

(72)

氏名(生年月日)	マツ 松	ウラ 浦	ナオ 尚	コ 子
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第1526号			
学位授与の日付	平成7年1月20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	自己抗原 U1-snRNP A 特異的 T細胞の病勢およびマイトージェン反応性と の比較			
論文審査委員	(主査) 教授 出村 博 (副査) 教授 笠島 武, 小林 慎雄			

論文内容の要旨

〔目的〕

自己免疫疾患において種々の自己抗体が検出されているが、病態形成にどのように関与しているか不明な点が多い。以前抗 U1-snRNP A (抗 RNP A) 抗体陽性の患者末梢リンパ球に RNP A 抗原と反応する T 細胞が検出されることを可溶化リコンビナント抗原を用いた実験系を確立し報告した。今回はこれを用いて自己免疫疾患患者における自己抗体価や病勢と自己抗原特異的 T 細胞の活性の度合いおよびこれらとマイトージェンに対する T 細胞の反応性との関連性を比較検討した。

〔対象および方法〕

抗 RNP A 抗体陽性患者13例(混合結合組織病(MCTD)10例, 全身性エリテマトーデス(SLE)3例)を対象とした。

可溶化リコンビナント RNP A 抗原を産生、精製し、対象患者から得た単核球とともに培養した。コントロールとしてペクターのみが産生するマルトース結合蛋白(MBP)を精製し、これを加えて同様に培養した。また症例によってはマイトージェンによるリンパ球刺激試験を phytohemagglutinin (PHA) を用いて施行した。

細胞刺激増殖の程度はコントロールとしての MBP で刺激した値との比較から stimulation index (SI) を求めた。RNP A 蛋白に対する SI を SI_A , PHA に対する SI を SI_{PHA} で表した。

患者血清中の抗 RNP A 抗体価はリコンビナント

RNP A 蛋白を用いた固相酵素抗体法で求めた。

対象症例のうち病状に変化のあった症例については経過を追跡し、それぞれについて検討した。

〔結果〕

SI_A は MCTD 5.4 ± 3.4 , SLE 4.0 ± 1.8 , SI_{PHA} は MCTD 13.5 ± 4.5 , SLE 7.5 ± 1.0 であった。

抗 RNP A 抗体価と RNP A 抗原に対する T 細胞の反応性とは正の相関を示した。

経過を追跡した症例では、病状の改善に従い SI_A は低下し、これとは逆に SI_{PHA} は増加していた。

〔考察〕

血清抗体価が高値を示す患者ほど抗原特異的 T 細胞が活性化されており自己抗体産生に自己抗原特異的 T 細胞が深く関与していると考えられる。

臨床経過を追跡した結果から病勢と SI_A は相関し SI_{PHA} とは逆相関を示していたことより一般的な T 細胞は病勢の増悪している時は抑制され、逆に自己抗原特異的 T 細胞は活性化されていると考えられた。

以上より自己免疫疾患患者では病因となる抗原特異的 T 細胞の活性化は病勢に従い増加し、その他の T 細胞の反応性はむしろ抑制されていることが示唆された。

〔結論〕

自己抗原特異的 T 細胞の反応性は RNP A 自己抗体価と相関し、病勢の増悪に伴い反応性も増加した。一方マイトージェンに対する T 細胞の反応性とは逆相関を示した。以上より自己抗原疾患患者において自

己抗原特異的 T 細胞が病態形成に関与していることが示唆された。

論文審査の要旨

自己免疫疾患において検出される種々の自己抗体が、病態形成にどのように関与しているか不明が多い。

本論文は著者らが既に確立した優れた方法を用い、抗 RNP A 抗体陽性患者13例(MCTD 10例, SLE 3例)について、抗原特異的 T 細胞の反応を臨床症状とともに検討したものである。その結果これら疾患における抗原特異的 T 細胞の反応性は RNP A 自己抗体と相関し、病勢の増悪に平行して増加することを明らかにした。本研究成果は著者らが一貫して行って来て得られた大変秀れた内容であり、国際的にも高い評価が得られている学術論文である。

主論文公表誌

自己抗原 U1-snRNP A 特異的 T 細胞の病勢および
マイトージェン反応性との比較
東京女子医科大学雑誌 第64巻 第6・7号
527-533頁 (平成6年7月25日発行) 松浦尚子

副論文公表誌

- 1) 痛風, その歴史, 疫学, 原因. リウマチ科 2(4): 462-467 (1989) 松浦尚子, 御巫清允
- 2) RA 早期診断の必要性と可能性—RA 病因, 病態, 解析の視点より—. 最新医 44(9):

1883-1886 (1989) 西岡久寿樹, 佐藤和人, 蓮沼智子, 松浦尚子

- 3) 難治性慢性関節リウマチをいかに診断し, いかに治療するか? Med Pract 8(7): 1089-1092 (1991) 川合眞一, 松浦尚子
- 4) 痛風. 臨と薬物治療 12(1): 97-101 (1993) 松浦尚子, 西岡久寿樹
- 5) 自己免疫疾患の遺伝子異常と遺伝子診断. 臨床医 20(4): 449-452 (1994) 松浦尚子, 山本一彦