

Title	特発性血小板減少性紫斑病（ITP）における細胞性免疫異常に関する研究：Ia抗原陽性T細胞の増加とその意義
Author(s)	水谷, 肇
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35274">https://hdl.handle.net/11094/35274</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">こちら</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	水谷肇
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7675 号
学位授与の日付	昭和 62 年 3 月 26 日
学位授与の要件	医学研究科内科系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) における細胞性免疫異常に 関する研究——Ia 抗原陽性 T 細胞の増加とその意義——
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎 (副査) 教授 岸本 進 教授 木谷 照夫

### 論文内容の要旨

#### [目 的]

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は自己血小板に対する抗体が産生される難治性の自己免疫疾患として位置づけられている。しかしながら本症における自己免疫機序に T 細胞系の異常がどのように係っているかについては、未解明の点が少ない。そこで本研究では、ITP 末梢血 T 細胞分画の変動を詳細に分析した。特に ITP において helper/suppressor 両表面形質を有する T 細胞および Ia (HLA-DR) 抗原を発現する T 細胞が増加する事実を見出し、これら両細胞の陽性率と ITP の病態との関連について検討を行なった。

#### [方 法]

慢性 ITP 40 名、健常人 15 名の末梢血より比重遠心法にて単核球を得たのち、モノクローナル抗体 (McAb) (OKT 3, T 4, T 6, T 8, T 10) を用いた間接蛍光抗体法により subset の分析を行なった。T 4, T 8 とともに反応する両表面形質をもった細胞 (double marker cell) を同定するために IgG の subclass の異なる 2 種の McAb, BMA040 (helper/inducer T, IgG<sub>1</sub>) と BMA081 (suppressor/cytotoxic T, IgG<sub>2</sub>) を用いて double staining を行なった。Ia<sup>+</sup>T cell の同定には単核球から E-rosette 法にて T 細胞分画を得たのち、OKIa1 McAb と反応させて求めた。なおこれらの分画中に少数ながら存在する B 細胞を BA-1 McAb (pan-B) にて算出し、Ia 抗原陽性率から差し引いた値を Ia<sup>+</sup>T cell の陽性率とした。ITP の重症度と Ia<sup>+</sup>T cell の陽性率との関連性を検討するため患者血小板数、または micro ELISA 法による platelet-associated IgG (PAIgG) と Ia<sup>+</sup>T cell の陽性率との相関を見た。ITP 治療による Ia<sup>+</sup>T cell の変化を検討するためにステロイド療

法と  $\gamma$ -globulin 大量療法前後でこれらの細胞の陽性率の変動を観察した。さらに autologous mixed lymphocyte reaction (AMLR) を施行し、T細胞の  $^3\text{H}$ -thymidine の uptake (cpm) と  $\text{Ia}^+$ T cell の陽性率との比較検討を行なった。

[成績]

1. 末梢血 T cell subsets

T 3 (pan-T), T 4 (helper/inducer T), T 8 (suppressor/cytotoxic T), T 6 (thymocyte) の I T P における陽性率は健常群と比べて有意差を認めなかったが、一方 T 10 (immature/activated T) は I T P 群 ( $6.2 \pm 2.0\%$ ) で健常群 ( $3.8 \pm 1.0\%$ ) に比し有意の増加を示した ( $P < 0.05$ )。また I T P 群では T 4 と T 8 の陽性率の和が T 3 の陽性率より高い傾向を示し、T 4, T 8 とともに反応する両表面形質をもつ double marker cell (DMC) の存在が示唆された。

2. D M C

I T P 群 ( $5.0 \pm 2.3\%$ ) では健常群 ( $1.5 \pm 0.6\%$ ) に比し有意の増加を示し ( $P < 0.05$ )、末梢血中に DMC の存在が確認された。

3.  $\text{Ia}^+$ T cell

I T P 群 ( $6.8 \pm 2.9\%$ ) では健常群 ( $2.3 \pm 0.9\%$ ) に比し  $\text{Ia}^+$ T cell の有意の増加を認め ( $P < 0.005$ )、末梢血中に activated T cell の存在が示された。これらの細胞の陽性率と患者血小板数とは負の相関 ( $r = -0.58$ ,  $P < 0.005$ ) を、また P A I G 値とは正の相関 ( $r = 0.55$ ,  $P < 0.01$ ) を示し、 $\text{Ia}^+$ T cell が I T P の重症度と密接に関連していることが示唆された。

4.  $\text{Ia}^+$ T cell と DMC の関連

DMC と  $\text{Ia}^+$ T cell の関連を検討するため OK I a 1 M c A b とウサギ補体の存在下で  $\text{Ia}^+$ T cell の lysis をおこさせた前後で DMC の陽性率の変動を検討した。I T P 7 例で DMC の陽性率は補体処理により、 $7.7 \pm 2.0\%$  から  $2.9 \pm 1.5\%$  に低下し、DMC の約 70% が  $\text{Ia}$  抗原陽性であることが示された。

5.  $\text{Ia}^+$ T cell の治療による変動

$\gamma$ -globulin 大量療法施行 5 例中全例で治療後  $\text{Ia}^+$ T cell の陽性率の低下を認めた ( $8.5 \pm 1.0\% \rightarrow 4.5 \pm 2.0\%$ )。また prednisolone 30mg/day 投与後の 3 例においても血小板数の増加に伴って  $\text{Ia}^+$ T cell の陽性率は著減し、これらの細胞が治療効果とも密接に関連することが示唆された。

6. AMLR と  $\text{Ia}^+$ T cell

AMLR 値は健常人 ( $30,112 \pm 6,922\text{cpm}/\text{min}$ ) に対して I T P では有意に低い ( $13,554 \pm 7,029\text{cpm}/\text{min}$ ,  $P < 0.001$ ) ことより I T P では suppressor cell 誘導系の異常の存在することが示唆された。さらに患者末梢血中の  $\text{Ia}^+$ T cell の陽性率と AMLR 値の間には負の相関を認め ( $r = -0.49$ ,  $P < 0.01$ )、 $\text{Ia}^+$ T cell が AMLR の低下に関与していることが示唆された。

[総括]

1) I T P 末梢血中に helper/inducer, suppressor/cytotoxic 両表面形質を有する double marker cell の増加を認めた。

- 2) I T P末梢血中に I a<sup>+</sup>T cellの有意の増加を認め、これらの一部はdouble marker cellであることを確認した。
- 3) I a<sup>+</sup>T cellの陽性率は患者血小板数と負の相関を示し、P A I g G値と正の相関を示した。さらに I a<sup>+</sup>T cellの陽性率は I T Pに対する $\gamma$ -globulin大量療法ないしステロイド療法後減少を示した。
- 4) I T Pにおける A M L R値は有意の低下を示し、I a<sup>+</sup>T cellの陽性率と A M L R値の間に負の相関を認めた。
- 5) 以上より I a<sup>+</sup>T cellが I T Pにおける自己免疫機構に密接に相関していることが示唆された。

### 論文の審査結果の要旨

本論文は特発性血小板減少性紫斑病（I T P）患者末梢血T細胞の性状について詳細に分析することにより、本症においてはI a抗原陽性T細胞が増加し、その一部はhelper, suppressor両形質を発現していることを見いだすとともに、本細胞の陽性率が、I T Pの重症度と正の相関を、autologous mixed lymphocyte reaction活性と負の相関を示すことを明らかにした。これらの知見は、従来明らかでなかったI T Pにおける細胞性免疫の関与を強く示唆するものであり、博士論文に値する業績であると認められる。