

(9)

氏名(生年月日)	陳麗理
本籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第284号
学位授与の日付	平成9年2月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	ベーチェット病患者における多核白血球の補体第3成分(C3)産生能
論文審査委員	(主査) 教授 小暮美津子 (副査) 教授 相川 英三, 笠島 武

論文内容の要旨

〔目的〕

Behçet 病 (B 群) は全身の諸臓器組織に再発性の急性炎症を起こす難治性疾患である。病因は未だ不明であるが、本症の炎症局所には強い多核白血球 (polymorphonuclear leukocytes: PMN) の浸潤が観察され、PMN の機能異常が病態形成に深く関与すると考えられている。一方、B 病の血清補体系では、古典経路と第 2 経路を介した活性化が明らかにされ、補体の中では C3 が中心的役割を果たしていると考えられている。近年、C3 がヒト PMN から産生されることが報告されている。本研究は、B 病における PMN 機能と補体系の関連を明らかにする目的で、患者末梢血 PMN を分離培養し、C3 の産生能について検討したものである。

〔対象および方法〕

インフォームド・コンセントの得られた B 病患者 25 例 (完全型 12 例, 不全型 13 例, 男性 17 例, 女性 8 例, 平均年齢 41.6 ± 8.9 歳, 平均眼罹病期間 7.3 年) および患者群と性、年齢分布のほぼ等しい健常対照例 14 名を対象とした。末梢静脈血からフィコール二重比重遠心法により PMN を分離後、細胞数 2×10^6 /ml に調整し、無刺激および tetradecanoylphorbol 13-acetate (TPA) 10ng/ml 刺激下で 24 時間培養した。C3d に対する抗体を用いた sandwich enzyme-linked immunosorbent assay 法で培養上清中の C3 蛋白量を測定し、PMN の C3 分泌量とした。同時に、PMN における C3mRNA の発現を reverse transcription-polymerase chain reaction で C3mRNA を増幅後、こ

れを membrane にトランスファーし、cDNA と hybridization することにより検索した。

〔結果〕

1. PMN 培養上清中の吸光度は、B 病患者は 0.667 ± 0.241 OD で、健常対照の 0.477 ± 0.174 OD に比べて有意 ($p=0.014$, unpaired t-test) に高値を示した。
2. PMN における C3mRNA の発現が認められたのは、B 病患者群は 25 例中 12 例 (48.0%) で、健常対照の 14 例中 4 例 (28.6%) より多い傾向があったが、有意の差ではなかった ($p=0.237$, χ^2 検定)。
3. TPA 刺激した PMN の C3 分泌量は、B 病患者では無刺激群とほぼ等しく、健常対照では TPA 刺激により増加傾向がみられたが有意の差はなかった ($p=0.109$, paired t-test)。
4. TPA 刺激による C3mRNA の増加が B 病患者では 19 例中 7 例 (36.8%)、健常対照では 10 例中 8 例 (80.0%) にあり、健常対照に増加傾向 ($p=0.050$, Fisher の直接確率法) を認めた。
5. 眼発作が明らかな 8 例の検討では、PMN の C3 分泌量が発作 2 日前に低値 (0.43 OD) を示し、発作後に上昇して 4 日目には最高値 (0.89 OD) となり、経過に従って徐々に低下した。眼発作後の 6 例では、発作後の経過日数と C3 分泌量との間に負の相関 ($r=-0.832$, $p=0.038$, Pearson 相関係数) が、眼スコアや全身スコアと C3 分泌量との間には正の相関を認める傾向があった (眼スコア $\rho=0.675$, $p=0.182$, 全身スコア $\rho=0.675$, $p=0.182$, Spearman 順位相関

係数).

[考察および結論]

B病の眼局所に浸潤している細胞は、他の炎症部位と同様にPMNが主体である。一方、B病の血清補体系では、低補体価に一致したC3蛋白量の低下がなく増加傾向がみられることから、本症の場合には病態と関連した補体の活性化による消費が考えられ、C3の産生能はむしろ亢進していると考えられている。今回、B病の末梢血PMNでは、C3分泌量が健常対照に比べて明らかに増加していたが、C3mRNAの発現は健常

PMNと変わらなかった。TPA刺激により、健常PMNはC3mRNAの発現を増し、C3分泌量が増加したが、B病PMNはTPA刺激に反応せずC3mRNAの発現とC3分泌量はともに変化しなかった。また、B病PMNのC3分泌量は、眼発作時に高値であったが、経過とともに低下した。以上から、B病末梢血PMNではC3の分泌能が亢進しており、in vivoでプライミングされている可能性が示唆され、PMNから産生されたC3が病態形成の一端を担っていると考えられた。

論文審査の要旨

ベーチェット病(B病)の病態に好中球の機能亢進が関与することは多くの研究者の認めるところであるが、これにかかわる要因として補体系との関連は明らかでない。本論文は、ヒト多核白血球(PMN)が補体第3成分(C3)を産生することに着目し、患者の末梢血PMNを単離・培養後、C3の産生能を蛋白およびmRNAレベルで解析することによりPMN機能と補体系との関連を検討したものである。B病PMNでは、C3の分泌量が健常PMNに比べて増加していたが、C3mRNAの発現は変わらなかった。TPA刺激により、健常PMNはC3mRNAの発現とC3分泌量が増加したが、B病PMNでは両者ともに変化がなかった。B病PMNのC3分泌量は眼発作時に高値で、経過に従って低下した。以上から、B病の末梢血PMNではC3の分泌能が亢進していることを明らかにした。PMNから産生されたC3が病態形成の一端を担っている可能性を示した点において臨床上学術上価値ある論文である。

主論文公表誌

ベーチェット病患者における多核白血球の補体第3成分(C3)産生能

東京女子医科大学雑誌 第67巻 第1・2号
33-42頁(平成9年2月25日発行) 陳麗理

副論文公表誌

- 1) インターフェロン投与患者における網膜病変。眼紀 47(10):1263-1268(1996) 陳麗理, 大西礼子, 河野千枝美, 八木郁子, 篠崎和美, 小暮美津子, 林直諒

- 2) ベーチェット病患者多核白血球(PMN)のC₃₀₁分泌について。厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班。平成6年度研究業績:154-156(1995) 小暮美津子, 陳麗理, 西川恵, 相川英三
- 3) Behçet病炎症局所における補体活性化の免疫組織化学的検討。厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班。平成7年度研究業績:55-56(1996) 小暮美津子, 陳麗理, 高橋義徳, 西川恵, 相川英三