The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42861
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【29】

氏　　名	森（もり）　脇（わき）　信（まこと）
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 amd 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I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I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, Fas L, 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±3.2%、グルカゴン陽性細胞（α細胞）では、21.9±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、膵島領域に限局して存在していた。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う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1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。