

氏 名 (本籍)                    <sup>てら</sup>            <sup>さわ</sup>            <sup>まさ</sup>            <sup>ひこ</sup>  
   寺            澤            政            彦

学 位 の 種 類                    医            学            博            士

学 位 記 番 号                    医 博 第    9 0 0            号

学位授与年月日                    昭 和    5 8 年    3 月    2 5 日

学位授与の要件                    学位規則第 5 条第 1 項該当

研 究 科 専 攻                    東北大学大学院医学研究科  
   (博士課程) 内科学系専攻

学位論文題目                    Inhibitory effect of serum on lymphocyte  
   transformation by phytohemagglutinin in  
   patients with intrathoracic sarcoidosis.  
   (肺サルコイドーシス患者における PHA に  
   よるリンパ球の transformation に対する血清  
   の抑制作用)

(主 査)

論 文 審 査 委 員    教 授    新 津    泰 孝    教 授    多 田    啓 也

   教 授    橋            武 彦

# 論文内容要旨

サルコイドーシスでは細胞性免疫の障害を伴うことが特徴である。患者は、ツベルクリンその他の抗原に対する遅延型皮膚反応が低下しており、末梢血培養リンパ球のPHA、抗原によるtransformationが低下していることが明らかにされている。一方患者の血清、血漿にリンパ球のPHA、抗原による反応を阻止する作用があることが報告されてきた。

私は肺サルコイドーシス患者の血清について、リンパ球のPHAによる反応を抑制する作用を検討した。

## 対象と方法

小児および成人肺サルコイドーシス患者39名から採血した血清について検討し、健康人14名の血清を対照とした。培養液はHungerford培養液を用い、PHAは、PHA-Mを使用した。培養リンパ球は健康人リンパ球と自己のリンパ球とを用いた。ヘパリン加末梢血から、分離リンパ球は、Ficoll-Hypaque比重遠心法で分離したのち、PBSで3回遠心洗滌して作成し、洗滌全血は、遠心して血漿を除き、PBSで3回遠心洗滌後血漿と同量の培養液を加えて作成し、培地に接種した。

15%仔牛血清添加培地を用いた成績では、血清の抑制作用は検出できなかったため、仔牛血清を添加しない培地を使用した。

培養はmicrotest plateを用い、各ウェルに培地、リンパ球、被検血清または健康人プール血清、PHAを加え、72時間培養した。回収24時間前に<sup>3</sup>H-thymidineを加え、その取込みを測定してdpmを算出し、リンパ球のtransformationの示標とした。健康人プール血清添加培養のdpmを対照として、被検血清添加培養のdpmを比較し、その比を血清の作用指数とよび、血清の作用を観察した。培養はtriplicateに行いdpmの平均値で比較した。

## 成績

13血清についての成績は、同一血清では、添加した3培養のdpmの変動は平均値に対し0.85~1.15の間であった。従ってリンパ球のPHAによる反応に及ぼす血清の作用は、血清の作用指数が0.85以下は抑制作用、1.15以上は増強作用、0.85~1.15は作用がないと判定した。この方法によって以下の成績を得た。

肺サルコイドーシス患者30名を検査した。血清の抑制作用は健康人リンパ球に対し、分離リンパ球の系で63%、洗滌全血の系で80%にみとめられ、健康人14名のそれぞれ21%、7%より高率

であった。10名の患者を検査し、健康人リンパ球に対する血清の抑制作用は、病変存在時には、分離リンパ球の系で50%、洗滌全血の系で90%にみとめられ、病変消失後はそれぞれ40%、30%に低下していた。

病変が自然に消退した13名の肺サルコイドーシス患者について、病変消失後に採血した自己のリンパ球に対して、経時的に採取して保存しておいた血清の抑制作用の推移を検討した。初診時8名が分離リンパ球の系でも洗滌全血の系でも抑制作用を示した。初診直後に病変存在にも拘らず増強作用を一旦示した症例もあったが、経過とともに抑制作用は消失し、病変消退後には洗滌全血の系でなお抑制作用を示していた1例を除き、全例が双方のリンパ球の系で抑制作用は消失していた。

以上の成績から、肺サルコイドーシス患者の多くは、正常人リンパ球、自己のリンパ球のPHAによる反応を抑制する作用が血清中に存在し、病変の消退に伴い消失するといえる。

この血清の抑制作用は加える血清の量を半減すると弱くなったことから、血清中に抑制因子が存在することが示唆された。またこの抑制作用はリンパ球の viability を障害することによっておこっているものではなかった。同一血清におけるPHAとPWMとによるリンパ球の反応に対する作用の間には相関があった。

