

氏 名	しお じ けい すけ 塩 路 圭 介
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2552 号
学位授与の日付	平成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 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	Fc receptor-mediated inhibitory effect of immunoglobulin therapy on autoimmune giant cell myocarditis: concomitant suppression of the expression of dendritic cells. (免疫グロブリン療法は抑制性 Fc レセプターを介した樹状細胞発現抑制に付随して自己免疫性巨細胞性心筋炎を抑制する)
論文調査委員	(主 査) 教授 三 森 経 世 教授 坂 口 志 文 教授 北 徹

論 文 内 容 の 要 旨

免疫グロブリン療法は、川崎病や特発性血小板減少性紫斑病などの炎症性及び自己免疫性疾患で臨床的な有効性が認められている。しかしながら、心筋炎患者における有効性については分かっていない。

ウイルス性心筋炎モデルにおいて免疫グロブリン療法は、心筋炎を抑制することが報告されたが (Circulation 1995; 92: 1604-1611), その作用機序に関しては未だ不明な点が多い。近年、マウス実験の特発性血小板減少性紫斑病モデルにおいて免疫グロブリン療法は、抑制性 Fc レセプターを介して血小板減少を軽減することが報告された (Science 2001; 291: 484)。本研究では、ラット実験的自己免疫性心筋炎モデルを用いて自己免疫性心筋炎に対する免疫グロブリン療法の効果は Fc portion を介したものであることを証明するため、ラットに免疫グロブリンもしくは F(ab')₂ fragments を投与した。さらに、抗原提示能が高く免疫応答初期において重要な働きを持つ樹状細胞の動態とサイトカイン mRNA の発現を調べることにより免疫グロブリン療法の効果を検討した。

In Vitro において U937 細胞 (Human monoblastoma cell line) の Lipopolysaccharide (LPS) 誘導性 interleukin(IL)-1 β 産生は、免疫グロブリンの前投与により抑制されたが、F(ab')₂ fragments の前投与では抑制されなかった。さらに LPS 誘導性 CD32(Fc γ RII) の発現の亢進は、免疫グロブリンの前投与により抑制されたが、F(ab')₂ fragments の前投与では抑制されなかった。

In Vivo においてブタ心筋ミオシンと完全フロイントアジュバントを混和したものを Lewis ラットに皮下注射し、自己免疫性心筋炎を発症させた。

ミオシン感作後 21 日目に屠殺したラットにおいてリン酸バッファー (PBS) 腹腔内投与群 (A 群) に比して免疫グロブリン (1g/1kg body weight) 腹腔内投与群 (B 群) は、肉眼的、顕微鏡的および心重量・体重比において有意に心筋炎が抑制されていた。しかしながら F(ab')₂ fragments (1g/1kg body weight) 腹腔内投与群 (C 群) では心筋炎の軽減は認められなかった。

サイトカイン mRNA の発現を Ribonuclease Protection Assay (RPA) 法によって検討したところ、ミオシン感作 21 日目において B 群では A 群に比して IL-1, IL-6 および IL-18 などのサイトカイン mRNA の発現は著明に抑制されていた。しかしながら C 群ではサイトカイン mRNA の発現は抑制されなかった。

免疫染色では OX62-positive 樹状細胞の発現を検討したところ B 群では A 群に比してミオシン感作 15 日目、21 日目とも著明に抑制された。しかしながら C 群では 15 日目、21 日目とも抑制されなかった。

以上よりラット自己免疫性心筋炎モデルにおいて Fc portion を介した抗炎症効果及び樹状細胞の発現抑制により免疫グロブリン療法は、心筋炎を改善させることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

ラット実験的自己免疫性心筋炎モデルを用いて自己免疫性心筋炎に対する免疫グロブリン療法の効果を検討した。ブタ心筋ミオシンと完全フロイントアジュバントを混和したものを Lewis ラットに皮下注射し、自己免疫性心筋炎を発症させた。ミオシン感作後21日目に屠殺したラットにおいて免疫グロブリン (1g/1kg body weight) 腹腔内投与群 (A 群) は、リン酸バッファー腹腔内投与群 (B 群) に比して肉眼的、顕微鏡的及び心重量・体重比において心筋炎が抑制され、Ribonuclease Protection Assay (RPA) 法によるサイトカイン mRNA の発現も抑制されていた。F(ab')₂ fragments (1g/1kg body weight) 腹腔内投与群 (C 群) では心筋炎の軽減は認められなかった。ミオシン感作15日目、21日目とも A 群は、B 群に比して免疫染色法による OX62-positive 樹状細胞の発現が抑制されたが、C 群では抑制されなかった。以上より免疫グロブリン療法は、Fc portion を介した抗炎症効果及び樹状細胞の発現抑制により自己免疫性心筋炎を改善させることが明らかになった。

以上の研究は、自己免疫性心筋炎における免疫グロブリン療法の効果の解明に貢献し、自己免疫性心筋炎の治療学に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成14年10月22日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。