



Title	CD30 Expression and IL-4 and IFN- $\gamma$ Production of Intrathyroidal Lymphocytes in Graves' Disease
Author(s)	奥村, 素司
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41608">https://hdl.handle.net/11094/41608</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">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	おく 村 素 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 5 0 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成11年3月25日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系専攻
学 位 論 文 名	CD30 Expression and IL-4 and IFN- $\gamma$ Production of Intrathyroidal Lymphocytes in Graves' Disease (バセドウ病甲状腺内リンパ球のCD30表出およびIL-4・IFN- $\gamma$ 産生)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 網野 信行  (副査) 教 授 宮坂 昌之    教 授 荻原 俊男

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

免疫反応において重要な役割を果たしている helper T (Th) 細胞はサイトカインの産生様式および担う免疫反応により、2種類のセブセットに分けられる。Th 1 は IL-2, IFN- $\gamma$  などが関与する細胞性免疫, Th 2 は IL-4, IL-5, IL-10などが関与する液性免疫を担っている。自己免疫性甲状腺疾患において病態から推測すると組織破壊のみられる橋本病では主に Th 1 が, 自己抗体による過剰刺激が原因のバセドウ病では主に Th 2 が甲状腺内で働いているものと推定される。

CD30はTNF Receptor Superfamilyに属する膜貫通性糖蛋白質でTh 2細胞の大部分, Th 0細胞の一部分に発現する一方でTh 1細胞の多くでは発現していない。またCD30を介したシグナルはTh 2細胞の発育を促進するとされている。さらに可溶性CD30はCD30の細胞外ドメインで, Th 2細胞を刺激すると培養上清中で増加することがわかっている。

我々は, これまでにバセドウ病患者末梢血において, おもにTh 2より分泌される可溶性CD30およびIL-5が健常者に比べ高値を示し, 末梢血レベルで免疫バランスの異常があることを報告した。

本研究ではバセドウ病患者甲状腺内リンパ球のCD30表出, Th 1 サイトカイン (IFN- $\gamma$ ), Th 2 サイトカイン (IL-4) の産生について検討し, 甲状腺内における免疫バランスの異常を解明することを目的とした。

#### 【方法ならびに成績】

バセドウ病患者15例の末梢血リンパ球, 甲状腺内リンパ球およびコントロールとして健常人末梢血リンパ球17例を用いた。各リンパ球にPMA, Ionomycin, Monensinを加え4時間培養した後, 細胞固定およびSaponin処理を行い, FITC標識抗IFN- $\gamma$ 抗体とPE標識抗IL-4抗体で染色した各リンパ球をフローサイトメーターにより分析した。さらにIFN- $\gamma$ およびIL-4陽性細胞をType 0細胞, IFN- $\gamma$ のみ陽性細胞をType 1細胞, IL-4のみ陽性細胞をType 2細胞に分類し解析した。またCD30表出は未刺激のリンパ球の状態で分析した。

末梢血間の比較ではバセドウ病患者および健常人においてCD30陽性細胞, IFN- $\gamma$ 陽性細胞, IL-4陽性細胞, Type 0, Type 1およびType 2細胞ともに明らかな相違を認めなかった。

バセドウ病患者の甲状腺組織と末梢血の比較では甲状腺内のCD30陽性細胞の割合は末梢血に比べ著明な高値を示

した ( $5.1 \pm 2.8\%$  vs.  $0.4 \pm 0.3\%$ ,  $P < 0.0001$ )。同様に甲状腺内の IFN- $\gamma$  陽性細胞および IL-4 陽性細胞の割合は末梢血に比べ高値を示した (IFN- $\gamma$  :  $14.8 \pm 5.5\%$  vs.  $9.6 \pm 2.5\%$ ,  $P < 0.01$  ; IL-4 :  $2.4 \pm 0.5\%$  vs.  $1.5 \pm 0.4\%$ ,  $P < 0.0001$ )。さらに Type 0, Type 1 および Type 2 細胞に関しても同様に甲状腺内陽性細胞が末梢血に比べそれぞれ高値を示した (Type 0 :  $1.0 \pm 0.4\%$  vs.  $0.4 \pm 0.1\%$ ,  $P < 0.001$  ; Type 1 :  $14.0 \pm 5.6\%$  vs.  $9.0 \pm 2.4\%$ ,  $P < 0.01$  ; Type 2 :  $1.4 \pm 0.5\%$  vs.  $1.1 \pm 0.3\%$ ,  $P < 0.05$ )。

バセドウ病甲状腺内における Th1 / Th2 免疫バランスの異常を明らかにするために甲状腺内リンパ球と末梢血リンパ球の両群で IL-4 陽性細胞 / IFN- $\gamma$  陽性細胞および Type 2 細胞 / Type 1 細胞を比較し、甲状腺内で免疫バランスの変動がないかを確認したが、両群で明らかな相違は認めなかった。

#### 【総括】

以上の結果より、バセドウ病甲状腺内において明らかな Th1 / Th2 免疫バランスの異常は認めなかったものの、甲状腺内において CD30 陽性細胞, IFN- $\gamma$  陽性細胞, IL-4 陽性細胞ともに末梢血に比べ有意に増加していることが明らかになった。また、著明な CD30 陽性細胞の増加はバセドウ病の病態に重要な役割を果たしていることが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

自己免疫性甲状腺疾患のうちバセドウ病は TSH 受容体抗体による過剰刺激により甲状腺機能亢進症が発生する。従って主に Th2 細胞が甲状腺内で働いていると推測されている。本研究者はこれまで自己免疫性甲状腺疾患において末梢血のサイトカインの解析を行い、バセドウ病で Th2 の優位性を示唆してきた。

本研究は、さらに甲状腺局所における Th1 / Th2 バランスの異常を解明する目的で、Th2 細胞に主に発現している CD30 の表出を甲状腺内リンパ球を用いて検索した。さらに Th1 サイトカイン (IFN- $\gamma$ ) および Th2 サイトカイン (IL-4) の産生をフローサイトメーターにより単細胞レベルで解析した。その結果、甲状腺内では末梢血に比べ CD30 陽性細胞の著明な増加を認めた。また IFN- $\gamma$ , IL-4 陽性細胞ともに甲状腺内で増加していたが両者の比は末梢血と有意差はみられず、明らかな Th2 優位性は認めなかった。

本研究はバセドウ病甲状腺局所において CD30 陽性リンパ球の重要性と Th2 細胞のみならず Th1 細胞もその病態に少なからず関与していることを示唆したものであり、学位の授与に値するものと考えられる。