

# 全身性エリテマトーデスにおけるADCC (K) 細胞機能に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 木佐森, 茂樹 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1336">http://hdl.handle.net/10271/1336</a>

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	医博論第 59号	学位授与年月日	平成 元年 2月 3日
氏名	木佐森 茂 樹		
論文題目	全身性エリテマトーデスにおける ADCC(K)細胞機能に関する研究		

## 論文の内容の要旨

〔はじめに〕 膠原病の代表的疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)は、診断法および治療法の進歩により生命予後は改善しコントロール可能な疾患になりつつある。しかし、腎疾患をはじめ易感染性など生命予後を決定する合併症の対策は、なお本症の治療に重要な問題である。近年、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞の排除機構の一つとして抗体依存性細胞性細胞障害(Antibody dependent cellular cytotoxicity: ADCC)が関与し、生体の重要な防御機構の一つとして注目されている。

そこで、SLEにおけるADCC活性の異常の有無および疾患活動性、治療との関係につき検索しSLEにおけるADCC活性の臨床的意義につき検討した。

〔対象および方法〕 アメリカ・リウマチ協会1982年SLE分類改定基準を4項目以上満足するSLE27例および健常人20例、計47例を対象とした。

ADCC活性の測定は、 $^{51}\text{Cr}$ 遊離法を用いて測定した。即ち、効果細胞にはマクロファージ除去リンパ球分画、標的細胞には新鮮ニワトリ赤血球を用い、効果細胞/標的細胞比10:1、最終抗体稀釈濃度 $10^{-3}$ で4時間培養し、% cytotoxicityを求めた。患者血清のADCC活性への影響は、前記ADCC活性測定系に熱非働化した血清を $5 \times 10^{-1}$ 濃度に添加し% inhibitionを求めた。

流血中免疫複合体(Circulating immune complex: CIC)は、Polyethylene glycol沈降法(PEG)、Clq法の2法を用いて測定した。

〔結果〕 SLEのADCC活性は、未治療例10例で $42.0 \pm 18.8\%$ (平均±標準偏差)、治療経過中の17例より得た70検体で $44.8 \pm 22.8\%$ といずれも健常人の $72.3 \pm 7.0\%$ に比し推計学的に有意( $p < 0.001$ )に低値であった。活動期では $32.2 \pm 12.0\%$ と非活動期の $65.3 \pm 10.4\%$ に比し有意( $p < 0.001$ )に低値で、SLEの活動性を示す $\text{CH}_{50}$ 、リンパ球数との間に有意の正の相関関係が認められた。ADCC活性とCIC値との間には有意な相関関係は認められなかった。

SLE患者血清(40例)による健常人ADCC活性の抑制率は、 $32.5 \pm 32.3\%$ と正常人血清(15例)の $3.1 \pm 6.7\%$ に比し有意( $p < 0.005$ )に高値であった。SLE患者血清による正常人ADCC活性の抑制率とPEG法、Clq法により測定したCIC値との間に推計学的に有意( $p < 0.001$ )の正の相関関係を認めた。

SLE患者血清の健常人ADCC活性に対する影響につき検討したと同様に、SLE患者血清をSLE患者自己のADCC活性系に添加し、その影響を観察した。SLE患者7例では、低下していた自己のADCC活性は、自己血清の添加により更に有意( $p < 0.05$ )に低下した。一方、健常人3例では、自己の血清によるADCC活性の抑制は認められなかった。

〔結論〕 SLE患者のADCC活性は、SLEの疾患活動性と密接に関係しており、SLEにおけるADCC活性の低下は、Killer細胞自体の異常に加え、CICの如き血清内因子によりin vivoではさらに低下しているものと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

膠原病の代表的疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)の腎疾患をはじめ易感染性など、生命予後決定する合併症対策は、今なお本症治療の重要課題である。そこで、申請者はウイルス感染細胞や腫瘍細胞の排除機構として生体の重要な防御機構の一つとして注目されている抗体依存性細胞性細胞障害能(Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity: ADCC)について、SLE患者を対象に、その異常の有無および疾患活動性、治療との関係につき検索し、SLE患者におけるADCC活性の低下、killer(effector)細胞自体の異常及び患者血清内因子によるADCC活性の低下等を見出し、臨床的意義につき検討した。

対象はアメリカ・リウマチ協会1982年SLE分類改定基準を4項目以上満足するSLE27例および健常人20例、計47例とした。

ADCC活性の測定は、 $^{51}\text{Cr}$ 遊離法を用いて測定した。即ち、効果細胞にはマクロファージ除去リンパ球分画、標的細胞には新鮮ニワトリ赤血球を用い、効果細胞/標的細胞比10:1、最終抗体稀釈濃度 $10^{-3}$ で4時間培養、% cytotoxicityを求めた。患者血清のADCC活性への影響は、前記ADCC活性測定系に熱非働化した血清を $5 \times 10^{-1}$ 濃度に添加し% inhibitionを求めた。

流液中免疫複合体(Circulating Immune Complex : CIC)は、Polyethylene Glycol沈降法(PEG)、C1q法の2法を用いて測定した。

本研究で明らかにされた点は以下のごとくである。

1) SLEのADCC活性は、未治療群で健常群に比し有意に低値であった。活動期では非活動期に比し有意に低値で、SLEの活動性を示す $\text{CH}_{50}$ 、リンパ球数との間に有意の正の相関関係が認められた。

2) ADCC活性とCIC値の間には有意な相関関係は認められなかった。

3) SLE患者血清(40例)による健常人ADCC活性の抑制率は、正常人血清に比し有意に高値であった。SLE患者血清による正常人ADCC活性の抑制率とPEG法、C1q法により測定したCIC値との間に有意の正の相関関係を認めた。

4) SLE患者では、低下していた自己のADCC活性は、自己血清の添加により更に有意に低下した。一方、健常人では、自己の血清によるADCC活性の抑制は認められなかった。

以上の結果に対して、次のような質問が出され、申請者は的確な討論をすることが出来た。SLEの活動性の診断にこの測定値が役立つか。ADCC値の低下はSLE特有か、どうして低下するのか。血漿交換療法を決める時の良い指標になり得るか。又この療法を実施するとどうしてADCC活性は上昇するのか。合併症としての感染症との関係は、腎の重症度との関係は、腎症とCICとADCC活性の三者の関係はどのようになっているのか。ステロイド投与によってADCC活性は影響を受けないのか。ADCC活性を示す細胞は何か。さらに問題点として、腎障害とADCC活性との関係は研究されているか。自己の細胞はADCC活性で障害されないのではないか等の意見が出された。

以上の審査の結果、本審査委員会では全員一致でこの研究が学位授与にふさわしいものと判定した。

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	山崎 昇
	副査	助教授	申田	一博	副査	助教授	瀧川 雅浩