

(80)

氏名(生年月日)	ヒラノ ユキヨ
本籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1426号
学位授与の日付	平成6年1月21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	小児多発性硬化症における髄液中インターロイキン6(IL-6)活性に関する研究
論文審査委員	(主査)教授 福山 幸夫 (副査)教授 丸山 勝一, 武田 佳彦

論文内容の要旨

目的

多発性硬化症(MS)の発症や回復過程にサイトカイン・ネットワークの関与が推定されている。MSでは、近年小児例の存在が明らかになったが、病態などでまだ不明の点が多い。本研究では、典型的な小児MSの髄液中インターロイキン6(IL-6)活性を測定して、小児MSにおける中枢神経(CNS)系でのサイトカインの作用機序を検討することを目的とした。

対象および方法

対象は小児期発症臨床的確定MS 5例の髄液の、発症または急性増悪時の治療前急性期22検体、治療開始後の非急性期22検体、緩解期4検体で、対照髄液は、非急性期成人MS 13例、小児の各種神経疾患69例、小児及び成人の非神経疾患34例である。血清は、小児MS急性期17検体、非急性期17検体、緩解期4検体と、対照の健康成人34例である。

IL-6活性は、IL-6依存性MH60・BSF2細胞を用いたバイオアッセイによる比色定量法(MTT法)で測定した。測定感度は0.01U/ml以上、IL-6換算で2pg/ml相当と、極めて鋭敏であった。対照非神経疾患例の髄液IL-6活性は、低値または検出限界以下で、基準値を成人検出例の平均+2SD(0.11U/ml)以下と設定した。

結果

小児MS急性期の髄液中IL-6活性(平均 5.01 ± 8.91 U/ml)は、対照に比し有意に上昇していたが、非急性期、緩解期では低値であった。高値を示したIL-6活性はIL-6抗体により中和された。ステロイド・パルス療

法前後で測定した全例で髄液IL-6は治療後に低下した。髄液IL-6と、再発回数、臨床的重症度とは関連しなかったが、病日とは弱い負の相関を認めた。また、髄液中細胞数、リンパ球数、総蛋白と弱い正の相関があったが、Qアルブミン、IgGインデックス、血清IL-6とは関連がなかった。MS以外では、脳炎・髄膜炎の急性期髄液で高値を示したが、他の脱髄性神経疾患やてんかんでは有意の上昇を認めなかった。

血清中IL-6活性は急性期、非急性期、緩解期ともに対照と有意差を認めず、血清IgGや髄液中各種パラメーター、病日、臨床的重症度とも関連を認めなかった。

考察

小児MS急性期の髄液中IL-6活性上昇は、CNS内IL-6産生亢進の反映と考えられた。経時的変動や各種髄液パラメーターとの関連より、髄液中IL-6はCNS内抗体産生調節への関与は少なく、炎症急性期相蛋白として、神経修復作用を通して、炎症に対する生体防御作用を担う意義が示唆された。

結論

小児MS急性期には髄液中IL-6が上昇し、これはCNS内での炎症急性期相蛋白としてのIL-6産生亢進によると考えられた。

論文審査の要旨

中枢神経系自己免疫疾患である多発性硬化症では、サイトカイン系の異常が想定されているが、インターロイキン6 (IL-6) の役割に関しては、ほとんど解明されていない。

著者は、極めて鋭敏な測定感度を有するバイオアッセイ比色法により、小児 MS 血清中および髄液中 IL-6 活性を測定し、急性期髄液においてのみ有意の活性上昇を認め、パルス療法により急速に正常化すること、MS 緩解期、MS 以外の各種神経疾患などでは正常範囲内に止まることを明らかにした。また、他の髄液パラメーターとの関連も考慮し、小児 MS 急性期髄液 IL-6 上昇は、中枢神経内における抗体産生調節機構ではなく、炎症急性期相蛋白産生亢進の反映であろうと考察した。学術上価値ある研究である。

主論文公表誌

小児多発性硬化症における髄液中インターロイキン6 (IL-6) 活性に関する研究

東京女子医科大学雑誌 第63巻 第10号

1242-1255頁 (平成5年10月25日発行)

平野幸子

副論文公表誌

- 1) Seizures induced by movement の一例における終夜睡眠脳波と髄液中モノアミンの検索. 東女医大誌 47 (6) : 676-684 (1977) 落合幸子, 早川武敏, 福山幸夫, 宮川富三雄
- 2) 難治性小児てんかんに対するタウリンの治療経験. 含硫アミノ酸 1 (1) : 63-71 (1978) 落合幸子, 遠藤晴久, 福山幸夫
- 3) A new differentiation marker selectively expressed on mouse fetal thymocytes (マウス胎児胸腺に選択的に表現された新しい分化抗原). Immunol Lett 2 (2) : 157-158 (1980) Kasai M, Ochiai Y, Habu S, Muramatsu T, Tokunaga T, Okumura K
- 4) Diverse specificities of five monoclonal antibodies reactive with glycophorin A of human erythrocytes (ヒト赤血球のグリコフォリン A に対する5種類のモノクロナール抗体における特異性の多様性). J Immunol 131 (2) : 864-868 (1983) Ochiai Y, Furthmayr H, Marcus DM
- 5) 意識障害, 痙性片麻痺を主徴とし脳血管障害を疑われた小児多発性硬化症の1例. 東女医大誌 57 (臨増) : 663-668 (1987) 伊東ゆたか, 粟屋豊, 平野幸子, 林 北見, 福山幸夫
- 6) 小児皮膚筋炎・多発性筋炎に対するガンマグロブリン大量療法の試み. 脳と発達 21 (6) : 523-528 (1989) 森田玲子, 中野和俊, 平野幸子, 泉 達郎, 平山義人, 鈴木暘子, 宍倉啓子, 岡田典子, 大澤真木子, 福山幸夫
- 7) 細胞性免疫異常を伴った反復性交代性 Bell 麻痺の1幼児例. 日小児会誌 95 (9) : 2059-2063 (1991) 中野和俊, 平野幸子, 泉 達郎, 三石洋一, 横田和子, 福山幸夫
- 8) Kawasaki disease differs from anaphylactoid purpura and measles with regard to tumor necrosis factor- α and interleukin 6 in serum (川崎病は血清中腫瘍壊死因子 α とインターロイキン6 がアナフィラキシー紫斑病や麻疹と異なる). Eur J Pediatr 151 (1) : 44-47 (1992) Furukawa S, Matsubara T, Yone K, Hirano Y, Okumura K, Yabuta K
- 9) 再発毎に一過性高CK血症を反復した小児多発性硬化症の1例. 東女医大誌 62 (11) : 1365-1371 (1992) 平野幸子, 池谷紀代子, 伊藤知賀子, 宍倉啓子, 鈴木暘子, 福山幸夫