

Title	Fas and Fas ligand expression in inflamed islets in pancreas sections of patients with recent-onset Type I diabetes mellitus
Author(s)	森脇, 信
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/42861
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	もり わき まこと 森 脇 信
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 15609 号
学位授与年月日	平成12年5月8日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Fas and Fas ligand expression in inflamed islets in pancreas sections of patients with recent-onset Type I diabetes mellitus (膵島炎を伴う発症早期1型糖尿病患者膵組織における Fas、Fas ligand の発現)
論文審査委員	(主査) 教授 松澤 佑次 (副査) 教授 長田 重一 教授 荻原 俊男

論文内容の要旨

[目的]

1型糖尿病は、遺伝因子と環境因子を基盤として、細胞性自己免疫反応により、膵β細胞が選択的に傷害され発症するものと考えられている。これまでのヒトおよび動物モデルにおける研究から、膵β細胞傷害の担い手は自己反応性T細胞であることが明らかにされており、発症早期1型糖尿病患者では膵島に単核球の浸潤（膵島炎）が認められ、膵島浸潤細胞の主体はCD8陽性Tリンパ球であること、膵島炎の存在する症例では膵島細胞におけるMHCクラスI抗原の発現増強も認められることが判明している。CD8陽性の細胞傷害性T細胞（CTL）は、標的をMHCクラスI拘束性に傷害することから、膵島炎の認められる症例では、CTLによる膵β細胞傷害機構の存在が推測される。

近年、CTLによる細胞傷害機構において、Fas-Fas ligand (FasL) system と perforin-granzyme system を介する2つの系が主たる経路であることが判明した。そこで、1型糖尿病におけるFas-FasL system の関与を明らかにするため、発症早期1型糖尿病患者の生検膵組織におけるFas、FasLの発現について検討を行った。

[方法]

発症早期1型糖尿病患者13名（年齢 25.5 ± 20.5 歳、罹病期間 2.7 ± 2.3 カ月）に対し、インフォームドコンセントを得た後、腹腔鏡にて膵生検を実施した。採取し得た膵組織より凍結切片を作製し、免疫組織化学的検討（Fas, FasL, insulin, glucagon, CD3, CD4, CD8, macrophage に対する染色）を行った。正常コントロールとして、非糖尿病胃癌患者の膵胃同時切除術時に得られた膵組織を用いた。

[成績]

発症早期1型糖尿病患者膵島は萎縮し、膵β細胞の数は減少していた。13名の内、6名に膵島に単核細胞の浸潤（膵島炎）が認められた。

抗Fas抗体を用いた検討では、13名の発症早期1型糖尿病患者の中で、6名の膵組織においてFas陽性細胞が認められ、膵島細胞および膵島浸潤細胞の一部がFas陽性を示した。これらの6名はすべて、膵島炎の存在する症例であった。膵島炎の存在しない症例や正常膵では、Fas陽性細胞は、膵島および膵外分泌領域のいずれにも認められなかった。膵島細胞におけるFas陽性細胞の割合は、インスリン陽性細胞（β細胞）では、 $94.5 \pm 3.2\%$ 、グルカゴン陽性細胞（α細胞）では、 $21.9 \pm 24.8\%$ であり、残存膵島内のβ細胞の多くにFas抗原の発現が認められた。

抗 FasL 抗体を用いた検討では、12名の発症早期 1 型糖尿病患者の中で、5名の膵組織に FasL 陽性細胞が認められた。これらの Fas L 陽性細胞は、膵島領域に局限して存在していた。その 5 名はいずれも、膵島炎が存在し、膵島細胞に Fas の発現のみられた症例であった。膵島炎の存在しない症例や正常膵では、FasL 陽性細胞は、膵島領域および外分泌領域のいずれにも認められなかった。抗 FasL 抗体と抗インスリン・グルカゴン・CD3・CD4・CD8・macrophage 抗体を用い、二重染色を行った検討により、FasL 陽性細胞は、膵島細胞ではなく、膵島浸潤細胞であることが判明した。FasL 陽性細胞における CD4 : CD8 : macrophage それぞれの割合は、18 : 49 : 33 で、FasL 陽性細胞の多くは CD8 陽性 T 細胞であった。

[総括]

膵島炎を伴う発症早期 1 型糖尿病患者膵島において、 β 細胞に Fas の発現を、膵島浸潤細胞に FasL の発現を認めた。FasL 陽性細胞中に占める割合は、CD8 陽性 T 細胞が最も高かった。これらの結果より、Fas を発現している β 細胞は、主として FasL を発現している CTL の作用により傷害されることが示唆された。本研究の結果、膵島炎を伴う自己免疫性 1 型糖尿病においては、Fas-FasL system により惹起されるアポトーシスが膵 β 細胞傷害機構の一つであることが明らかにされた。

論文審査の結果の要旨

1 型糖尿病は、膵 β 細胞の高度な傷害が基盤になっているが、その傷害のメカニズムは多様であり、必ずしも明確ではない。自己免疫性 1 型糖尿病においては、膵 β 細胞は膵島浸潤 T 細胞によって傷害されると考えられているが、膵島浸潤 T 細胞による細胞傷害の分子機構は明らかにされていない。そこで、本研究は、発症早期 1 型糖尿病患者に対し、膵生検を行い、免疫組織化学的に cytotoxic T 細胞の細胞傷害機構の一つである Fas-Fas ligand system の関与を分析した。

その結果、膵島炎の存在する症例のみ、Fas は膵島細胞に、Fas ligand は膵島浸潤細胞に発現していることが確認された。また、Fas 発現細胞は、主に膵 β 細胞であり、Fas ligand 発現細胞は、主に CD8 陽性 T 細胞すなわち cytotoxic T 細胞であったことから、Fas を発現している膵 β 細胞は、Fas ligand を発現している cytotoxic T 細胞により傷害されていることが推測された。

本研究は、膵島炎を伴う自己免疫性 1 型糖尿病においては、Fas-Fas ligand system が膵 β 細胞傷害機構の一つであることを明らかにしており、学位の授与に値する研究と考えられる。