Experimental model for ophthalmopathy in BALB/c and outbred (CD-1) mice genetically immunized with G2s and the thyrotropin receptor

著者	Yamada Masayo
著者別名	山田, 昌代
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成15年7月
page range	18-18
year	2003-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15765

学位授与番号	甲第1557号
学位授与年月日	平成14年12月31日
氏 名	山 田 昌 代
学位論文題目	Experimental Model for Ophthalmopathy in BALB/c and Outbred (CD-1) Mice Genetically Immunized with G2s and the Thyrotropin Receptor (BALB/c および CD-1マウスを用いた G2s・甲状腺刺激ホルモンレセプター遺伝子免疫による眼球突出症実験モデル)
論文審査委員	主 査 教 授 馬 淵 宏 副 査 教 授 中 尾 眞 二 教 授 橋 本 琢 磨

内容の要旨及び審査の結果の要旨

甲状腺性眼球突出症 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) は自己免疫性甲状腺疾患に合併し、眼窩内組織を炎症の場とする進行性疾患である。甲状腺刺激ホルモンレセプター (thyrotropin receptor, TSHr) 蛋白に対する免疫応答がその成因に重要な働きを持つことがほぼ明らかにされてきたが、本論文では外眼筋蛋白である G2s の TAO 発症への関与を明らかにするため、遺伝子免疫という手法を用いて TAO 実験モデル作製を試みた。

1. BALB/c および CD-1 マウスに対して G2s, TSHr 両 cDNA 単独または併用投与を行いその効果を検討した。

結果 ①抗 G2s 抗体はコントロール群に比してすべての実験群で有意に高値かつ高率に出現した。

②TSHr 抗体は CD-1 マウスで、G2s・TSHr 併用免疫群において有意に高値を示した。

③免疫開始 16 週後の眼窩組織学的所見；

外眼筋周囲に肥満細胞の浸潤を認め、それによるグリコサミノグリカンの産生が外眼筋間質浮腫と筋線維の解離を来していた。

外眼筋以外の眼窩内組織にはこの変化は乏しかった。

この所見はすべての実験グループに観察され、G2s 単独免疫群でも認められたが、コントロール群では認めなかった。

BALB/c マウスより CD-1 マウスで強い肥満細胞の浸潤を認めた。

④すべてのマウスにおいて甲状腺腫、甲状腺機能異常は経過を通じて認めなかった。

2. 遺伝子免疫以外の機序での G2s による TAO 発症を確認するため、cDNA 投与後 16 週の各マウスから得られた脾細胞を G2s を用いて刺激、培養し、同種マウスへ経静脈的に投与した。

結果 ①すべての群でいずれの抗体の出現も見ることが出来なかった。

②免疫開始 4 週後の眼窩組織所見では、cDNA 免疫群と同様な肥満細胞の浸潤、外眼筋間質浮腫と筋線維の解離が観察された。

これらの結果より G2s を抗原として用いることにより、TAO と同様の組織学的変化をマウス眼窩組織、主に外眼筋で証明することができた。TAO の成因には、外眼筋蛋白である G2s が関与し、特に外眼筋障害発症に重要な役割を演じていることが示唆された。

現在、TAO 発症の病態生理を考える上で、眼窩組織での TSHr の発現がその主流を占めているが、本論文により、異なる機序での TAO 発症を示す可能性が示唆され学位論文として相応しいと考える。