

Title	Macrophages and dendritic cells infiltrating islets with or without beta cells produce tumour necrosis factor- α in patients with recent-onset type 1 diabetes
Author(s)	宇野, 彩
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48890
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

氏 名	宇 野 さえ 彩
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 5 9 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 9 月 26 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	Macrophages and dendritic cells infiltrating islets with or without beta cells produce tumour necrosis factor- α in patients with recent-onset type 1 diabetes (発症早期 1 型糖尿病患者膵において、膵島へ浸潤したマクロファージ及び樹状細胞は TNF- α を産生する。)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 下村伊一郎 (副査) 教 授 金 倉 讓 教 授 伊藤 壽記

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

自己免疫性 1 型糖尿病において、樹状細胞を含めた膵島浸潤細胞とサイトカインの β 細胞傷害機への関与を明らかにする。

〔 方 法 〕

膵生検を施行し得た自己免疫性 1 型糖尿病患者 6 名（男性 4 名、女性 2 名、平均糖尿病罹病期間 3.3 ± 2.6 ケ月、平均年齢 23.7 ± 6.4 歳）、コントロール：胃ガン手術時膵合併切除を施行された患者 3 名（男性 2 名、女性 1 名、平均年齢 52.3 ± 7.0 歳）を対象とした。得られた膵組織を用いインスリン、グルカゴン、T 細胞 (CD3)、マクロファージ (CD68)、樹状細胞 (CD11c)、TNF- α 、IL-1 β の発現について免疫組織学的に検討を行った。

〔 結 果 〕

2 個以上の単核球浸潤を認める膵島を膵島炎陽性とし、6 症例において膵島炎陽性膵島は 10～60 個認められた。それらを β 細胞残存膵島、 β 細胞が残存しない膵島に分け、膵島炎陽性膵島の割合を検討した。T 細胞浸潤は β 細胞残存膵島の 17.4～83.3% median 46.0%、 β 細胞が残存しない膵島の 0～33.3% median 12.5%に認めた。(p<0.01) マクロファージ浸潤は β 細胞残存膵島、 β 細胞が残存しない膵島各々、28.9～100% median 48.6%、0～60.0% median 49.2%に認め、樹状細胞の浸潤は各々 0～80.0% median 33.3%、0～50.0% median 35.7%に認めた。次に膵島浸潤細胞での TNF- α の発現を検討した。その結果、膵島浸潤 T 細胞には TNF- α の発現は全く認めなかった。膵島へ浸潤したマクロファージ、樹状細胞では各々 4.3～46.9% median 25.0% (vs TNF- α + Tcell p<0.01)、0～40.0% median 11.8% (vs TNF- α + Tcell p<0.01) に TNF- α の発現を認めた。さらに膵島浸潤細胞での IL-1 β の発現を検討した。T 細胞での IL-1 β の発現は 0～11.3% median 1.8%、マクロファージについては 0～35.3% median 19.2%、樹状細胞については 0～31.3% median 10.7%に IL-1 β の発現を認めた。

〔 総 括 〕

発症早期自己免疫性1型糖尿病患者膵において、膵島浸潤マクロファージ、樹状細胞はサイトカイン、特に TNF- α を産生することが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

本研究は、発症早期1型糖尿病患者膵における β 細胞傷害機構へのサイトカインの関与について検討を行ったものである。申請者は1型糖尿病患者膵でのサイトカイン、TNF- α 、IL-1 β の局在を明らかにする目的にて、発症早期1型糖尿病患者膵組織を用い免疫組織学的に検討を行った。膵島浸潤細胞でのTNF- α の発現は、膵島浸潤T細胞には全く認められず、膵島浸潤マクロファージ、樹状細胞の25.0%、11.8%に発現を認めた。さらにIL-1 β は膵島浸潤T細胞、マクロファージ、樹状細胞の各々1.8%、19.2%、10.7%に発現を認めた。発症早期自己免疫性1型糖尿病患者膵において、膵島浸潤マクロファージ、樹状細胞はサイトカイン、特にTNF- α を産生し、 β 細胞傷害に関与していることが明らかになった。以上の研究結果は、1型糖尿病の成因を明らかにし、新たな治療法確立の可能性を示すものとして、その成果は意義深く学位の授与に値すると考えられる。