肺サルコイドーシス患者の血清の抑制作用は縦隔リンパ節腫大を伴いまたは伴わない両側肺門リンパ節腫大のみの患者、治癒した患者、健康人にくらべ、肺野病変を有する患者において最も高率にみとめられた。

血清の抑制作用は、自己のリンパ球に対し、血清 $\gamma$ -グロブリン、IgG、IgMと洗滌全血の系において相関がみられた。分離リンパ球の系ではみられなかった。血清 angiotensin-converting enzyme 活性とは双方の系において相関がみられた。血清 IAP ( immunosuppressive acidic protein ) 高値例はなく、血清 IAP とは関連はなかった。

## 考 察

サルコイドーシスのほか各種の疾患において、血清または血漿が健康人リンパ球または自己のリンパ球のPHAなどのmitogen、各種抗原に対する反応を抑制する作用を有することが報告されている。サルコイドーシスでは細胞性免疫の障害が特徴とされ、遅延型皮膚反応の低下、培養末梢血リンパ球の機能の障害が明らかにされてきている。私の成績は、これら細胞性因子のほかに、体液性因子もまたサルコイドーシスの細胞性免疫の障害に関与していることを示唆している。

## 結 論

肺サルコイドーシス患者の血清は、PHAによるリンパ球の反応を抑制する作用を有し、病変消退後に消失する。抑制作用は肺野病変を有する患者で最も高率にみられた。

## 審査結果の要旨

サルコイドーシスは細胞性免疫の障害を伴う。患者の培養末梢血リンパ球はPHA (phytohemagglutinin) による transformation が低下している。他方患者血清には、PHAによるリンパ球の反応を阻止する作用があることが報告されてきている。筆者は、肺サルコイドーシス患者について、PHAによるリンパ球の反応に対する血清の抑制作用を検討した。

リンパ球の培養は、マイクロプレートに分離リンパ球浮遊液、洗滌全血を接種して72時間培養した。<sup>3</sup>H-チミジンの取込みを transformation の指標とした。予備実験から、健康人プール血清添加培養を対照とし、そのdpmに対する被検血清添加培養のdpmの比から、被検血清のもつリンパ球の反応に対する抑制、促進、無作用が判定できることを明らかにし、この実験系を用いて次の成績を得た。

肺サルコイドーシス30名では、血清の抑制作用は、健康人の分離リンパ球の系で63%、洗滌全血の系で80%にみられ、健康人14名のそれぞれ21%、7%に比べ高率であった。また10名の患者で血清の抑制作用は、病変存在時には健康人の分離リンパ球の系で50%、洗滌全血の系で90%にみとめられ、病変消失後にはそれぞれ40%、30%に低下した。

病変が自然に消退した13名の肺サルコイドーシス患者について、病変消失後に採血した自己のリンパ球に対し、経時的に採取し保存しておいた血清の抑制作用の推移を検討した。初診時8名の血清が分離リンパ球、洗滌全血の系で抑制作用を示した。初診後病変存在にも拘らず一旦増強作用を示した症例もあったが、経過に伴い抑制作用は消失し、病変消退後は洗滌全血での1例を除き、全例双方のリンパ球の系で血清の抑制作用は消失していた。

以上から、肺サルコイドーシス患者の多くは正常人リンパ球、自己のリンパ球のPHAによる反応を抑制する作用が血清にあって、病変の消退に伴って消失すると結論した。

抑制作用を示す血清は添加量を半減すると抑制作用は弱くなり、血清の抑制因子の存在を示唆した。この抑制作用はリンパ球のviabilityの障害によるものではなかった。同一患者血清では、PHAとPWMによるリンパ球の反応に及ぼす作用には相関がみられた。

肺サルコイドーシス患者の血清の抑制作用は、胸部X線上肺野病変を有する群において最も高率にみとめられた。血清angiotensin-converting enzymeとは分離リンパ球、洗滌全血の系で相関を示し、血清 $\alpha$ グロブリン、IgG、IgMとは洗滌全血の系で相関を示した。

本研究は、肺サルコイドーシス患者の血清は、PHAによるリンパ球の反応を抑制する作用をもち、病変消退後消失することを明らかにしたもので、肺サルコイドーシスにおける細胞性免疫の異常に体液性因子が関連していることを示しており、肺サルコイドーシスにおける細胞性免疫の異常の解明に寄与するところが大きい。従って本論文は医学博士の学位を授与するに値する。