

氏 名	中 原 広 明
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 3 0 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 3 年 3 月 1 0 日
学 位 論 文 題 目	Infiltration of T lymphocytes and expression of ICAM-1 in the hippocampus of patients with hippocampal sclerosis. (海馬硬化患者の海馬におけるTリンパ球浸潤とICAM-1の発現)
審 査 委 員	主 査 教 授 清 水 猛 史 副 査 教 授 後 藤 敏 副 査 教 授 藤 山 佳 秀

論文内容要旨

*整理番号	635	氏名 (ふりがな)	なかはら ひろあき 中原 広明
学位論文題目	Infiltration of T lymphocytes and expression of ICAM-1 in the hippocampus of patients with hippocampal sclerosis (海馬硬化患者の海馬におけるTリンパ球浸潤とICAM-1の発現)		
<p>研究の目的</p> <p>側頭葉てんかんにおける海馬硬化では、以前の研究で海馬組織内にMHC class I, MHC class IIを発現した活性化ミクログリアを認められることが示されている。また、カイニン酸によっててんかん発作を惹起されたマウスや、アルツハイマー病など神経変性疾患の海馬においてもMHCを発現したミクログリアを認める事が報告されており、活性化したミクログリアが免疫反応に関連した炎症反応を惹起していることが示されている。</p> <p>MHC class I および MHC class IIは、それぞれT cytotoxic/suppressor lymphocytes (CD8)とT helper (Th)/inducer (CD4) lymphocytesに抗原を提示し、リンパ球を活性化する。正常脳の組織にはリンパ球は認められないものの、アルツハイマー病やRasmussen脳炎などの慢性的な脳炎では脳組織の間質にリンパ球の浸潤が認められる。また、てんかんモデル動物では、Tリンパ球の海馬への浸潤やTリンパ球の組織への浸潤を惹起させるintercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)の発現が報告されている。しかしながら側頭葉てんかんに関してTリンパ球が海馬へ浸潤しているかどうかは未だ明らかではない。</p> <p>我々は側頭葉てんかんによる海馬硬化患者の海馬組織にTリンパ球とICAM-1が発現しているという仮説を立て、海馬硬化と正常の海馬の比較実験を行った。</p> <p>方法</p> <p>滋賀医科大学倫理委員会の承認を受け、米国サンヘルス研究所ブレインバンクから提供されたヒト海馬硬化組織を用いて検討した。外科的切除を行った4例の海馬硬化組織と、対照として3例の神経疾患の罹患歴のない正常海馬組織組織の切片を比較した。各々の切片をCD4, CD8, ICAM-1抗原の免疫染色を行い、さらに、CD4, CD8染色後にICAM-1およびミクログリアのマーカーであるIba1による二重染色を行った。その後、海馬の単位面積あたりのCD4, CD8陽性リンパ球数をカウントし、細胞数と組織像を比較検討した。</p> <p>結果</p> <p>対照例では海馬組織内にCD4, CD8陽性Tリンパ球をほとんど認めなかった。一方、海馬硬化例では、海馬内にCD4, CD8陽性Tリンパ球をともに認めた。なお、ミクログリアはCD4とIba-1の抗原を持っているため、Iba-1によるミクログリアの染色を行い、CD4陽性細胞がTリンパ球であることを確認した。また、全ての海馬硬化組織においてCD4に比べCD8陽性リンパ球の浸潤の方が多かった。ICAM-1で海馬組織の免疫染色を行ったところ、対象例ではICAM-1は血管壁に局限していた。一方、海馬硬化例では、血管に加え、実質がびまん性にICAM-1で染色され、血管に隣接した領域にTリンパ球が浸潤していた。</p>			

考察

これまでの研究で、てんかん動物モデルでは海馬に CD4, CD8 リンパ球が浸潤していることは既知の事であったが、今回の実験では海馬硬化例でも同様に CD4, CD8 リンパ球浸潤を認め、海馬硬化においても何らかの免疫炎症反応が起こっている事が示唆された。また血管外へ浸潤していることより、細胞浸潤に関与している factor の存在が示唆された。海馬硬化例では血管内皮に ICAM-1 が強く発現していることより、海馬硬化において ICAM-1 が T 細胞浸潤を引き起こしている factor のひとつである可能性が考えられる。

今回の研究で、海馬硬化例では CD8 陽性の T cytotoxic/suppressor lymphocytes が、CD4 陽性の T helper (Th)/inducer lymphocytes に比べて多数認められた。Rasmussen 脳炎では Cytotoxic T cell によって神経細胞が障害されていることが知られており、海馬硬化例で CD8 陽性細胞が、CD4 陽性細胞に比べて多く浸潤していたことは、Cytotoxic T cell(CD8)が海馬硬化の神経脱落に関与している事が考えられた。

結論

今回の研究で海馬硬化患者の海馬組織において、ICAM-1 の発現と CD4, CD8 細胞浸潤の存在を明らかとした。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	635	氏名	中原 広明
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>側頭葉てんかんにおける海馬硬化病変の病態を明らかにする目的で、側頭葉てんかん患者の海馬における ICAM-1 発現と、T リンパ球浸潤を検討した。外科的切除を行なった海馬組織と神経疾患のない正常海馬組織を用いて、CD4、CD8、ICAM-1 の免疫染色とミクログリアのマーカーである Iba1 との二重染色を行ない、単位面積当たりの陽性細胞数を検討し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 硬化病変のある海馬組織内に CD4、CD8 陽性細胞を認めた。 2) ミクログリアにも CD4 抗原があるが、Iba1 との二重染色で CD4 陽性細胞が T リンパ球であることを確認した。 3) CD4 陽性細胞に比べると CD8 陽性細胞浸潤のほうが多かった。 4) ICAM-1 染色で、正常海馬では血管壁に限局した発現がみられたが、海馬硬化例では血管壁に加えて実質がびまん性に染色された。 5) 海馬硬化例で血管に隣接した領域に CD4、CD8 陽性 T リンパ球が浸潤していた。 <p>以上の結果から側頭葉てんかんにおける海馬硬化病変に、ICAM-1 の発現と CD4、CD8 陽性 T リンパ球浸潤が関わっていることが示唆された。本論文は側頭葉てんかんにおける海馬硬化病変について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 559 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 23 年 1 月 24 日)</p>			