The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Castleman病の病態解析 : Interleukin6産生異常
Author(s)	西本, 憲弘
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/36066
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【33】

氏名・(本籍)	西本憲弘（にしもとのりひろ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8603 号
学位授与の日付	平成元年3月24日
学位授与の要件	医学研究科社会系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**Castleman病の病態解析** **— Interleukin 6産生異常 —**
論文審査委員	(主査) 教授 中林 敏夫 (副査) 教授 藤尾 啓　教授 岩本 進

論文内容の要旨

〔目的〕 Castleman病は1956年に発見されたが，いまだにその病因は不明で病態すら全く解明されていない。長期にわたるリンパ節腫大，発熱，CRP陽性，ポリクロナール高γグロブリン血症等の臨床・検査所見を呈し，腫大リンパ節の病理所見でリンパ濾胞の硝子化と血管増生，あるいは多数の形質細胞の浸潤を特徴とする。最も興味深い点は，弧立性のリンパ節腫大を有する症例では，それを切除すると症状や検査の異常が消失し完治することである。即ち，病態の本質あるいは病因が腫大リンパ節にあることが示唆される。ところでIL−6は当初，T細胞由来のサイトカインで，活性化B細胞を抗体産生細胞に分化させる因子として発見され遺伝子がクローニングされた。しかしその後の研究で，肝細胞刺激因子，発熱因子，骨髄腫・形質細胞腫の増殖因子としての作用等，多彩な生理活性を有することがわかった。これらの作用から，Castleman病の病態がIL−6の産生に何らかの異常があって生じているのではないだろうかと容易に推測される。そこでCastleman病におけるIL−6の異常産生について検討し，病態を解明することを目的とした。

〔方法と成績〕 (1)対象症例：臨床所見及び生検リンパ節の病理学的所見によりCastleman病と診断された患者のうち代表的2症例について検討した。

症例1：14歳の女性。6年前より全身倦怠，関節痛があり血沈の亢進，CRP陽性，高γグロブリン血症（T.P. 8.9g／dl，γ−gl 42%　IgA 468mg／dl，IgG 4350mg／dl，IgM 332mg／dl）等の異常所見を認めた。胸部X線にて縦隔内に6×4cmの弧立性腫大リンパ節が発見されたが他にリンパ節腫大は認めず，このリンパ節の摘出手術の3ケ月後には臨床・検査所見はすべて正常化した。

症例２：52歳の女性。５年以上にわたる全身表在リンパ節腫大，発熱，関節痛，結節性紅斑を症状とし，血沈亢進，ＣＲＰ陽性，高γグロブリン血症（Ｔ．Ｐ．9.0ｇ／dl，γ－gl 39.9％，ＩｇＧ4650mg／dl，ＩｇＡ1040mg／dl，ＩｇＭ180mg／dl）等を呈した。ＣＴ及びリンパ管造影にて腹部大動脈周囲に多数の腫大リンパ節を認め，その１つを摘出したが臨床・検査所見は改善を認めなかった。

(2)病理組織所見：２症例の腫大リンパ節は基本的にほぼ同一の病理組織像であった。リンパ濾胞は過形成を呈し，濾胞間には多数の形質細胞の浸潤と硝子化を伴う小血管の増生が認められた。

(3)リンパ節の培養と培養上清中ＩＬ－６の測定：生検により得たリンパ節の小片（２×２×２㎜）３個をＦＣＳ無添加ＲＰＭＩ－1640 ２mlにて７時間培養した。その培養上清中のＩＬ－６活性をヒトＢ細胞株SKW6－CL－４に対するＩｇＭ誘導能で測定し，リンパ節からのＩＬ－６産生能とした。その結果，患者の腫大リンパ節からはそれぞれ，69.2ng／ml及び1.16ng／mlのＩＬ－６の産生が見られた。しかし２例の正常リンパ節からはそれぞれ0.02ng／ml及び0.04ng／mlであった。

(4)他のサイトカインの測定：リンパ節培養上清中のＩＬ－１α，β，ＩＬ－２，ＩＬ－４，ＩＬ－５及びTNFα，βを測定した。その結果，症例１でＩＬ－１α0.098ng／ml，ＩＬ－１β0.95ng／mlが検出できたがＩＬ－６に比べはるかに少量であった。症例２及び正常リンパ節培養上清中には検出されなかった。

(5)腫大リンパ節の免疫組織化学的検索：腫大リンパ節の如何なる細胞からＩＬ－６が産生されているかを調べる為に，モノクローナルマウス抗ヒトＩＬ－６抗体αＢＳＦ２－60（ＩｇＭ）又はαＢＳＦ２－166（ＩｇＧ1）を用いて免疫組織化学的解析を行った。その結果,胚中心に存在する細胞が陽性に染色された。一方正常マウスＩｇＭ及びＩｇＧでは染まらず，又抗ＩＬ－６抗体による染色が100μg／mlのγＩＬ－６存在下で阻害されたことより染色の特異性が証明された。更に連続切片をanti Leu４（PanT），anti Leu 14（Pan B），anti IgD（非活性のＢ細胞），anti LeuM５（Mφ）及びanti ＤＲＣ１（樹状細胞）を用いて染色した。その結果，Ｔ細胞は主に濾胞間腔に存在し胚中心には殆んど見られず，Ｂ細胞が胚中心を含めた濾胞域に存在した。樹状細胞及びマクロファージは胚中心には認めたが基本的にＩＬ－６産生細胞とは分布が異なった。anti IgＤではリンパ濾胞のマントルゾーンのみを染め胚中心は染まらなかった。以上より，ＩＬ－６産生細胞は胚中心に存在するIgＤ陰性の活性化Ｂ細胞であることが示唆された。

(6)血清中ＩＬ－６の測定：リンパ節切除前後の血清ＩＬ－６レベルと臨床症状及び検査値の推移を比較した。血清中ＩＬ－６は，ＩＬ－６依存性マウスハイブリドーマMH60ＢＳＦ－２の分裂能にて測定した。孤立性リンパ節腫大を有した症例１では，腫大リンパ節の切除により，血清中ＩＬ－６は110pg／ml から30pg／mlへと正常化し，それに伴い臨床・検査所見も改善した。しかし多発性のリンパ節腫大を有する症例２では，その１つを切除しても血清中IL－６は70pg／mlから68pg／mlへと殆んど変化は見られず，臨床・検査所見も改善は認めなかった。以上より血清ＩＬ－６レベルと臨床症状及び検査値の間には密接な関係が認められた。

〔総括〕　Castleman病の患者では，腫大リンパ節胚中心に存在する活性化Ｂ細胞より大量のＩＬ－６が産生されていた。他のサイトカインについては有意な産生を認めず，又血中ＩＬ－６レベルと臨床症状及び検査値の間に密接な関係があった。以上よりCastleman病の多彩な病態が，腫大リンパ節からの

ＩＬ－６の異常産生によるものであることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

Castleman病は，長期にわたる形質細胞増加を伴うリンパ節腫大，発熱，ＣＲＰ陽性，ポリクローナル高γグロブリン血症等の異常を示す疾患であるが，病因はおろか病態すら解明されていなかった。この論文では，腫大リンパ節と血清ＩＬ－６レベル並びに臨床症状，検査値の間に密接な関係が存在すること，更に免疫組織化学的解析により，上記の多彩な症状が，腫大リンパ節胚中心に存在する活性化されたＢ細胞からのＩＬ－６の異常産生により生じていることを示した。これは従来不明であったCastleman病の病態解明に新知見を加えたものであり，この研究成果は学位に値すると思われる。