

氏 名	栗 原 二 郎 くり はら じ ろう
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 467 号
学位授与の日付	昭 和 50 年 3 月 24 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	In vitro におけるリンパ球の細胞傷害作用の研究

論文調査委員 (主 査)
教 授 翠 川 修 教 授 深 瀬 政 市 教 授 花 岡 正 男

論 文 内 容 の 要 旨

自己免疫疾患の障害臓器においては実質細胞の変性、破壊とその周辺へのリンパ球浸潤を特徴とする。またマクロファージ遊走阻止試験での検索によると、自己免疫疾患患者リンパ球はある種の自己抗原に感作されていることが知られている。以上二つの事実は自己免疫疾患の発症および進展にリンパ球を中心とする細胞性免疫反応が関与していることを示唆する。一方 in vitro direct lymphocyte-target cell cytotoxicity は既に細胞性免疫反応による組織傷害性を追求する実験手段として確立されている。

筆者は自己免疫疾患の発症、進展におけるリンパ球の病因的役割を知る 一つの方法として in vitro におけるこれら患者末梢血リンパ球の細胞傷害作用を検討した。

対象は全身性自己免疫疾患である SLE および PSS と臓器特異的自己免疫疾患である 橋本甲状腺炎を選んだ。標的細胞として、SLE, PSS 患者リンパ球にはヒト線維芽球を、橋本甲状腺炎患者リンパ球にはヒト甲状腺上皮細胞とヒト線維芽球を用いた。標的細胞はいづれも小カレル瓶内に単層培養し、それに患者リンパ球を加えて、顕微鏡下に標的細胞の変化を観察し、5 日目迄に標的細胞の変性、破壊、単層シートの剥離のみられるものを陽性として結果を判定した。またリンパ球と標的細胞の混合培養に、PHA を加えて、PHA の刺激によりもたらされるリンパ球の細胞傷害作用も同時に観察した。橋本甲状腺炎については血中の補体結合性の組織傷害性抗体 (humoral cytotoxic factor), サイログロブリン抗体、マイクログロブリン抗体を同時に検索し、リンパ球の細胞傷害作用との関係を求めた。

以上の実験により次のような結果を得た。

A. SLE, PSS における結果

1. 線維芽球に対するリンパ球の細胞傷害作用は、SLE では12例中6例に、PSS では7例中4例に検出されたが、正常健康人では8例中全例陰性であった。

2. PHA の刺激によるリンパ球の細胞傷害作用は SLE 6例, PSS 3例, 正常健康人3例に試みた。結果は SLE の1例を除いてすべて陽性であった。しかし傷害度の強さを SLE, PSS 群と正常健康人群

で比較すると前者が後者より軽度により傾向にあった。

3. 細胞傷害作用の発現時間は PHA を加えた場合は、すべて24時間以内であったが、PHA を加えない場合は24時間から72時間に分布していて、PHA を加えない場合は細胞傷害作用の発現に長時間を要した。

B. 橋本甲状腺炎における結果

1. リンパ球の甲状腺上皮細胞に対する傷害作用は橋本甲状腺炎では13例中6例に検出された。対照として試みたバセドウ氏病では9例中3例に検出されたが、正常健康人では6例中全例陰性であった。しかしバセドウ氏病における細胞傷害作用の強さは橋本甲状腺炎の場合より弱かった。

2. PHA の刺激による細胞傷害作用は橋本甲状腺炎11例、正常健康人6例を試みた結果、全例陽性を示し、両者の間に差がなかった。

3. 線維芽球に対するリンパ球の傷害作用は橋本甲状腺炎9例中、8例が陰性、1例が弱い陽性を示し、正常健康人8例は全例陰性であった。従って橋本甲状腺炎患者リンパ球の細胞傷害作用は甲状腺上皮細胞に特異的に発揮されるものと考えられる。

4. humoral cytotoxic factor は橋本甲状腺炎9例中5例に検出され、その出現はサイログロブリン抗体、マイクロソーム抗体の抗体価とよく相関したが、リンパ球の細胞傷害作用との相関は認められなかった。

論文審査の結果の要旨

各種の自己免疫性疾患（自免疫）の組織像の特徴として一般に障害局所に於けるリンパ球の浸潤とその部の組織破壊が挙げられる。然し人の自免疫に於てそのリンパ球が組織障害を直接行うことを証明した報告は少ない。栗原はこの両者の関係を明らかにする目的で *in vitro* で実験を行った。即ち正常人、臓器限局性自免疫としての慢性甲状腺及び全身性自免疫としての SLE 及び強皮症の患者血液から分離した純度98%以上のリンパ球と、標的細胞として初代培養の人甲状腺上皮細胞及び線維芽球を選び夫々のリンパ球と標的細胞とを混合培養し、経時的にこれらの標的細胞の障害の程度を観察した。その結果を要約すると正常人細胞はいずれの標的細胞にも障害を与え得なかったが、慢性甲状腺患者リンパ球は特異的に甲状腺上皮細胞を、SLE 患者リンパ球は線維芽球を障害破壊する作用を有することを明らかに示した。以上の成績は人の自免疫の病態生理究明のための *in vitro* に於ける1つの実験モデルを確立し、本症患者リンパ球は疾患特異性を示す組織障害を示すことを明らかにしたもので、自免疫の病態生理の究明に益するところ大である。よって、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。