

氏 名（本籍）	すず 鈴 木 き 靖 し
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）
学 位 記 番 号	医 博 第 1 7 1 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 13 年 3 月 26 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 （ 博 士 課 程 ） 内 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	重 症 筋 無 力 症 の 病 態 に お け る 胸 腺 摘 出 術 の 影 響 に 関 する 研 究

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 糸 山 泰 人 教 授 菅 村 和 夫

教 授 佐 々 木 毅

論文内容要旨

【研究目的】

重症筋無力症 (MG) は、抗アセチルコリン受容体抗体 (抗 AchR 抗体) により神経-筋伝達が阻害される自己免疫疾患である。高率に胸腺腫、胸腺過形成を合併し、胸腺摘出術が有効であることから、抗 AchR 抗体の産生への関与など MG の発症メカニズムには胸腺が重要である。しかし、胸腺異常から抗 AchR 抗体産生に至るプロセスについてはほとんど不明であり、免疫病態を制御している Th1・Th2 バランスについても MG においては明らかでない。我々は MG の発症メカニズムと胸腺摘出術の影響を調べるために、胸腺摘出術前後における MG 患者の末梢血および摘出胸腺を用いて、免疫担当細胞の細胞表面マーカーならびにケモカイン受容体を解析した。

【研究方法】

MG 患者 16 例の末梢血 (未治療 8 例, 胸腺摘出術後 2 週間 5 例, 胸腺摘出術後 2 ヶ月以降 9 例) と摘出胸腺 9 例について、3 カラーフローサイトメトリーを用いて各種細胞表面マーカーとケモカイン受容体の発現を調べた。

【研究結果】

健常対照者に比べ MG 患者の術前末梢血では CD4⁺CCR3⁺ 細胞 (Th2 細胞) が増加し、CD4⁺CXCR3⁺ 細胞 (Th1 細胞) が著明に減少していた。また、CD16⁺CD56⁺ 細胞 (NK 細胞) が減少し、CD161⁺TCRV α 24⁺ 細胞 (NKT 細胞)、CD161⁺TCRV α 24⁺CCR7⁺ 細胞は増加していた。術後末梢血では CD4⁺CXCR3⁺ 細胞が術直後から増加していた。術後慢性期になると CD4⁺CCR3⁺ 細胞が減少していた。術後慢性期の NK 細胞、NKT 細胞数は健常人と同じレベルとなり、CD5⁺CD20⁺ 細胞 (CD5⁺B 細胞) が減少していた。なお、CD4/CD8 比、B 細胞数は MG 患者 (術前、術後) と健常者とで差は無かった。

MG 胸腺では CD4⁺CCR7⁺ 細胞、CD8⁺CCR7⁺ 細胞、CD4⁺CXCR5⁺ 細胞、CD8⁺CXCR5⁺ 細胞、CD4⁺CD8⁺CXCR5⁺ 細胞が増加していた。NK 細胞と CCR7 陽性 NK 細胞のうちも増加していた。また、CD154⁺T 細胞や CD69⁺T 細胞の増加、CD5⁺B 細胞の増加も認められ、T 細胞依存性抗体産生が MG 胸腺では活性化していると考えられた。

【結 論】

MG の末梢血と胸腺では、多くの種類の免疫担当細胞の機能が変調しているものと考えられた。MG 患者の術前の末梢血では Th1 細胞 (CD4⁺CXCR3⁺) が著明に減少し、Th2 細胞 (CD4⁺CCR3⁺) は増加していた事から、MG は相対的に Th2 優位である事が明らかになった。また、B 細胞に抑制的に働くとされる NK 細胞が MG では減少していたが、IL-4 等のサイトカインを介して B 細胞活性化の引き金となる NKT 細胞は増加していた。手術後、Th1 細胞は増加し Th2 細胞は減少してほぼ健常者のパターンとなり、更に、NK 細胞や NKT 細胞数も正常化した。これにより胸腺摘出術が MG の免疫異常の改善に有用であることを免疫機能の面からも証明し得た。

