



Title	T細胞性免疫不全症患者における細胞および遺伝子レベルでの病態解析
Author(s)	土居, 悟
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36573
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	土居	悟
学位の種類	医学	博士
学位記番号	第	8246 号
学位授与の日付	昭和63年5月23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	T細胞性免疫不全症患者における細胞および遺伝子レベルでの病態 解析	
論文審査委員	(主査) 教授	戸内 百治
	(副査) 教授	岸本 進 教授 濱岡 利之

論文内容の要旨

〔目的〕

最近の免疫学の進歩により、インターロイキン2 (IL-2), IL-2受容体 (IL-2R) 遺伝子の構造が明らかになり、T細胞性免疫不全症の病態を細胞および遺伝子レベルで解析することが可能になりつつある。そこで今回、IL-2授受に異常が認められたT細胞性免疫不全症患者末梢血単核球において、細胞および遺伝子レベルで、IL-2産生およびIL-2R発現の異常を調べその障害部位を検討するとともに、他のT細胞由来のリンフォカインであるB細胞分化因子 (BCDF), インターフェロン γ (IFN- γ) 産生との相互の関連性についても検討を加えた。

〔方法ならびに成績〕

(患者) 患者は21歳の男性で易感染性が認められた。血清免疫グロブリン値およびT細胞数の低下はないが、PPDならびにPHAに対する皮内反応は陰性で、Combined immunodeficiency with predominant T-cell defectと診断された。

(細胞分裂能) 単核球を分離、3日間培養したのち³Hサイミジンを添加しその取り込みにより細胞分裂能を測定した。健常人単核球はT細胞マイトーゲンであるPHAおよびCon Aに対して有意の分裂能を示すが、患者単核球ではいずれに対しても分裂を認めなかった。さらに、PHAにインターロイキン1またはIL-2を添加しても分裂能の回復は認められなかった。

(IL-2産生能) マウスIL-2依存性T細胞株NRBに培養上清を加え、18時間後に³Hサイミジンを添加しその取り込みによりIL-2活性を測定した。PHA刺激培養上清中のIL-2活性は、患者母では健常人と同程度に認められたが、患者と患者父では感度以下であった。

(B C D F および I F N - γ 産生能) ヒト B リンパ芽球 S KW 6 - 4 細胞に培養上清を添加後 4 日間培養し、上清中の IgM 濃度を酵素抗体法により検出し B C D F 活性を測定したところ、患者の B C D F 産生能は健常人と同程度に認められた。次に二抗体法によるラジオイムノアッセイにより培養上清中の I F N - γ の測定を行った。患者上清中の I F N - γ 濃度には、健常人と比較して大きな低下はみられなかった。

(I L - 2 R の発現) 单核球表面の I L - 2 R は抗 I L - 2 R 抗体（抗 Tac 抗体）を用いて蛍光抗体法により検出した。健常人单核球は P H A または Con A 刺激 2 日後に 30% 以上の Tac 抗原を発現したが、患者单核球では 1 % 未満であった。

(Southern 法による I L - 2, I L - 2 R 遺伝子の解析) 10^7 個の单核球より抽出した DNA を各種制限酵素で切断し、電気泳動後ニトロセルロース膜に転写し、 ^{32}P で標識した I L - 2 および I L - 2 R の cDNA でハイブリダイゼーションを行った。I L - 2 および I L - 2 R の DNA パターンは患者、健常人ともに同様のパターンを示し、明らかな構造遺伝子の異常は認められなかった。

(Northern 法による I L - 2 R の mRNA の解析) 2×10^7 個の单核球を Con A で 24 時間刺激後、細胞質 RNA を抽出し、電気泳動後ニトロセルロース膜に転写し、 ^{32}P で標識した I L - 2 R の cDNA でハイブリダイゼーションを行った。健常人では 2 つのバンド (25S および 16S) が確認されたが、患者では検出されなかった。

[総括]

- (1) 患者单核球では T 細胞マイトケンに対する分裂機能障害が認められ、この異常は I L - 2 産生障害および I L - 2 R の発現異常に起因することが示唆された。一方他の T 細胞機能である B C D F, I F N - γ 産生能の障害は認められず、上記の異常は I L - 2 受容に選択的であった。
- (2) I L - 2 および I L - 2 R の構造遺伝子に明らかな異常は認められなかった。mRNA レベルにおける I L - 2 R の発現異常がみられ、I L - 2 R をコードしている DNA を RNA に転写する過程に障害があることが推察された。

論文の審査結果の要旨

本研究は家族性が認められた T 細胞性免疫不全症患者において、T 細胞機能を細胞および遺伝子レベルで検討したもので、患者单核球の T 細胞マイトケンに対する分裂能障害がインターロイキン 2 (I L - 2) 産生障害および I L - 2 受容体発現異常に起因すること、さらに I L - 2 および I L - 2 受容体の構造遺伝子に明らかな異常は認めないものの、mRNA レベルにおいて I L - 2 受容体の発現障害が存在することを明らかにした。

この結果は、T 細胞性免疫不全症における I L - 2 受容体発現異常が mRNA レベルにおいて存在することを示しており、免疫不全症の障害部位を明らかにする上で新しい重要な知見であり、学位に値すると思われる。