可能性がある。そこで本研究では、NODマウスを用いて、1型糖尿病発症におけるNACの影響を検討した。

【方法】糖尿病を発症した雌NODマウスより脾細胞を得て4－10週令の雌NOD-scidマウス50匹に2×10^6個ずつ移入した。一方はNACを含む飲水を与え（NAC群）、他方は蒸留水とし（対照群）糖尿病発症を追跡した。細胞移入後14日目、および糖尿病発症後にレシピエントの膵島炎、膵臓でのサイトカイン産生量、脾細胞のサイトカイン産生量を検討した。また得られた脾細胞をin vitroで刺激し、NACを添加した際のサイトカイン産生量の変化を検討した。

【結果と考察】NAC群の100%、対照群の88%に糖尿病を移入し得た。糖尿病移入に要した期間は有意にNAC群で短縮された（$p<0.002$、log-rank検定）。この傾向は細胞移入前のNACの投与では認められなかった。脾細胞移入後14日目のレシピエントの膵島炎はNAC群で増悪しており（$p=0.025$、Mann-Whitney U検定）、さらにNAC群の膵島炎はCD8陽性細胞が有意に増加していた（$p<0.001$、Fisher検定）。また膵臓でのIFN-γ mRNA発現がNAC群で高い傾向を認め、これは糖尿病発症後に有意に高値となった（$p=0.004$、Mann-Whitney U検定）。細胞移入後のレシピエントのCD4陽性、CD8陽性T細胞数には差を認めなかった。レシピエントの脾細胞の抗CD3抗体刺激によるサイトカイン産生量は、細胞移入後14日目では差を認めなかったが、糖尿病発症後はIFN-γ、IL-2産生量がNAC群で有意に増加していた（それぞれ$p=0.033$、$p=0.015$、Mann-Whitney U検定）。In vitroでは糖尿病を発症したNODマウスのCD4陽性T細胞によるIFN-γ、IL-2産生量、CD8陽性T細胞によるIFN-γ産生量がNACの添加で増加した。

以上より、システイン誘導体は抗酸化作用のみならず、免疫担当細胞にも影響して自己免疫の病勢を悪化させる可能性が示唆され、自己免疫疾患患者へのシステイン誘導体の投与には疾患を増悪させる可能性も念頭に置くべきと考えられた。

論文審査の要旨

1型糖尿病は膵頭関連自己抗体の関与を介し、膵β細胞の破壊により発症し、その過程に酸化ストレスの関与が示唆されている。その際抗酸化作用を有するN-acetyl-cysteine（NAC）の投与が糖尿病の発症阻止に働くのか、逆に病態の悪化に働くのか明らかでない。そこで本研究では、non-obese diabetic（NOD）マウスを用いて、1型糖尿病の発症に果たすNACの役割を検討した。

糖尿病を発症した雌のNODマウスの脾細胞を雌NOD scidマウスに移入する実験において、移入と同時にNACを与えた群と対照として蒸留水を与えた群との比較において、NAC投与群では糖尿病の発症が有意に早まった。脾細胞移入後14日目の膵島の観察では、膵島炎はNAC群で増悪しており、対照群に比してNAC群の膵頭炎ではCD8陽性細胞が有意に増加し、さらに膵臓のIFN-γ、IL-2産生量もNAC群で高値であった。この結果より、当研究者は、システイン誘導体は抗酸化作用のみならず、免疫担当細胞にも影響して自己免疫の病勢を悪化させる可能性があるとした。

このような研究においてまず、抗酸化薬としてシステイン誘導体のNACが用いられたことが議論された。抗酸化作用を呈する薬剤にはいくつかの種類があるが、糖尿病の発症に関するこれまでの研究で、NACが抗酸化作用を有しながら糖尿病を増悪させるとする報告があり、一致した成績が得られていないことから当研究ではNACを用いたとされた。

次に本研究では膵頭の病理所見と免疫学的検討とが重要な点であるが、膵頭の形態的観察の写真が悪く、正しい判定が困難であることが指摘された。とくに写真の撮り方が悪く、本研究で最も重要なラ氏島に焦点をあてて綺麗な写真をとるべきであったと助言された。

以上のほか最も重要な点は、抗酸化作用を呈するNACがなぜ1型糖尿病を悪化させたかである。当研究者はNAC投与がグルタチオン合成を促進することにより、膵β細胞の破壊防止に働く反面、NACはin vitroでは細胞内に取り込まれて分解され、システインを細胞に供給することでグルタチオン合成を促進し、経口投与された場合は小腸より吸収され、シスステインとなることで、免疫担当細胞に影響し、T細胞の増殖、IL-2産生の促進およびリンパ球の活性酸素産生を亢進させること等により、ラ氏島破壊を促進して糖尿病を悪化させる可能性があるとした。当研究結果からこの考え方は妥当と考えられるが、免疫担当細胞という言葉を漠然と用いることには問題があり、考察の書き方も含めて検討する必要があるとされた。

以上のように本論文には写真の欠点や言葉の使い方、また考察の書き方を再検討する課題が残されたが、NACのように明らかな抗酸化作用のある薬剤が、自己免疫が関与する疾患には増悪因子として働く可能性があることを明らかにした点で、価値ある論文と評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　猿田　享男
医化学　末松　誠　　微生物学・免疫学　小安　重夫
病理学　岡田　保典
学力確認担当者：北島　政樹、末松　誠
審査委員長：末松　誠

試問日：平成17年 1月24日