



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 全身性エリテマトーデス患者のHLA-DR抗原陽性単球の機能低下                                                                                                                                                                                                                                      |
| Author(s)    | 白川, 文彦                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Citation     | 大阪大学, 1987, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/35761">https://hdl.handle.net/11094/35761</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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|         |                                 |
|---------|---------------------------------|
| 氏名・(本籍) | しら　　かわ　　ふみ　　ひこ                  |
| 学位の種類   | 医　　学　　博　　士                      |
| 学位記番号   | 第　　7851　　号                      |
| 学位授与の日付 | 昭 和 62 年 8 月 3 日                |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 5 条第 2 項該当                |
| 学位論文題目  | 全身性エリテマトーデス患者のHLA-DR抗原陽性単球の機能低下 |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教 授 濱岡 利之               |
|         | (副査)<br>教 授 岸本 進 教 授 吉川 邦彦      |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目 的】

全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus Erythematosus, 以下SLE) は種々免疫異常が存在する事が報告されている。最近, マクロファージ, 中でもHLA-DR抗原を有するマクロファージが免疫反応の誘導, 発現, 調節に重要な役割を果している事が明らかにされてきた。したがってSLE患者の免疫異常の中にはマクロファージの機能異常が関与している可能性も考えられる。しかしながら, SLE患者のマクロファージについては未だ詳細な解析が行われていない。本研究では, SLE患者のマクロファージの機能を検討する目的で患者末梢血単球の機能を, T細胞の活性化における補助機能を指標にして解析した。

### 【方法ならびに成績】

対象は産業医科大学第一内科で経験したSLE患者20例(活動期末治療, 10例, 非活動期, 10例)及び正常健人, 10例を用いた。SLEの診断は, ARAの1982年改定SLE分類基準に基づき, 活動性の判定は, 厚生省特定疾患研究班SLE活動判定基準を参考にした。ヘパリン採血より比重遠心法にて単核球を分離し, plastic dishで37℃2時間培養後, dish付着細胞を得, これを単球とした。又, dish非付着細胞をナイロンカラムを通過させ, T細胞とした。単球分画はペルオキシダーゼ陽性細胞が90%以上で, T細胞分画はEロゼット形成細胞が90%以上であった。T細胞活性化能は, 健康人, 又は患者T細胞 $1 \times 10^5$ に健康人, 又は患者単球を種々の割合に添加し, Con A存在下に3日間培養し,  $^3\text{H}$ -チミジンの取り込みで測定した。更に単球に抗HLA-DR monoclonal抗体 (Becton Dickinson社) とウサギ補体を加えて37℃1時間反応させ, トリパンプブルー溶液で生存細胞数を測定し, HLA-DR抗原陽

性単球の割合を算出した。

精製した正常人T細胞はCon A存在下に培養してもDNA合成はほとんどおこらず、これに単球を加えると、その数に依存してT細胞が活性化され、DNA合成が誘導された。この事はCon AによるT細胞の活性化に単球の補助機能が必要である事を示している。次にこの系を用いて、正常人T細胞を反応細胞としてSLE患者単球の補助機能を測定したところ、活動期患者ではT細胞活性化能が有意に低下していた。この機能低下は単球の数を変化させても常に見出された。この事はSLE患者ではT細胞の活性化に必要な単球の補助機能が低下している事を示している。又、正常人単球を刺激細胞としてT細胞の反応性を測定したところ、活動期患者T細胞の反応性は正常人に比べ有意に低下し、非活動期患者では正常人とほぼ同程度に反応した。この事はSLE患者では単球と同様に、T細胞の側にも機能異常が存在する事を示している。次にSLE患者の単球の補助機能低下が、抑制性単球の出現やプロスタグランディンの過剰産生によるものか検討した。正常人単球に活動期患者単球を加え、T細胞活性化能を測定したところ、患者単球は正常人単球の補助機能を抑制せず、両者の混合は相加的な成績となった。又、患者単球の補助機能はプロスタグランティン合成阻害剤のインドメタシンを加えても回復されなかった。即ち、SLE患者単球の補助機能の低下は、抑制性単球の出現やプロスタグランディンの過剰産生によるものではない事が示唆された。T細胞の活性化における単球の補助機能は、HLA-DR抗原陽性単球によって担われている事が知られている。そこで単球のHLA-DR抗原陽性細胞の割合を測定したところ、正常人単球、 $62 \pm 5\%$ 、活動期SLE患者、 $23 \pm 5\%$ 、非活動期患者、 $43 \pm 6\%$ であった。SLE患者のHLA-DR抗原陽性単球の減少は、インドメタシンや $\gamma$ インターフェロンを添加しても回復されなかった。

#### [総括]

SLE患者では、T細胞と共に、T細胞の活性化に必要な単球の補助機能に機能低下が認められた。この機能低下は活動期患者で著明であり、非活動期患者ではほぼ正常人のレベル迄回復していた。T細胞の活性化に必要な不可欠なHLA-DR抗原陽性単球が、SLE患者で著明に低下している事が判明した。このような結果は、SLEの発症、進展にHLA-DR抗原陽性単球が重要な役割を果たしている事を示唆するものである。

### 論文の審査結果の要旨

全身性エリテマトーデス（SLE）患者のマクロファージ機能を解析することを目的として、T細胞活性化能（Con AによるDNA合成反応）を指標に末梢血単球の補助機能を測定した。正常健康人に比べ、患者群で機能低下が認められ、なかでも活動期患者で著しく、非活動期患者で回復した。この単球の補助機能低下には、T細胞活性化に必要な不可欠なHLA-DR抗原陽性単球の数の減少、ならびに陽性細胞に発現されているHLA-DR抗原量の減少が関与していることが判明した。即ち、SLE患者の免疫異常にHLA-DR抗原陽性単球の機能異常が関与していることが示唆された。