

氏名	熊谷俊一 くま がや しゆん いち
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第 515 号
学位授与の日付	昭和 54 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	膠原病患者における細胞障害作用の研究

(主査)
論文調査委員 教授 花岡正男 教授 太藤重夫 教授 井村裕夫

論文内容の要旨

膠原病患者特に全身性エリテマトーデス (SLE) 患者は、細胞性免疫能の低下を、その病像の特長の一つとしている。私は、リンパ球の機能として知られる細胞障害作用を膠原病患者について研究した。

まず、①の論文では、PHA 刺激リンパ球による細胞障害作用 (PHA induced cell-mediated cytotoxicity=以下 PICC) 及び、抗体誘導型細胞障害作用 (Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity=以下 ADCC) を、形態的観察法と Isotope release 法の両者で行い、それらの実験条件の設定や、比較検討を行った。方法は、ヒト肝由来の Chang 細胞を標的とし、正常人末梢血リンパ球を攻撃細胞として行った。その結果は、両法では、至適 PHA 濃度や破壊度などで若干の差を認めたが、両法はよく相関し、両法とも臨床的応用が可能である事が知られた。又、形態的破壊と Isotope release の同時観察も行い、両者の相関を確認した。定量性において Isotope release 法が優り、その実験条件として、攻撃細胞/標的細胞比 25:1 PHA-P 濃度 0.2~1/ μ m 抗体希釈 110^{-4} ~ 10^{-6} 培養時間20時間が適当と考えられた。

次に、②の論文では、①で確立した実験条件に基いた Isotope release 法を用いて、各種膠原病患者リンパ球について、PICC, ADCC を検索した。結果は、SLE, 慢性関節リウマチ (RA), 進行性全身性強皮症 (PSS) で PICC が有意に低下していた。ADCC は、SLE 及び皮膚筋炎 (DM) で有意に低下していたが、RA 及び PSS では正常であった。SLE における PICC 及び ADCC の低下は、活動性 SLE において有意に強かった。RA における PICC の低下はその病勢とは無関係であった。これらの膠原病患者における細胞障害作用の低下の原因を攻撃細胞の側から検討した。まず攻撃細胞より、単球を除去したが、この低下は同様であった。次に T cell 数 (E-RFC) 及び Fc リセプター保有細胞との関係を検討した。SLE においては T cell 数が有意に低下し、この低下と PICC 及び ADCC の低下が相関し、これが SLE における cytotoxicity 低下の一原因と考えられた。しかし RA 患者においては、T cell 数正常で PICC 低下例がほとんどであった。Fc リセプター保有細胞数と cytotoxicity は、有意の相関は認めなかった。

最後に③の論文では、SLE 患者血清の ADCC に対する影響を観察し、又、ADCC の阻止による DNA

抗 DNA 抗体 complex (DNA complex) の測定を試みた。方法は、マイクロ化した Isotope release 法を用い、標的細胞は Chang 細胞、攻撃細胞は正常人リンパ球を使用した。SLE 患者血清をこの ADCC の系に10%の濃度で加えると、活動性 SLE 患者血清は、非活動性 SLE 血清や正常人血清に比して有意に強い ADCC の抑制を認めた。ヒト変性 IgG や卵白アルブミン抗原抗体複合物を、この ADCC の系に加えると、その濃度に比例してほぼ直線的な ADCC の抑制を認めた。DNase 処理後に DNA 結合価 (抗体価) の上昇した血清は、DNA complex を含んでいると考えられ、それらの血清は、含まない血清に比し、有意に強い ADCC の抑制を示した。又、DNA 結合価の高い SLE 血清に *in vitro* で DNA を加えて DNA complex を形成した後、ADCC への影響をみると、原血清に比し有意に強い ADCC の抑制を認めた。以上より活動性 SLE 血清は DNA complex を含み、ADCC を抑制する事が明らかであった。

以上の如く、膠原病特に SLE においては細胞障害作用面からも、リンパ球及び血清に異常を認めた。

論文審査の結果の要旨

膠原病患者特に全身性エリテマトーデス (SLE) では、細胞性免疫能の低下がその病像の一つの特徴である。その機序の解明のため細胞障害作用について検討した。まず、リンパ球による PHA 刺激型及び抗体誘導型細胞障害作用 (PICC 及び ADCC) の研究方法について検討した。特に形態学的方法と Isotope release 法を比較した成績が乏しいので、両者を対比して詳細に検討し実験条件を確立した。次に、この条件に基づき各種膠原病患者のリンパ球機能を細胞障害能の面より検索した。SLE では、PICC, ADCC ともに低下し、特に活動期に低下が著明であった。慢性関節リウマチでは PICC は低下し、ADCC は正常であり、疾患の種類により特徴あるリンパ球機能の欠陥の存在を明らかにした。更に、活動性 SLE における ADCC の低下原因を追求し、血清中に含まれる DNA 抗原抗体複合物がその一因を成すことを証明した。以上の研究は、膠原病特に SLE におけるリンパ球の細胞障害作用の異常を明らかにしたもので、その病態の解明に貢献し、その診断治療に寄与するところが多い。

従って、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。