

慢性甲状腺炎患者におけるサイログロブリンによる T細胞活性化 - 橋本病における抗原呈示細胞の役割 -

著者	淡島 史佳
雑誌名	浜松医科大学学報. 学位授与記録
巻	1
ページ	7-8
発行年	1984-03-26
URL	http://hdl.handle.net/10271/857

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 4号	学位授与年月日	昭和59年 3月26日
氏名	淡島史佳		
論文題目	慢性甲状腺炎患者におけるサイログロブリンによる T細胞活性化 —橋本病における抗原呈示細胞の役割—		

医学博士 淡島史佳

論文題目

慢性甲状腺炎患者におけるサイログロブリンによるT細胞活性化
—橋本病における抗原呈示細胞の役割—

論文の内容の要旨

慢性甲状腺炎の発症に重要な意味をもつ抗サイログロブリン抗体の産生機構を解明する目的で、その引きがねと考えられる調節性T細胞の活性化をクラスII MHC抗原(Ia抗原)拘束性のあるT細胞-抗原呈示細胞間相互作用のシステムを用いて検討した。

方法は、慢性甲状腺炎患者および健常人からの末梢血より分離したリンパ球をさらにナイロンウールにて分画し、ナイロンウール付着性細胞を抗原呈示細胞(APC)分画、非付着性細胞をT細胞分画として用い以下の結果を得た。

1) APCをあらかじめ抗原(サイログロブリン, TG)およびマイトマイシンCと共に1時間インキュベートし、その後3回洗浄して抗原を洗い落とし、抗原パルスAPCを作製した。これをT細胞とともに6日間培養し、トリチウムサイミジンの取り込みを測定することによりT細胞の活性化をみた場合: 抗サイログロブリン抗体(抗TG抗体)陽性患者ではTGパルスAPCに対してT細胞活性化を示すものが10名中4名と高率であったが、抗TG抗体陰性患者や健常人ではそれぞれ6名中1名、8名中1名と低率であった。

2) APCをマイトマイシンCのみと30分間インキュベートし、3回洗浄したものにT細胞を加えた混合培養中に、TGを加えて6日間培養し、上記と同じ方法でT細胞の活性化を測定した場合: 抗TG抗体陽性患者は全例にT細胞活性化がみられたが、抗TG抗体陰性患者や健常人でもそれぞれ3名中2名、8名中4名にT細胞活性化がみられた。

慢性甲状腺炎患者における抗TG抗体産生は、TGに対する免疫学的寛容の破綻の結果と考えられている。またTGはT細胞依存性抗原であるが、ヒトでは直接TGによる調節性T細胞活性化の機構を検索した報告はなく、今回著者らの実験研究が初めてであったので、これらの結果を以上の観点に基づき検討すると、ヘルパーT細胞を特異的に活性化するT細胞-抗原パルスAPC間(1)においては、抗TG抗体陽性とのT細胞活性化は相関関係を示すのに対し(2)の実験系のようにヘルパーT細胞以外のT細胞(抑制T細胞等)を活性化する可能性のある系では、抗TG抗体の有無とT細胞活性化に相関関係が認められなかったのである。

以上のことから、抗TG抗体陽性者のヘルパーT細胞はAPC上のTG抗原とIa抗原(HLA-D/DR抗原)を同時に認識して強く活性化され、また用いられたTGが正常のものであることから反応性T細胞は患者TGの変性によるものではなく、抑制T細胞の機能不全あるいはIa抗原の変化等により正常TGに対する反応性T細胞が出現したと考えられた。これらの結果は、自己抗原に対する免疫学的寛容破綻の機序の一部を明らかにするものである。

論文審査の結果の要旨

本論文は慢性甲状腺炎の発病機序を免疫学的に解明することを通して、広く自己免疫疾患の病態を解明せんとするものである。申請者らは従来より、PPD等の外来抗原に対する免疫応答機序を研究し、抗原パルスされた抗原呈示細胞(APC)によりT細胞が活性化され免疫反応のひき金になっていることを示した。また、この抗原呈示細胞(APC)はIa様抗原を機能的に表現していることを証明した。このことは副論文2-5に示されている通りである。

