

## 論文内容の要旨

論文提出者	瀬野 恵衣
論文題目	Lupus-like oral mucosal lesions in mercury-induced autoimmune response in Brown Norway rats
<p>【目的】難治性口腔粘膜疾患には、全身性免疫応答に継発するものがある。しかし、その病態については不明な点が多い。そこで、自己免疫疾患の誘因である環境化学因子の <math>\text{HgCl}_2</math> を用いて Th2 型全身性自己免疫応答をラットに誘導し、その口腔粘膜病変の検索を目的とした。【方法】雄性 Brown Norway ラットに対し、<math>\text{HgCl}_2</math> を腹腔内に頻回投与しモデルを作製した。水銀投与群の血清を用いて、蛍光免疫法による自己抗体の検出を行った。免疫染色法によるエフェクター細胞の同定、間接および直接免疫蛍光法による免疫応答部位の検索、RT-qPCR 法による関連サイトカイン遺伝子発現を検索した。【結果】水銀投与ラットの血清中には自己抗体が産生され、その自己抗体は正常ラットの腎系球体基底膜に沈着した。したがって、水銀投与ラットでは全身性ループスエリテマトーデス(SLE)様自己免疫疾患が成立していることを確認した。舌粘膜の免疫染色の検索では class II 陽性および ED1 陽性細胞の上皮基底膜領域への集積を認めた。モデルラットの血清は、正常ラットの舌上皮基底膜にも沈着した。この結果から、血清中自己抗体は舌基底膜抗原も標的とすることが明らかとなった。水銀投与ラットへの直接免疫蛍光法により、舌上皮基底膜に抗ラット IgG の線条沈着が認められ、病変基底膜に免疫複合体(IC)様物質の沈着が推測された。また進行に伴い、病変関連サイトカイン IL-4mRNA の組織発現が上昇した。【考察】血清中の自己抗体と上皮基底膜での IC 様物質の沈着から、舌粘膜では上皮基底膜を標的とする lupus 様病変の成立が確認された。また、IL-4 の発現上昇から Th2 型の局所免疫応答が誘導されたと考えた。マクロファージの上皮基底膜への集積・作用は、①樹状細胞を含む class II 陽性細胞の局所免疫応答に対する反応、②ED1 陽性細胞の微細な基底膜傷害に対する反応と考えた。【結論】水銀投与後、全身性自己免疫疾患を発症したラットの口腔粘膜では上皮基底膜領域を標的とする lupus 型病変が発症、進行した。</p>	