



Title	Cytokine Production Regulating Th1 and Th2 Cytokines in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis
Author(s)	大杉, 夕子
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40892
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	大 杉 夕 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 9 9 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 10 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Cytokine Production Regulating Th1 and Th2 Cytokines in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (血球貪食症候群における Th1, Th2 サイトカインを制御するサイトカイン产生)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岡田伸太郎
	(副査) 教 授 濱岡 利之 教 授 金倉 讓

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】Hemophagocytic Lymphohistiocytosis(HLH)は、感染他、種々の原因を契機として宿主の免疫応答が破綻した状態であり、その病態は、T細胞及びマクロファージ(Mφ)が過剰に活性化される事により、Th1 サイトカインである interferon- γ (IFN- γ), interleukin(IL)-2や、tumor necrosis factor- α (TNF- α), 他、サイトカインが過剰産生される事に起因し、本患者で見られる様々な臨床症状は、これらのサイトカインにより惹起されると考えられている。このことから、HLH は、高サイトカイン血症を示す代表的な疾患として、様々なサイトカインの測定が行われてきた。我々は、本疾患の病態をより理解する目的で、病勢と相関すると報告されている IFN- γ 、それぞれ、Th1, Th2細胞への分化を促進すると考えられている、IL-12, IL-4, Th1細胞、Mφを抑制すると考えられている IL-10を、患児の血清を用いて経時的に調べた。

【方法】対象は 8 カ月から 10 歳の 11 例の HLH で、いずれも他の疾患の合併は認めず、うち 8 例は disseminated intravascular coagulopathy(DIC) を伴い、重症例と考えられた。11 例中 3 例は反復性で、4 例は病気のコントロールが不良の為、死亡した。全例、ステロイド、cyclosporine Aなどの免疫抑制剤の投与が行われていた。血清中の IFN- γ , IL-12, IL-4, IL-10を測定し、検体は、測定まで-20度で保存した。IFN- γ は immunoradiometric assay、他は、sandwich enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) により測定した。IL-12は rat MoAb, 20C2, R7926 polyclonal antibody を用いて P70を測定し、IL-10アッセイにはヒト特異的 ELISA kit を用いた。

【結果】IFN- γ は初発時もしくは再発時の血清で 11 例中 9 例で上昇が見られ、平均ピーク値は 79.2 ± 112.0 U/mL (0.8-340.0U/mL) で、いずれも速やかに正常値となった。IL-12は全例で上昇しており、ピーク値は、経過中 30.0 ± 5.0 pg/mL (5.0-212.0 pg/mL) で、ピークの時期は、IFN- γ より遅延する傾向がみられた。IL-10も全例で上昇しており、ピーク値は $2,698 \pm 3,708.0$ pg/ml (10.0-14,800.0 pg/mL) で、9 例は急性期に最も高値で、病気の改善とともに正常化した。IL-10と IFN- γ の間には相関が見られたが、IL-10の正常化は IFN- γ よりもより緩徐であった。IL-4は全経過を通じて上昇は見られなかった。サイトカインの値と患児の予後との間には相関はみられなかったが、DIC の見られなかった 3 例中 2 例では、IFN- γ の上昇はみられなかった。

【総括】 HLHでは、コントロール不良なT細胞の活性化により、IL-2, IFN- γ などのTh1サイトカインが過剰産生され、ひいては単球/Mφが活性化し、IL-10, TNF- α 、他、種々の炎症性サイトカインが産生されるものと考えられている。これらのサイトカインは内皮細胞の procoagulant を誘導し、DICの誘因になると考えられ、IFN- γ 上昇例ではDICを合併するものと思われる。

今回測定したサイトカインの内、Th1細胞への分化を促進するIL-12は、全例で上昇していたが、IFN- γ よりもピークの時期が遅れており、IFN- γ により刺激された単球/Mφから産生されると考えられた。また、Th2細胞への分化を促進するIL-4に関しては、経過を通じて同定されなかったことから、IL-12の上昇とあわせて、HLHではTh1細胞から産生されるサイトカインが優位となっていると考えられた。

一方、IL-4と同じくTh2細胞からも産生されるIL-10は、IL-4の上昇が見られなかったことから、主にTh1細胞及びMφから産生されるものと考えられた。IL-10は、全例で上昇しており、Th1細胞、単球/Mφによる過剰なサイトカインの産生を抑制し、病初期に上昇するIFN- γ 、IL-10を速やかに正常化させるものと思われる。このことは、Th1細胞、Mφの活性化が病気の主症状に深くかかわっている本疾患で、これらを抑制するような機構も同時に働いていることを示唆するものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

大杉夕子氏は、本論文において、Hemophagocytic Lymphohistiocytosis(HLH)における、サイトカインの産生を、Th1, Th2サイトカインのバランスという観点から、これらのサイトカインと、それらを制御するサイトカインを含め測定し、検討を行った。本疾患は、良性疾患でありながら、過剰なサイトカイン産生にともなう種々の症状により、激症型の多くは致死的である事が知られているが、病因は未だに十分解明されていない。多数の症例で詳細なサイトカインの解析と予後とに検討を加えた氏の研究は、重篤な合併症により、致死的な例が見られる本疾患の病態の解明に貢献すると考えられる。

よって本研究は、HLHの今後の治療にも大きく寄与するものであり将来に博士（医学）の学位授与に値するものである。