【研究の意義・独創的な点】

本研究は MG と胸腺摘出術における免疫担当細胞の変化をケモカイン受容体の発現とあわせて検討したものである。とくに MG では議論がわかれている Th1・Th2 バランスの異常について一定の結論を得ることができた。MG における免疫担当細胞の変化について胸腺摘出術前後の末梢血と摘出胸腺細胞をあわせて検討した報告は皆無であり、MG の病態をケモカインの面から検討した報告もない。本研究は MG の病状の把握と治療方針を決定する上でも重要と思われる。

審査結果の要旨

重症筋無力症 (MG) は、抗アセチルコリン受容体抗体 (抗 AchR 抗体) により神経-筋伝達が阻害される自己免疫疾患である。高率に胸腺腫、胸腺過形成を合併し、胸腺摘出術が有効であることから、抗 AchR 抗体の産生への関与など MG の発症メカニズムには胸腺が重要であるが、胸腺異常から抗 AchR 抗体産生に至るプロセスについてはほとんど不明である。本研究は MG の発症メカニズムと胸腺摘出術の影響を調べるために、胸腺摘出術前後における MG 患者の末梢血および摘出胸腺を用いて、免疫担当細胞の細胞表面マーカーならびにケモカイン受容体を Th1・Th2 バランスの点を主体に解析したものである。

MG 患者16例の末梢血 (未治療 8 例, 胸腺摘出術後 2 週間 5 例, 胸腺摘出術後 2 ヶ月以降 9 例) と摘出胸腺 9 例について、3 カラーフローサイトメトリーを用いて各種細胞表面マーカーとケモカイン受容体の発現を調べた。その結果、健常対照者に比べ MG 患者の術前末梢血では CD4⁺CCR3⁺ 細胞 (Th2 細胞) が増加し、CD4⁺CXCR3⁺ 細胞 (Th1 細胞) が著明に減少していた。また、CD16⁺CD56⁺ 細胞 (NK 細胞) が減少し、CD161⁺TCRV α 24⁺ 細胞 (NKT 細胞)、CD161⁺TCRV α 24⁺CCR7⁺ 細胞は増加していた。術後末梢血では CD4⁺CXCR3⁺ 細胞が術直後から増加していた。術後慢性期になると CD4⁺CCR3⁺ 細胞が減少していた。術後慢性期の NK 細胞、NKT 細胞数は健常人と同じレベルとなり、CD5⁺CD20⁺ 細胞 (CD5⁺B 細胞) が減少していた。なお、CD4/CD8 比、B 細胞数は MG 患者 (術前, 術後) と健常者とで差は無かった。

MG 胸腺では CD4⁺CCR7⁺ 細胞、CD8⁺CCR7⁺ 細胞、CD4⁺CXCR5⁺ 細胞、CD8⁺CXCR5⁺ 細胞、CD4⁺CD8⁺CXCR5⁺ 細胞が増加していた。NK 細胞と CCR7 陽性 NK 細胞のうちも増加していた。また、CD154⁺T 細胞や CD69⁺T 細胞の増加、CD5⁺B 細胞の増加も認められ、T 細胞依存性抗体産生が MG 胸腺では活性化していると考えられた。

本研究結果から、MG 患者の術前の末梢血では Th1 細胞 (CD4⁺CXCR3⁺) が著明に減少し、Th2 細胞 (CD4⁺CCR3⁺) は増加し、MG では相対的に Th2 優位である事が明らかになった。また、B 細胞に抑制的に働くとされる NK 細胞が MG では減少していたが、IL-4 等のサイトカインを介して B 細胞活性化の引き金となる NKT 細胞は増加していた。手術後、Th1 細胞は増加し Th2 細胞は減少してほぼ健常者のパターンとなり、更に、NK 細胞や NKT 細胞数も正常化した。これにより胸腺摘出術が MG の免疫異常の改善に有用であることを免疫機能の面からも証明し得た。本研究は MG の病態と胸腺摘出術の影響をケモカインの面から検討したもので、MG の病状の把握と治療方針を決定する上でも重要なものであり、学位に値する研究と考えられる。