



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）	ど	い	悟
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	8 2 4 6	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	藪内	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-2 R) 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-2 R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。

(BCDFおよびIFN- γ 産生能) ヒトBリンパ芽球SKW6-4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BCDF活性を測定したところ、患者のBCDF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IFN- γ の測定を行った。患者上清中のIFN- 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。

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

(Southern法によるIL-2, IL-2R遺伝子の解析) 10^7 個の単核球より抽出した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IL-2およびIL-2RのcDNAでハイブリダイゼーションを行った。IL-2およびIL-2R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IL-2RのmRNAの解析) 2×10^7 個の単核球を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IL-2R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) 患者単核球ではT細胞マイトゲンに対する分裂機能障害が認められ、この異常はIL-2産生障害およびIL-2R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BCDF、IFN- γ 産生能の障害は認められず、上記の異常はIL-2授受に選択的であった。
- (2) IL-2およびIL-2R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IL-2Rの発現異常がみられ、IL-2R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、患者単核球のT細胞マイトゲンに対する分裂能障害がインターロイキン2(IL-2)産生障害およびIL-2受容体発現異常に起因すること、さらにIL-2およびIL-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IL-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IL-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。