以上の事実に基づき、申請者らは自己免疫疾患である慢性甲状腺炎の発病機序の解明につとめている。つまり本疾患においては免疫学的寛容破綻により自己のサイログロブリン(TG)に対して抗サイログロブリン抗体(抗TG抗体)が出現し免疫反応を起こすと考えられている。ここで抗TG抗体の出現は何により誘起されるかという問題が出てくる。申請者らはこれを解明するために次のような研究を行った。

対象は慢性甲状腺炎患者16例（このうちで抗TG抗体陽性患者10例、陰性患者6例）、および健常者8例（すべて抗TG抗体陰性）であった。これらの症例において末梢血より単核細胞を分離し、さらにナイロンウールカラムによりカラム通過細胞をT細胞分画、ナイロンウール付着細胞をAPC分画とした。かくして得られたAPCをTG抗原およびマイトマイシンCで処理したTGパルスAPCと、マイトマイシンC処理のみのAPCとの二種類のAPCを作製した。前者についてはT細胞と培養した後、T細胞の活性化をトリチウムサイミジンのとりこみ能により測定した（第一法）。後者についてはT細胞との混合培養中にTGを加え培養した後、第一法と同様な方法でT細胞の活性化をみた（第二法）。その結果、第一法では、抗TG抗体陽性患者ではT細胞活性化を示す率が高く、抗TG抗体陰性患者、健常者ではT細胞の活性化を示す率は低かった。第二法では、抗TG抗体陽性患者では全例でT細胞の活性化がみられたが、抗TG抗体陰性患者、健常者でもT細胞活性化率が第一法より顕著であった。

以上のことから抗TG抗体陽性患者ではT細胞-TG抗原パルスAPC間の反応が強く出現し、抗TG抗体産生に作用するヘルパーT細胞が活性化され易い状態になっていると述べている。また抗TG抗体陽性でもT細胞-TG抗原パルスAPC間の反応が陰性であった症例ではコントロールのトリチウムサイミジンのとりこみが高いことからTG反応性のT細胞がin vivoですでに強く活性化していたためin vitroでTG抗原パルスAPCで刺激しても有意な差を示さなかったと推測した。第二法の結果は抗TG抗体陽性でTGパルスAPC反応陽性患者では第一法と一致していたが、抗TG抗体陰性患者、健常人では第二法で活性化のみられた率が高かった。このことはTGがAPCを介して刺激するT細胞以外にも培養液中に存在するTGにより刺激される他のT細胞サブセットが存在することで説明されるかもしれない。とくに、抑制T細胞は可溶性抗原により直接刺激される事実を考えると、抗TG抗体陰性患者と健常者において培養液中のTGにT細胞が反応した例では抗TG抗体産生抑制機能が著明に亢進していることを反映している可能性があることを述べている。

以上のごとく、申請者は抗TG抗体産生に働くヘルパーT細胞はAPC上のTG抗原とIa抗原を同時に認識して活性化されることを示した。また、このような自己抗原に対する免疫学的寛容破綻の原因として、上記実験結果より1) 抑制T細胞の機能低下あるいは2) 用いたTG抗原が正常のものであることからIa抗原自体が変化したとの二点を考えた。このようにT細胞-APC間相互作用による解析は自己免疫疾患の病因解明のための新しいアプローチであり、このような研究成果を発表した論文は現在までみられず、その点、学位授与に値するものであることが全員一致で認められた。今後さらにこの線にそった自己免疫疾患全体の病因解明のための研究が展開されることが期待された。

論文審査担当者	主査	教授	阿 曾 佳 郎		
	副査	教授	吉 田 孝 人	副査	教授 五十嵐 良 雄
	副査	助教授	芳 賀 達 也	副査	助教授 小 出 幸 夫