

氏 名	かね こ し ず か 金 子 至 寿 佳
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2077 号
学位授与の日付	平 成 11 年 3 月 23 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	Lysophosphatidylcholine upregulate CD40ligand in newly activated human CD4+T cells (ヒト活性化CD4+Tリンパ球上のCD40リガンド発現に対するLysophosphatidylcholine の効果) (主査)
論文調査委員	教 授 淀 井 淳 司 教 授 湊 長 博 教 授 北 徹

論 文 内 容 の 要 旨

[目的] 動脈硬化病変部位の血管内皮・平滑筋細胞に発現するCD40/CD40L分子を介する刺激でサイトカインやmatrix degrading enzymesが産生され、動脈硬化病変の進展や硬化巣の管内破裂にCD40/CD40L分子が関与している可能性が示唆されている (Circ. Res., vol81, 98', Peter Libbyら., Nature, vol394, 98', Peter Libbyら)。また、動脈硬化病変には単球のみならず活性化Tリンパ球などの多くの免疫担当細胞も浸潤する。一方、酸化LDL及びその構成脂質lysophosphatidylcholine (Lyso-PC) が炎症や動脈硬化の発生・進展に重要な役割を担うことが知られているが、酸化脂質やLyso-脂質がTリンパ球に及ぼす影響は明らかでない。そこで今回、動脈硬化巣のTリンパ球の役割を明らかにするために、Lyso-PCのヒトCD4+Tリンパ球におけるサイトカイン産生とCD40Lの発現に及ぼす効果を検討した。

[方法] Tリンパ球の抗原受容体からの単独刺激あるいは抗原受容体からの刺激と同時に副刺激受容体から刺激を入れる目的でCD32分子単独もしくはCD32及びCD80分子の両者を発現するマウス線維芽細胞株を作った。健康人から単離されたCD4+Tリンパ球をマウス線維芽細胞と抗CD3抗体存在下で共培養し、Lyso-PCを培養液中に加え、CD40L, LFA-1, CD2分子の発現をフローサイトメトリーとnorthern blotで、そしてIL-2, IL-4, IFN- γ の産生をELISAとbioassayにて検討した。

[結果] 抗原受容体、副刺激受容体により活性化されたTリンパ球に対して、10 μ MのLyso-PCが共存すると36時間でIFN- γ 産生が、48時間でCD40L及びCD2分子、そして72時間でLFA-1の発現が増強した。Lyso-PCによるIFN- γ の産生増強及びLFA-1の発現増強にはTリンパ球受容体からの刺激に加え、CD28-CD80からの副刺激が必要であった。一方、CD40Lの発現はTリンパ球受容体からの刺激に対しLyso-PCのみでも発現が増強した。IL-2産生とTリンパ球の増殖に対してはLyso-PCは影響せず、IL-4に対しては減少させる傾向はあるものの有意差は認めなかった。

[考察] 活性化されたCD4+Tリンパ球においてLyso-PCがIFN- γ 産生、CD40L, CD2, LFA-1分子の発現に直接影響を与えることが示された。このことから動脈硬化巣内ではLyso-PCがTリンパ球上のCD40Lなどの分子の発現増強を介して単球あるいは血管内皮・平滑筋細胞を活性化する可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

酸化LDL及びその構成脂質lysophosphatidylcholine (Lyso-PC) が炎症や動脈硬化の発生・進展に重要な役割を担うことが示されているが、動脈硬化病変に浸潤する活性化Tリンパ球に及ぼす影響は明らかでない。一方、動脈硬化病変部の血管内皮・平滑筋細胞に発現するCD40/CD40L分子を介する刺激が動脈硬化の進展や硬化巣の管内破裂に重要な役割を果たす

ことが示唆されている。今回、動脈硬化巣のTリンパ球の役割を明らかにするために、Lyso-PCのヒトCD4+Tリンパ球におけるサイトカイン産生とCD40Lの発現に及ぼす効果を検討した。

Tリンパ球の抗原受容体からの単独刺激あるいは抗原受容体からの刺激と同時に副刺激受容体から刺激を加える目的で、CD32分子単独、もしくはCD32及びCD80分子の両者を発現するマウス線維芽細胞株を作成した。健康人から単離されたCD4+Tリンパ球をマウス線維芽細胞とCD3抗体存在下で共培養し、Lyso-PCを培養液に加え、CD40L、LFA-1、CD2分子の発現とIL-2、IL-4、IFN- γ の産生を検討した。

抗原受容体と副刺激受容体の両者を介する刺激により活性化されたCD4+Tリンパ球に対して、10 μ MのLyso-PCが共存すると36時間でIFN- γ 産生が、48時間でCD40L及びCD2分子、そして72時間でLFA-1の発現が増強した。

このことから動脈硬化巣内ではLyso-PCがTリンパ球上のCD40Lなどの分子の発現増強を介して単球あるいは血管内皮・平滑筋細胞を活性化する可能性が示唆された。

以上の研究は動脈硬化の発症及び進展機序の解明に貢献し、本症の予防・治療についての今後の研究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11年1月5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。