

Title	1型糖尿病における標的抗原としてのInsulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)の検討
Sub Title	
Author	児玉, 桂一
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.32-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0032

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型糖尿病における標的抗原としての Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) の検討

児 玉 桂 一

内容の要旨

1型糖尿病はリンパ球を介した膵β細胞の自己免疫学的破壊によってインスリン分泌能が枯渇することによって生じる。これまで1型糖尿病発症の原因となる抗原として膵β細胞内のグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) やインスリン (B鎖9-23) などが候補として研究されてきたが、未だその確定には至っていない。そこで、著者はリンパ球の初期の感作が膵β細胞外で起こり、これが膵島へのリンパ球浸潤 (膵島炎) と膵β細胞破壊の原因となる可能性を考え、その候補として肝臓で主に産生されるIGF-1に着目した。

【対象と方法】(実験1) 4週齢の雌NODマウス(1型糖尿病モデル動物)にIGF-1、GAD、インスリン(12.5μg/匹)をそれぞれ免疫賦活剤と混和して皮下注射(対照群は免疫賦活剤のみ)、36週齢まで糖尿病発症率を観察した。36週齢で糖尿病未発症マウスから膵組織を摘出、膵島炎の程度を評価した。また、一部が糖尿病の発症が明らかになる前の8週齢で屠殺され、脾細胞と膵組織が分離され、脾細胞のIGF-1、GAD、インスリン各刺激に対するサイトカイン反応(IFN-γ(Th1タイプ)とIL-4(Th2タイプ)のどちらを分泌するリンパ球が優位か)と膵組織におけるサイトカイン発現(IFN-γ、IL-4)を検討した。(実験2)次に、IGF-1のどの部位がエピトープであるか明らかにするためIGF-1をインスリンと相同性のある部分(IGF-1 8-23)とない部分(IGF-1 24-41、IGF-1 50-70)に分け、これらを実験1と同様にNODマウスに投与して糖尿病発症率、膵島炎、脾細胞のサイトカイン反応、膵組織のサイトカイン発現を評価した。

【結果と考察】(実験1) IGF-1投与群において糖尿病の発症が有意に抑制されていたが膵島炎の程度に有意差はなかった。脾細胞のサイトカイン反応では、GAD刺激に対するTh2タイプのサイトカイン反応がIGF-1投与群において誘導され、膵組織におけるサイトカイン発現でもIGF-1投与群においてTh2タイプのサイトカインの発現が優位であった。この結果は著者の仮説とは異なり、IGF-1の投与は自己免疫の反応過程を初期の段階で停止させるのではなく、他の膵島内抗原(GAD)に対するTh2細胞を誘導することによって糖尿病の発症を抑制していると考えられた。(実験2) IGF-1 50-70投与群において糖尿病の発症が抑制され、GAD刺激に対してだけでなくインスリン刺激に対しても脾細胞のTh2タイプの反応が誘導され、膵組織においてもTh2優位の状態が認められ以上のことよりIGF-1全体のうち、特に50-70のペプチドが1型糖尿病の標的抗原のひとつとして重要であることが示唆された。また、同時に1型糖尿病の発症を抑制する治療法としてIGF-1 50-70の投与が有効である可能性が示された。

論文審査の要旨

1型糖尿病の発症原因となる抗原として、膵β細胞内のグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD)、インスリンのほか、肝臓で産生されるInsulin-like Growth Factor (IGF-1) が注目されている。本研究は、IGF-1を1型糖尿病のモデルマウスである雌のNODマウスに皮下注射し、糖尿病発症に及ぼす影響を検討した。

Whole IGF-1の皮下注射群では、GAD投与群やコントロール群に比して糖尿病の発症率が有意に低値であった。IGF-1のどの部分が糖尿病の発症抑制に関与しているか明らかにするため、IGF-1を構成する3種類のペプチド 8-23、24-41および50-70 を皮下注射したところ、IGF-1 50-70の注射群で糖尿病の発症率が最も低値であった。IGF-1の3種類のペプチドを注射したマウスの脾細胞において、その抗原特異的刺激に対するサイトカイン反応を検討したところ、IGF-1 50-70注射群でGAD、インスリン、IGF-1ペプチド刺激に対するTh2タイプのサイトカイン反応が誘導されることが明らかにされた。以上の結果から、IGF-1を構成するペプチドのうち、50-70のペプチドが1型糖尿病の発症に関与する抗原として重要であり、同時に1型糖尿病の発症を抑制する治療法として、IGF-1 50-70の投与が有効である可能性があること結論した。

このような研究に関して自己抗原としてなぜIGF-1に注目したかが議論された。これまでにIGF-1を頻回に注射した研究で、糖尿病の発症が抑制されたとする報告があったことから、IGF-1の効果を免疫学的に検討する事を計画したとされた。免疫学的面からの検討で、これまで1型糖尿病の自己抗原としてGADおよびインスリンが注目されているので、本研究でもNDOマウスにGAD、インスリンおよびWhole IGF-1とを注射して、糖尿病の発症率および発症時期をみると、IGF-1注射群で糖尿病の発症時期がおそく、しかも発症率も低く、IGF-1が1型糖尿病の発症と密接な関係にある事は確かであるとされた。

次にIGF-1を構成する3種類のペプチドに注目し、その中でインスリンとの相同性のないペプチドIGF-1 50-70が、糖尿病の発症防止に効果的であったことが議論された。本研究では、このIGF-1 50-70のところにGADと相同性を有する部分があり、それが関係しているのではないかとされた。さらにIGF-1 50-70の効果はTh2細胞の活性化が関係しているとされたが、その理由に関しても議論があった。IGF-1 50-70の注射で、Th2優位のTリンパ球が誘導されることにより、IL-4、IL-10といったサイトカインが産生され、Th1細胞の機能を抑制してβ細胞の破壊を抑制していることは確かであるが、その機序の詳細な解明は今後の課題とされた。論文の作成上いくつかの問題点が指摘された。膵ラ氏島の病理観察では、対照と病変部位とを同じような部位で比較することや、考察をわかりやすく書くように指示が出された。研究内容は、1型糖尿病の発症機構に関してIGF-1の役割を明らかにした点で、今後のこの領域の研究に役立つ論文と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 猿田 享男
内科学 日比 紀文 病理学 岡田 保典
医化学 末松 誠
学力確認担当者：北島 政樹、日比 紀文
審査委員長：日比 紀文

試問日：平成17年 3月 1日