



Title	Protection of IFN- γ signaling-deficient NOD mice from diabetes by cyclophosphamide
Author(s)	森, 良子
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49911
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 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	もり 良子
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 22576 号
学位授与年月日	平成21年1月19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	Protection of IFN- γ signaling-deficient NOD mice from diabetes by cyclophosphamide (IFN- γ シグナル欠損 NOD マウスへのサイクロフォスファミド投与による糖尿病発症の抑制)
論文審査委員	(主査) 教授 宮坂 昌之 (副査) 教授 竹田 潔 教授 宮崎 純一

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

I型糖尿病は自己のT細胞による膵臓の β 細胞の破壊によって起こる自己免疫疾患である。NODマウスは自己免疫性の糖尿病を自然発症し、I型糖尿病のモデルマウスとして知られている。NODマウスは16週前後から40週齢にかけてI型糖尿病を自然発症するが、cyclophosphamide (CY)を投与することにより約4週間以内に糖尿病を誘発できることが知られている。CYによる糖尿病の誘発はこれまで様々な実験で用いられてきた。

IFN- γ シグナルを欠損したNODマウスでは、IFN- γ 欠損マウス(IFN- γ ^{-/-})、IFN- γ 受容体欠損マウス(IFN- γ R^{-/-})ともに野生型NODと同様にI型糖尿病を自然発症することが既に報告されている。しかし、IFN- γ シグナル欠損NODマウスではCYを投与しても糖尿病を誘発する事ができず、更に本来であれば糖尿病を発症する週齢になっても糖尿病を発症しなかった。つまりIFN- γ シグナル欠損NODマウスにCYを投与することによって糖尿病の発症が予防されたという結果となった。この糖尿病の抑制メカニズムを解明する為、以下の解析を行った。

〔 方法ならびに成績 〕

IFN- γ シグナルを欠損したNODマウスまたは野生型NODマウスにCYを投与後糖尿病の発症率を比較検討した。驚くべき事にIFN- γ シグナルを欠損したNODマウスでは糖尿病を早期に誘発できないだけでなく、その後長期間に渡って糖尿病を発症せずCY投与により糖尿病の発症が予防されたという結果となった。その糖尿病予防のメカニズムについて以下解析を行った。

抑制性T細胞 (Treg) が糖尿病の発症を抑制できると報告されている事から、CY投与後にTregの数または割合が二次リンパ組織で増加しているかをフローサイトメトリーで検討した。その結果、CY投与により二次リンパ組織の細胞数およびTregの割合に変化は見られなかった。なお、Tregの機能がCY投与後に増強しているのかについても検討したが、CY投与前後でIn Vitroでの抗原非特異的な抑制能力に差は見られなかった。

またIFN- γ R^{-/-}NODマウスの膵臓ランゲルハンス島を観察した所、CY投与していないマウスでは多くのリンパ球浸潤が観察されたのに対して、CY投与したマウスでは全くリンパ球の浸潤が見られなかった。

次にCY投与したIFN- γ R^{-/-}NODマウスの膵臓細胞に糖尿病の発症を抑制する効果があるかどうかを検討した。糖尿病を発症したNODマウスの膵臓細胞を放射線照射したNODマウスに移入すると糖尿病を発症するが、ここにCY投与したIFN- γ R^{-/-}NODマウスの膵臓細胞を等量加えて移入することにより糖尿病の発症は抑制された。一方CY投与をしていないIFN- γ R^{-/-}NODマウスの膵臓細胞では発症を抑制しなかったので、この糖尿病抑制効果はCYにより誘導されたと考えられた。さらに、この糖尿病抑制効果はCD4⁺CD25⁺のTregによって担われている事も同様の移入実験により明らかとなった。IFN- γ R^{-/-}NODマウスではCY投与によりTregの数は変わらないにも関わらず強い糖尿病抑制活性を持っているという点について、我々は β 細胞特異的なTregが増えているのではないかと考えている。

ここまで若いIFN- γ R^{-/-}NODマウスへのCY投与により糖尿病の発症を予防できるという結果について解析を行ったが、次にCY投与により既にある程度進行している糖尿病のプロセスを逆行させる事が可能かどうかを検討した。通常27週齢のIFN- γ R^{-/-}NODマウスの膵臓には糖尿病未発症個体であっても激しくリンパ球が浸潤している。27週齢のIFN- γ R^{-/-}NODマウスにCY投与し、4週間後に膵臓を観察するとリンパ球浸潤は全く見られなかった。この結果よりIFN- γ R^{-/-}NODマウスではCY投与によりリンパ球浸潤が既に起こっている状態からリンパ球浸潤が無い状態へ回復させる事が出来る事が強く示唆された。

〔 総 括 〕

I型糖尿病の発症は遺伝的要因、環境的要因の両者に強い影響を受けているとされている。今回我々が用いた実験系はIFN- γ シグナルの遺伝的欠損、薬剤による誘発と非常に人工的な系ではあるが、糖尿病の誘発を複数の因子の組み合わせによりコントロールできる可能性を示唆している。このHost側の遺伝的要因と環境因子についてより詳細な分子メカニズムが解明されれば、ヒトのI型糖尿病の予防および既に進行しているI型糖尿病の治療にも応用できる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

NODマウスは自己免疫性糖尿病を自然発症するI型糖尿病のモデル動物である。I型糖尿病はTh1型の自己免疫疾患と考えられており、IFN- γ が重要な役割を果たしていると考えられてきた。しかし、IFN- γ およびIFN- γ 受容体欠損マウスは野生型NODと同様に糖尿病を自然発症する事からIFN- γ は糖尿病の自然発症には必要ではないといわれている。一方サイクロフォスファミド (CY) 投与はNODマウスのI型糖尿病の発症を誘導する。この論文では、IFN- γ 受容体欠損マウスではCYによって糖尿病が誘発されないというだけでなく、驚くべき事にその後の糖尿病の自然発症が抑制されることが示された。さらに重要な点はすでに糖尿病の前段階、膵島炎が見られる段階でもCY投与によりその症状を逆行させ得ることが示

された事である。この実験系で見られた抑制に関わる要因についてより詳細な分子メカニズムが解明されれば、ヒトのI型糖尿病の予防および既に進行しているI型糖尿病の治療にも応用できる可能性がある。よってこの論文は学位論文に値する物と認める。