

[課程-2]

審査結果の要旨

大島美穂

本研究は、ヒトにおいて $\text{IFN}\alpha$ を産生する主要な細胞として知られている形質細胞様樹状細胞(IPC)に対する新規作製抗体、5C11 抗体を用い、血清 $\text{IFN}\alpha$ が上昇する代表的疾患である SLE の末梢血単核球(PBMC)における臨床的意義を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. SLE における血液中 BDCA-2⁺細胞、CD3⁺細胞、CD19⁺細胞、CD14⁺細胞中の 5C11⁺細胞の割合をフローサイトメトリーにて解析した結果、これら全ての細胞に 5C11⁺細胞は存在し、さらに BDCA-2⁺細胞、CD3⁺細胞、CD19⁺細胞中の 5C11⁺細胞は健常人に比し有意に増加していた。従って BDCA-2⁺IPC、CD3⁺T 細胞、CD19⁺B 細胞中の 5C11⁺細胞は何らかの病的意義を持つ可能性が示された。
2. SLE において CD3⁺細胞、CD19⁺細胞中の 5C11⁺細胞の割合が増加していたことから、健常人の単離した T、B 細胞を mitogen である phorbol 12-myristate 13 acetate/ionomycin にて刺激し活性化させたが、5C11⁺細胞の割合に変化は認めなかった。従って SLE の血液中で T、B 細胞は、健常人 T、B 細胞の定常状態および mitogen 刺激による活性化状態とは異なる性質を持つと考えられた。
3. SLE パラメーターと 5C11⁺細胞の割合との相関では、ステロイド無投与群において CD3⁺細胞中の 5C11⁺細胞の割合が多いほど疾患活動性のマーカーである SLEDAI が高かったことから、CD3⁺ 5C11⁺細胞の割合が疾患活動性のパラメーターとして使用できる可能性が示された。一方、予想に反し BDCA-2⁺細胞中の 5C11⁺細胞の割合は疾患活動性との相関を認めなかった。これは SLE においては IPC が皮膚や腎の組織に移行してそこで $\text{IFN}\alpha$ を産生していると考えられていることから、血液に残っている IPC は疾患の活動性を十分には反映していないと推測された。
4. 以上により IPC、T 細胞、B 細胞における 5C11⁺細胞の割合は SLE で増加しているが、疾患活動性やステロイド投与の有無の影響を受ける。
5. SLE 全体での PBMC における 5C11 抗体の $\text{IFN}\alpha$ 抑制効果を検討したところ、TLR-7 のリガンドである PR8、TLR-9 のリガンドである CpG 刺激下では健常人と同等の $\text{IFN}\alpha$ 抑制効果を認めた。ただし BDCA-2⁺細胞中の 5C11⁺細胞の割合が SLE では 6 倍に増加していたにもかかわらず、5C11 抗体による $\text{IFN}\alpha$ 抑制効果が健常人に比し高くはなかった。またステロイド無投与群

では PR8 刺激下での 5C11 抗体による IFN α 抑制を認めず、未治療の SLE 患者の PBMC では TLR-7 を介するウイルス刺激においては 5C11⁺細胞が主に IFN α を産生していると考えられる。これらの結果は SLE 特有の内因性リガンドではなく、外因性リガンドを用いたことが原因の一つと考えられる。

以上、本論文は SLE の血液中 BDCA-2⁺細胞、CD3⁺細胞、CD19⁺細胞において 5C11⁺細胞の割合が有意に増加し、無治療の SLE 患者では CD3⁺細胞中の 5C11⁺細胞の割合が SLEDAI と相関していることから、5C11 抗体の診断的応用としては、疾患活動性のパラメーターとして使用できる可能性が示された。また 5C11 抗体は SLE において IFN α 抑制効果を持つことから、治療的応用としては今後適切な状況設定下で SLE に対する治療法へと発展していく可能性が示唆された。従って本研究は SLE の診断および治療的応用の開発の糸口をつかむものとして寄与し、学位の授与に値するものと考えられる。