

(14)

氏名(生年月日)	オガサハラ カツ ノリ 小笠原 勝 則
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1918号
学位授与の日付	平成11年4月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	ベーチェット病患者リンパ球における Fas/Fas リガンドシステムの発現に関する検討
論文審査委員	(主査) 教授 堀 貞夫 (副査) 教授 内山 竹彦, 澤口 彰子

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

ベーチェット病(B病)の成立には自己免疫に類似した機序が働くことが考えられている。Fas/Fasリガンドシステムは免疫寛容において重要な役割を果たし、その異常は自己免疫疾患の病態に関与していると考えられている。本研究では、Fas/FasリガンドシステムのB病への関与を、末梢リンパ球のFas発現、Fas感受性、血清可溶性Fas(sFas)、sFasリガンド(sFasL)の測定より検討した。

〔対象および方法〕

1. B病12例(活動期5例, 非活動期7例)と健康人8例の末梢血単核球(PBMC)の抗CD3抗体刺激によるFas発現の変化, およびB病21例(免疫抑制剤非使用(免剤(-))11例, 免疫抑制剤使用(免剤(+))10例)と健康人11例における末梢血リンパ球, 顆粒球のFas発現をフローサイトメトリーを用い解析した。

2. B病12例, 健康人12例の末梢T細胞に抗Fas抗体を添加し, 経時的に生細胞率をtrypan blue排除法で算定した。さらに, 生細胞率とB病の活動性との相関を解析した。

3. sFasは, B病47例[活動期(発作期17例, 活動後期11例), 非活動期38例]および健康人15例を, sFasLはB病33例(活動期10例, 非活動期25例)および健康人21例を対象とした。測定にはサンドイッチELISA法を用いた。

〔結果〕

1. B病患者PBMCのFas発現頻度は非活動期51.41%, 活動期48.96%で, 健康人PBMC24.58%に比

較してともに有意($p<0.05$)に高いが, 抗CD3抗体刺激後の健康人PBMCのFas発現頻度52.98%とB病患者PBMCでは, 有意差を認めなかった。B病免剤(-)患者のFas陽性頻度[リンパ球(8/11); 顆粒球(6/11)]は健康人[リンパ球(0/11); 顆粒球(0/11)]に比較しそれぞれ有意($p<0.05$)に高い。免剤(+)患者のFas陽性頻度[リンパ球(2/10); 顆粒球(0/10)]は免剤(-)患者に比較しそれぞれ有意($p<0.05$)に低下していた。

2. B病患者末梢T細胞の生細胞率は, 全経過において健康人に比較し, 有意($p<0.005$)に低下していた。B病の24時間後生細胞率と活動性指数の総和の間には有意の負の相関($r=-0.77$, $p<0.005$)が認められた。

3. sFasはB病非活動期3.74 ng/mlと健康人1.93 ng/ml, およびB病非活動期とB病発作期2.14 ng/mlとの間に有意差($p<0.01$)が認められた。sFasL (ng/ml)はB病非活動期0.140, 活動期0.132, 健康人0.110で有意差は認めなかった。

〔考察および結論〕

B病非活動期のPBMCは, 活動期と同様にFas発現が亢進し, 活性化された状態にあると考えられる。B病リンパ球, 顆粒球のFas陽性頻度の低下より, 免疫抑制剤のFas発現機構への関与が示唆された。抗Fas抗体に対する感受性の亢進より, B病末梢T細胞のFas抗原は正常に機能していることが推定された。活動性指数と生細胞率との相関はFas感受性の亢進したT細胞が, B病の多臓器障害に関与することを示す

と考えられた。B病非活動期における sFas の上昇は、活性化されたリンパ球のアポトーシス抑制に、また発作期における sFas の変動の眼急性炎症への関与が考

えられた。sFasL と B 病の病態との関連は認められなかった。

論文審査の要旨

ベーチェット病患者のリンパ球において、アポトーシスの発現に関与する Fas/Fas リガンドシステムを解析した。

ベーチェット病患者では健常人よりも有意に Fas 発現頻度が高く、本疾患にアポトーシスが関与していることがわかった。免疫抑制剤を投与した患者の Fas 陽性率は正常者とほぼ同じで、免疫抑制剤はアポトーシスの頻度を低下させることがわかった。ベーチェット病の活動期において T 細胞の抗 Fas 抗体に対する生細胞数が減少しており、ベーチェット病の多臓器障害の引き金になっていることを示唆した。また、ぶどう膜炎の発作期では非活動期に高値であった可溶性 Fas が低下し、これは眼局所の急性炎症を反映するものと考えられた。

ベーチェット病患者末梢血白血球の Fas/Fas リガンドの動向を検索した結果、本疾患には末梢血リンパ球における、アポトーシスの異常が関与することが明らかとなった。

主論文公表誌

ベーチェット病患者リンパ球における Fas/Fas リガンドシステムの発現に関する検討

東京女子医科大学雑誌 第 69 巻 第 1 号 21-28 頁 (平成 11 年 1 月 25 日発行) 小笠原勝則

副論文公表誌

- 1) Electrical conductivity of tear fluid in healthy persons and keratoconjunctivitis sicca patients measured by a flexible conductimetric sensor (フレキシブル導電率センサーによる正常人と乾燥性角結膜炎患者の涙液導電率測定). Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 234 (9):542-546 (1996) Ogasawara K, Mitsubayashi K, Tsuru T, Karube I
- 2) 正常人における涙液導電率および涙液 turnover rate 測定. あたらしい眼科 11(9):1385-1388 (1994) 小笠原勝則, 三林浩二, 水流忠彦, 宮田和典, 軽部征夫
- 3) 視力予後が良好であった両眼性アカントアメーバ角膜炎の一例. あたらしい眼科 15(1):101-103 (1998) 小笠原勝則, 石橋康久, 佐藤 剛, 亀井裕子, 宮永嘉隆, 細川理恵, 若倉雅登
- 4) アカントアメーバ角膜炎初期例の診断における直

接検鏡の意義. 日眼紀 48:1373-1376 (1997) 石橋康久, 佐藤 剛, 小笠原勝則, 亀井裕子, 宮永嘉隆, 宮崎明子

- 5) 肺転移を来したマイボーム腺瘤の一例. 眼臨医報 84(5):1012-1015 (1990) 小笠原勝則, 新家 真
- 6) VDT 作業による眼精疲労評価法としての中心フリッカー値の意義について. 日災医学会誌 40(1):12-15 (1992) 小笠原勝則, 大平明彦, 小沢哲磨
- 7) 網膜変性を伴った mitochondrial cytopathy (cytochrome C oxidase 部分欠損症) の双生児例. 臨眼 46(3):275-278 (1992) 小笠原勝則, 平戸孝明, 岡本道香, 岡島 修, 渡辺 博, 鴨下重彦
- 8) 網膜色素変性症のコントラスト感度と視力予後. 臨眼 47(3):333-336 (1993) 四柳雅子, 平戸孝明, 小笠原勝則, 岡島 修, 岡本道香, 谷野 洸
- 9) Photopic ERG に異常の認められた acute macular neuroretinopathy の一例. 臨眼 47(3):824-825 (1993) 小笠原勝則, 平戸孝明, 岡島 修, 岡本道香, 四柳雅子
- 10) 全層角膜移植術に対するシクロスポリン全身投与の効果. 臨眼 48(4):763-767 (1994) 山上 聡, 大矢智博, 水流忠彦, 小笠原勝則, 他 6 名