

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	山 田 善 史
主 論 文 題 名				
Acceleration of diabetes development in CXC chemokine receptor 3 (CXCR3) -deficient NOD mice (CXCケモカインレセプター3 (CXCR3) 欠損NODマウスにおける糖尿病発症の促進)				
(内容の要旨)				
<p>1型糖尿病は、インスリンを産生する膵β細胞が細胞傷害性T細胞によって破壊されて生じる自己免疫疾患であり、その発症にはヘルパー1T細胞 (Th1) が関与している。Th1細胞はCXCケモカインレセプター3 (CXCR3) を発現し、そのリガンドであるCXCL10の発現部位に集積して機能を発揮する。1型糖尿病患者では血清CXCL10濃度が高値であり、1型糖尿病モデルマウスのNODマウスは膵β細胞上にCXCL10を発現していることから、CXCR3とCXCL10の相互作用が1型糖尿病の病態形成に重要であると考えた。そこでCXCR3ノックアウトNODマウス (KO) を作製し、糖尿病の発症抑制を試みた。しかし、予想に反してKOは野生型NODマウス (WT) と比較して糖尿病発症率が有意に高かった。膵臓の組織学的検討において膵島炎の程度はKOの方が重篤だった。更に各マウスの脾細胞をNOD-SCIDマウスに投与した移入実験では、KOの脾細胞を移入されたレシピエントで有意に糖尿病発症率が高かった。このことから、KOの脾細胞は膵β細胞に対して攻撃的であると考えられた。</p> <p>糖尿病発症直前の12週齢において、KOではWTと比較して制御性T細胞 (Treg) が膵所属リンパ節に多く集積し、膵局所に少ないことから、KOのTregは膵島局所に移動できずに膵所属リンパ節に留まっている可能性が示唆された。27週齢の糖尿病発症WTからCXCR3⁺CD4⁺細胞とCXCR3⁻CD4⁺細胞を抽出し、それぞれをNOD-SCIDマウスに移入すると、CXCR3⁺細胞はレシピエントの膵島に浸潤するのに対し、CXCR3⁻細胞では膵島内への浸潤を認めなかったことから、CD4⁺細胞は膵島へ遊走するのにCXCR3を要すると考えられた。CXCR3の有無の違いによるTregの糖尿病発症抑制効果の差を比較するため、シクロホスファミドでNODマウスに糖尿病を誘発する系を用いて、WTとKOのTregの移入実験を行った。その結果、WTのTregを移入されたレシピエントの方が糖尿病の発症時期は有意に遅延し、発症率も低かったことから、CXCR3を有するTregが糖尿病の発症抑制に重要であると結論した。</p> <p>Koch MAらは、未分化なTregは周囲の環境に応じて分化し、Th1炎症条件下ではIFN-γの刺激でCXCR3を発現するようになりTh1炎症局所に集積してTh1を抑制すると報告し、CXCR3を発現したTregをhybrid Tregと命名した。In vitroの検討で、Tregのエフェクター細胞に対する増殖抑制効果にKOとWTで差を認めなかったことから、KOではhybrid Tregが欠損しているため膵島局所での免疫制御が不十分となり発症促進に至ったと考えられた。1型糖尿病の病態制御へのCXCR3⁺Tregの臨床応用が期待される。</p>				