



Increased production of B cell growth factor (BCGF) in Sjögren's syndrome

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 後藤, 良重 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1065

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 2 1 2 号	学位授与年月日	平成 8 年 3 月 2 6 日
氏 名	後 藤 良 重		
論文題目	<p>Increased production of B cell growth factor (BCGF) in Sjögren's syndrome (シェーグレン症候群における B 細胞増殖因子産生異常に関する研究)</p>		

博士(医学) 後 藤 良 重

論文題目

Increased production of B cell growth factor(BCGF)in Sjögren's syndrome

(シェーグレン症候群における B 細胞増殖因子産生異常に関する研究)

論文の内容の要旨

シェーグレン症候群は、涙腺、唾液腺など腺組織の腫大、同部におけるリンパ球浸潤を特徴とする自己免疫疾患であるが、末梢血においては、著しい高ガンマグロブリン血症や抗核抗体、さらに抗 SS-A (Ro) 抗体、抗 SS-B (La) 抗体、リウマトイド因子など多彩な自己抗体の産生がみられる。また高率な悪性リンパ腫への移行が知られ、全身的な B 細胞の異常活性化が認められる。しかし本症候群における末梢血中サイトカイン異常としては、T 細胞からの IL-2 の分泌低下が認められているのみで、B 細胞の増殖因子に関する報告はこれまでに意見の一致をみていない。そこで、このようなシェーグレン症候群患者末梢血における B 細胞活性化の機序を明らかにする目的で B 細胞増殖因子 (BCGF) の役割について検討した。

(対象及び方法) シェーグレン症候群患者33名 (一次性14名、二次性19名) および性別、年齢を一致させた健常コントロール11名の末梢血より単核球を分離し、フローサイトメトリーにてリンパ球サブセットを解析した。又、E ロゼット法により T 細胞のみを分離し、PHA 添加群、非添加群に分けて72時間培養を行った。上清を採取後、既に確立した高分子量 BCGF 及び低分子量 BCGF のみに反応して増殖する KS-3, F10細胞株に添加、再び72時間培養を行ってトリチウム-サイミジンでラベルし、取り込みをシンチレーションカウンターにより測定値 BCGF 産生を調べた。一次性シェーグレン症候群患者 4 名については CD 4 陽性 CD45RA 陽性 T 細胞のみを sorting し、PHA 添加群、非添加群に分け、同様に採取した上清で BCGF の産生を調べた。統計処理は Kruskal-Wallis test と Spearman rank correction coefficient を用いた。

(結果) リンパ球サブセットの解析では、一次性シェーグレン症候群患者において CD20陽性 (panB) 細胞がコントロール群に比し、有意に増加していた (mean±SD: 17.8±7.6% vs. 7.4±3.2%, $P<0.01$)。

さらに一次性シェーグレン症候群患者 T 細胞からの BCGF 産生は、無刺激群でも PHA 刺激群でも、コントロール群に比し有意に増加していた (各々、2305±427 vs. 1269±193cpm, $P<0.01$, 4118±628 vs. 2584±533cpm, $P<0.005$)。また、PHA 刺激による BCGF 産生の増強度は、末梢血単核球中の CD 4 陽性 CD45RA 陽性 T 細胞 (naive T) の比率と正の相関を示し ($r=0.47$, $P<0.05$)、一方、各種臨床上の指標との関連では、唾液腺生検の focus score と負の相関を示した ($r=0.68$, $P<0.05$)。CD20陽性 B 細胞の比率と BCGF 産生との間には、相関は見られなかった。又、CD 4 陽性 CD45RA 陽性 T 細胞の PHA 刺激による、BCGF 産生の増強度は T 細胞全体の増強度よりも強かった。二次性シェーグレン症候群患者 T 細胞の BCGF 産生も無刺激群、PHA 刺激群とも、コントロール群に比し有意に増加していた (各々、2271±635 vs. 1633±353, $P<0.05$, 4734±1270 vs. 2623±909, $P<0.01$)。しかし、一次性、二次性間に差は見られなかった。

