

論 文 要 旨

Acquired immunity plays an important role in the development of murine experimental pancreatitis induced by alcohol and lipopolysaccharide.
(アルコールとリポポリサッカライドによるマウス実験的膵炎発症において
獲得免疫が重要な役割を果たす)

関西医科大学 内科学第三講座
(指導：岡崎 和一 教授)

中山 新士

【研究目的】慢性膵炎は、膵臓の内部に不規則な線維化、細胞浸潤、実質の脱落、肉芽組織などの慢性変化が生じ、進行すると膵外分泌・内分泌機能の低下を伴う病態である。わが国では長期間のアルコール摂取が原因と思われる慢性膵炎が最も多いが、大酒家における慢性膵炎の発症頻度は数%~10%程度にすぎず、アルコールのみでその発症機序を説明することは困難である。近年、長期のアルコール摂取により腸管粘膜の透過性が亢進し、エンドトキシン血症をきたすことが報告され、慢性膵炎の引き金となる可能性が示唆されている。実験動物を用いたアルコール性慢性膵炎の病態解析はこれまで主にラットを用いた検討が中心であるが、今回申請者らは、より詳細な免疫学的マーカーの確立されたマウスを用いて、アルコールトリポポリサッカライド (LPS) 反復投与により膵炎を発症する実験モデルを確立し、膵炎発症における自然免疫・獲得免疫の関与について検討した。

【研究方法】生後 8 週齢、野生型 C57/BL6 マウスに 20%アルコールを自由飲水させ、ペプチドグリカン (5mg/kg)、poly I:C (5mg/kg)、LPS (4mg/kg) を週 2 回、4 週間にわたり腹腔投与し、膵炎発症の有無を検討した。さらに野生型マウス脾臓より得られた脾細胞全画分と CD4/CD8T 細胞画分をそれぞれ生後 8 週齢免疫不全 (SCID) マウスに移入後、アルコールと LPS を同様に投与して膵炎発症の有無を検討した。LPS 投与 4 週間後に臓器の摘出と血液採取を行った。膵炎の重症度についてスコアリングシステムを用いて組織学的に評価した。血清膵酵素を測定し血清サイトカインは bead assay キットで測定した。膵炎組織の浸潤炎症細胞について免疫組織学的に検討した。

【結果】20%アルコール単独投与では野生型マウスに膵炎は発症しなかった。20%アルコール投与に加えてペプチドグリカンや poly I:C を併用投与しても膵炎は発症しなかった。しかし、LPS 単独ないしアルコール/LPS 併用投与により膵炎が発症した。LPS 単独群と比較して、アルコール/LPS 投与群で膵臓の炎症細胞浸潤と腺房組織の萎縮・破壊像、pseudotubular complex 形成、線維化が高度であった。LPS 単回投与では膵臓に炎症は認められなかった。血清 IL-1 β 、IFN- γ 、TNF- α 値はアルコール/LPS 投与群で他の群と比較して高値を示した。炎症膵臓組織の免疫組織学的検討では、好中球の浸潤に加えて、CD4T 細胞、CD8T 細胞、B 細胞の浸潤が認められた。野生型マウスと異なり SCID マウスにアルコール/LPS を併用投与しても膵炎は発症しなかった。しかし、野生型マウスより得られた脾細胞、CD4/8T 細胞を移入して免疫系を再構築した SCID マウスでは膵炎が発症した。脾細胞を移入した群は CD4/CD8T 画分を移入した群より膵炎の程度は強かった。

【考察】LPS 投与による自然免疫系の反復刺激でアルコール性膵炎が発症・進展することが明らかとなった。アルコール性膵炎の発症には自然免疫系に加えて獲得免疫系が重要な役割を果たしていると考えられた。