

学位授与番号	甲第 1761 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 22 日
氏 名	川筋 綾子
学位論文題目	L-selectin and intercellular adhesion molecule-1 regulate the development of Concanavalin A-induced liver injury (L-セレクチンと ICAM-1 はコンカナバリン A 誘導性肝炎の発症を制御する)
論文審査委員	主 査 教 授 中沼 安二 副 査 教 授 金子 周一 中尾 眞二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

T細胞分裂を促進するレクチン Concanavalin A (Con A) をマウスに投与して誘導される Con A 誘導性肝炎の発症には、白血球の血管外遊走、血管周囲浸潤が必要であり、白血球上に発現する L-セレクチンは、血管内皮細胞上での補捉・回転、内皮細胞に発現する ICAM-1 はその後の固着に関与する。Con A 誘導性肝炎における L-セレクチン、ICAM-1 の役割について解析した。

C57BL/6 野生型マウス、C57BL/6 バックグラウンドの L-セレクチン欠損 (L-セレクチン^{-/-}) マウス、ICAM-1 欠損 (ICAM-1^{-/-}) マウス、L-セレクチンと ICAM-1 の両方を欠損した (L-セレクチン/ICAM-1^{-/-}) マウスに Con A を静脈注射し、肝障害を誘導した。野生型マウスでは Con A 投与後、肝逸脱酵素が上昇し、8 時間でピークになり、48 時間後には正常化し、組織学的には、24 時間後に広範囲の肝細胞壊死を認め、48 時間後まで持続。L-セレクチン^{-/-}マウス、ICAM-1^{-/-}マウス、L-セレクチン/ICAM-1^{-/-}マウスでは、野生型マウスと比較し肝障害が有意に抑制された。L-セレクチン^{-/-}マウスより ICAM-1^{-/-}マウスで肝障害が抑制され、L-セレクチン/ICAM-1^{-/-}マウスでは ICAM-1^{-/-}マウスよりもさらに抑制されていた。Con A 誘導性肝炎モデルにおいては、ICAM-1 の方が L-セレクチンよりも重要と考えられた。組織に浸潤した白血球数は、各マウス間で CD8⁺T 細胞数や好中球数には変化がなく、CD4⁺T 細胞数にのみ有意差を認め、遺伝子改変マウスの肝炎の重症度は CD4⁺T 細胞数と相関していた。Con A 投与後マウスの肝臓から RNA を抽出してサイトカイン mRNA を定量したところ、L-セレクチン欠損は TNF- α 、ICAM-1 欠損は、IL-4 の発現を減少させ、また、MIP-1 α mRNA がいずれの遺伝子改変マウスでも減少していた。

これらの結果から、L-セレクチンと ICAM-1 は協調的に作用し選択的な白血球浸潤とそれに引き続くサイトカイン産生を制御し、Con A 誘導性肝炎の発症に関与していることが示され、ヒトの T 細胞性肝障害の治療の標的分子となる可能性が示唆された。

以上、本研究は免疫病理学の発展に寄与する労作であり、学位に値すると評価された。