(結論) シェーグレン症候群では、一次性、二次性共に BCGF 産生が増加しており、末梢血中の B 細胞増加機序の一因を成すと考えられた。PHA 刺激による T 細胞からの BCGF 産生の増強は、末梢血中の naive T 細胞が多いほど強く、又、naive T 細胞のみの BCGF 産生の増強が T 細胞全体よりも

強かったことから、naive T 細胞が非特異的刺激により新たに活性化され、BCGF を産生しうる細胞となる事が示された。本症候群の末梢血リンパ球に対して何らかの刺激が加わった場合 BCGF の産生量は naive T 細胞に依存すると考えられた。又、臨床上の指標の一つである唾液腺のリンパ球浸潤の程度と BCGF 産生との間には負の相関があり、局所炎症の強い例では末梢血 T 細胞から PHA に対する BCGF 産生の増加はむしろ減弱していることが示された。このような病態では、既に末梢血 B 細胞の増殖活性は最大限に刺激され、それ以上には反応できない可能性が考えられた。以上より、末梢血 T 細胞の BCGF 産生異常は、シェーグレン症候群における B 細胞活性化において重要な役割を担っていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

シェーグレン症候群は腺組織の腫大、同部へのリンパ球浸潤を特徴とする自己免疫疾患で、高ガンマグロブリン血症、多彩な自己抗体の産生が見られる。さらに悪性リンパ腫への高率な移行、全身的な B 細胞の異常活性化が認められている。末梢血中サイトカインの異常としては T 細胞からの IL-2 分泌低下が認められているのみで、自己抗体異常産生に関する B 細胞の増殖因子について統一的理解はまだみられない。そこで申請者は、本症候群患者末梢血における B 細胞活性化の機序を明らかにする目的で、B 細胞増殖因子 (BCGF) の動態について、このグループの開発した KS-3, F10細胞を用いた測定法で解析した。

申請者の論文内容、口頭発表について次の点が新しい内容として評価された。

1. シェーグレン症候群 (SS) 患者においては、末梢血中の CD20陽性細胞 (pan B cell) が健常人コントロール群に比して、有意に増加していた。
2. SS 患者の T 細胞からの BCGF 産生能は、PHA 刺激群、および無刺激群ともにコントロール群に比して、有意に増加していた。
3. PHA 刺激群での BCGF 産生増強度は、末梢血単核球中の CD 4 陽性・CD45RA 陽性 T 細胞 (naive T cell) の比率と正の相関を示した。

総括すると、SS 患者では BCGF の産生異常が B 細胞の活性増殖による自己抗体産生を惹き起こし、その原因として生体内の T 細胞、とくに naive T 細胞が何らかの刺激を常に受けているために、成熟 T 細胞と共同して BCGF 産生を増強すると考えられた。

論文審査の過程で申請者に対し、次のような質疑がなされた。

- 1) シェーグレン症候群の主症状と、その分類について
- 2) 外分泌腺組織の炎症像と、そこに浸潤するリンパ球の種類、および標的抗原について
- 3) CD 5⁺B 細胞は BCGF に反応し末梢血中で増殖しているか
- 4) BCGF 測定に用いた KS-3, F10細胞は BCGF のみで増殖し、培養液中の牛胎仔血清中の因子を必要としないか
- 5) 末梢血のリンパ球を検索しているが、リンパ節及び炎症局所の T 細胞も同じと考えて良いか
- 6) KS-3, F10細胞の形態および膜抗原発現型 (CD 抗原の種類) について
- 7) シェーグレン症候群患者の T 細胞は in vivo で BCGF を効率良く産生して B 細胞を増殖分化させているか
- 8) シェーグレン症候群患者の CD 8⁺T 細胞はどのようになっているか
- 9) BCGF の B 細胞刺激 (シグナリング) と細胞内伝達はどの経路を介しているか

以上の質疑に対し申請者の解答はおおむね適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 吉 田 孝 人

副査 教授 高 田 明 和 副査 教授 山 下 昭

副査 助教授 梅 村 和 夫 副査 講師 大 西 一 功