【74】

氏　名（本　籍）	川上（かわかみ）　康（やすし）（長野県）
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	博　甲　第　766　号
学位授与年月日	平成２年３月23日
学位授与の要件	学位規則第５条第１項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	**甲状腺自己免疫疾患モデル動物の作製および発症とMHCクラスⅡ抗原との関連性に関する研究** **(Dissertation 形式)**

主　査	筑波大学教授	医学博士	田　村　　昇
副　査	筑波大学教授	医学博士	淺　井　克　晏
副　査	筑波大学教授	医学博士	成　田　光　陽
副　査	筑波大学教授	医学博士	眞　崎　知　生
副　査	筑波大学助教授	医学博士	相　吉　悠　治

論　文　の　要　旨

〈目　　的〉

甲状腺自己免疫疾患の発症には，HLA（human leukocyte antigen）のハプロタイプに関連する遺伝素因，サプレッサーＴ細胞の機能異常など多様な因子の関与が報告されている。近年これらの因子の中で，甲状腺濾胞細胞におけるMHC（major histocompatibility complex）クラスⅡ抗原発現が注目されている。MHCクラスⅡ抗原は，通常マクロファージやＢリンパ球に存在し，Ｔリンパ球による抗原認識に重要な働きをしている細胞膜上のヘテロ２量体分子である。1983年には，Bottazzoらがバセドウ病，橋本病の甲状腺濾胞細胞にMHCクラスⅡ抗原が発現していることを報告し，抗甲状腺自己抗体出現の原因である可能性を唱えている。一方，サイトカインであるインターフェロン-γ（IFN-γ）には，MHCクラスⅡ抗原の発現を誘導する作用のあることが知られている。そこで本研究では，IFN-γをマウスに投与して甲状腺濾胞細胞にMHCクラスⅡ抗原を発現させたとき，自己免疫性甲状腺炎が起きるか否かを，抗甲状腺抗体価，甲状腺ホルモン値，甲状腺組織像を指標として，経時的に調べた。また，MHCクラスⅡ抗原のハプロタイプが異なるマウス間において，IFN-γを投与したとき起きるこの甲状腺炎に差がみられるか否かについても検討した。

〈実験および実験方法〉

Ｃ３Ｈ/HeおよびBALB/cマウス（MHCクラスⅡ抗原ハプロタイプｋおよびｄ）にrecombinant murine IFN-γ，２x 10^5 U/kgを連日５週間あるいは８ヶ月間にわたり腹腔内投与した。一部のマウスには，インターロイキン-１（IL-１）とインターロイキン-２（IL-２）をIFN-γと併用投与した。

生理食塩水を投与したマウス，サイログロブリンを投与して実験性甲状腺炎を起こさせたマウスを対照とした。甲状腺濾胞細胞におけるMHCクラスⅡ抗原発現は，ABC法およびimmunogold法による免疫組織化学法を用いて，光学顕微鏡および電子顕微鏡にて観察した。甲状腺ホルモン値はradioimmunoassay（RIA）にて，抗甲状腺抗体価はRIAおよびELISA法にて測定した。甲状腺組織像はH-E染色法を施行した後，観察した。IFN-γによるMHCクラスⅡ抗原の発現は，初代培養甲状腺細胞についても検討した。

〈結　　果〉

C3HマウスにIFN-γを投与したところ，投与後2-4日にかけて，全ての甲状腺濾胞細胞にMHCクラスⅡ抗原が発現した。IFN-γ投与を継続している限り，MHCクラスⅡ抗原発現の程度には，有意な変化はなかった。発現は細胞膜上に認められることを電顕像にても確認した。甲状腺ホルモン値は投与後7日以降6ヶ月間にわたって投与前値，生食投与群値と比較して低値を示したが，7ヶ月以降正常値へと復した。抗甲状腺抗体は投与後14日以降，抗サイログロブリン抗体，抗マイクロゾーム抗体ともに出現した。生食投与群では実験期間中に，抗体出現は認められなかった。IFN-γ投与群での抗体価は，Tg投与群の抗体価と比較すると，投与後4ヶ月までは低値を示したが，5ヶ月以降は高値をしめし，抗体価の特続傾向が認められた。IFN-γにIL-2を併用投与した群では，抗体価はIFN-γ投与群に比して有意に高値を示した。組織学的変化では，リンパ球浸潤が軽度に認められたが濾胞構造の破壊像等の強い炎症像はみとめられなかった。他のリンフォカインを併用した群でも軽度のリンパ球浸潤が認められるのみであった。2系のマウスに，IFN-γを投与した結果，C3HマウスはBALB/マウスと比較して，抗甲状腺抗体は有意に高値を示し，MHCクラスⅡ抗原発現の程度も強く観察された。2系統のマウスの初代培養甲状腺細胞にて同濃度IFN-γ下でのMHCクラスⅡ抗原発現には，差が認められなかった。

〈考察と結論〉

IFN-γ投与により新しい自己免疫性の実験性甲状腺炎モデルを作ることができた。本甲状腺炎は抗甲状腺自己抗体の出現，甲状腺ホルモン値の低下および甲状腺組織への軽度のリンパ球浸潤を伴っていた。従来型のサイログロブリン投与甲状腺炎と比較して，組織炎症所見は軽度であるが，抗甲状腺抗体価は長期にわたって有意に高値を持続した。本甲状腺炎はMHCハプロタイプにより炎症の程度が異なり，甲状腺濾胞細胞でのMHCクラスⅡ抗原発現が強いほど炎症が強かった。このことから，甲状腺濾胞細胞におけるMHCクラスⅡ抗原発現は自己免疫性甲状腺疾患発症と重要な関連性があることが示唆された。

審　査　の　要　旨

インターフェロン-γ投与により出現してくる甲状腺濾胞細胞上のMHCクラスⅡ抗原と，自己免疫性甲状腺炎発症との因果関係については明らかにされていないが，本研究は，マウスにインターフェロン-γを連日投与することにより，典型的なものとは云えないものの，自己免疫性甲状腺炎を

起こし得ることを，初めて示した貴重な報告である。

よって，著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格があるものとみとめる。