



Title	High Fas ligand expression on lymphocytes in lesions of ulcerative colitis.
Author(s)	上山, 晴美
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43026">https://hdl.handle.net/11094/43026</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	上 山 晴 美
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 9 6 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 11 年 9 月 30 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	High Fas ligand expression on lymphocytes in lesions of ulcerative colitis (潰瘍性大腸炎病変部リンパ球における Fas ligand の発現増強)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松澤 佑次 (副査) 教 授 金倉 讓 教 授 長田 重一

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

潰瘍性大腸炎 (UC) の病態において、炎症の発生と持続に自己免疫機序が関与し、その粘膜細胞障害にはT細胞が関わっていると考えられている。病変が大腸粘膜に限局することから、従来より大腸上皮細胞を標的組織とした細胞障害機序が推察されてきたが、未だ詳細は明らかでない。Fas ligand (FasL) は、T細胞のエフェクターのひとつで、Fas 発現細胞に apoptosis を誘導する。一方正常大腸上皮細胞は、びまん性に Fas を発現していることが知られている。

本研究は潰瘍性大腸炎 (UC) 病変部における Fas および FasL の発現を解析し、病変部に浸潤するリンパ球が Fas/FasL システムを介しての UC の上皮細胞障害に関与しているか否かを明らかにすることを目的とする。

#### 【方法】

UC 活動期16例非活動期17例、クローン病活動期8例、および健常対照として大腸ポリープの背景粘膜9例を対象に、大腸内視鏡下で採取した生検材料から RNA を抽出し、マウスの cell line である CTLL-2 から抽出した RNA を内標に用いた competitive RT-PCR 法にて FasL mRNA を定量した。組織における発現量は、28S rRNA 量で補正して比較検討した。

次に、ヒト FasL cDNA から Digoxigenin-labeled antisense RNA probe を作製し、*in situ* hybridization 法 (ISH) により FasL mRNA 発現細胞を検討した。

病変部における Fas の発現は、マウス抗ヒト Fas モノクローナル抗体を用いて免疫組織化学的に検討した。

さらに、切除標本から lamina propria lymphocytes (LPL) を単離してフローサイトメトリーにて病変部粘膜内 T リンパ球における FasL の発現を検討した。

#### 【結果】

FasL mRNA は健常対照群に比較して活動期 UC 症例で著明に増強していた。Crohn 症症例では、アフタや縦走潰瘍などの活動性の病変を認めた病変部から検体を採取したが、非活動期 UC 症例同様、有意な増強を認めなかった。次

に活動期 UC 症例を病型で比較すると、FasL mRNA は全結腸型および左半結腸型で強い発現を認めた。一方、直腸炎型症例はすべてびらんを伴う強い炎症を認める病変部で検討したが、いずれも FasL mRNA は増強していなかった。

さらに ISH による検討の結果、FasL mRNA のシグナルは Crohn 病病変部や正常大腸ではほとんど認めなかつたが、UC では病変部粘膜に浸潤する単核炎症細胞に発現していた。従って、RT-PCR による検討で認められた活動期 UC における FasL の発現増強は、病変部に浸潤する単核炎症細胞によると考えられた。

そこで、病変部において FasL mRNA を発現している細胞の phenotype を検討した結果、FasL<sup>+</sup>LPL の 95%以上が CD3 陽性であり FasL mRNA を発現しているのは T 細胞であると考えられた。CD3<sup>+</sup>FasL<sup>+</sup>LPL は活動期 UC のみで増加しており、Crohn 病や正常大腸ではほとんど見られなかった。

一方、Fas の receptor である Fas は、UC 病変部において正常大腸と同様に粘膜上皮細胞にびまん性に発現していた。

#### 【総括】

本研究では、左半結腸型および全結腸型の UC において、病変部に浸潤している T リンパ球が FasL を過剰に発現しており、また、UC 病変部の粘膜上皮細胞がびまん性に Fas を発現していることが明らかになった。この結果から、病変部 T リンパ球が Fas を発現している大腸上皮細胞にアポトーシスを誘導して広範な粘膜障害をひきおこしていることが示唆された。本研究の結果、UC では T 細胞により誘導されるアポトーシスが粘膜障害に重要であるが、一方、Crohn 病では重要ではないことが明らかとなり、この違いが二つの炎症性腸疾患の病態の違いを引き起こすと考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は潰瘍性大腸炎にみられる粘膜障害を免疫学的に、とくに Fas/Fas ligand システムに注目して検討を加えたものである。リンパ球における Fas ligand の発現は微量であるため、臨床症例での定量的検討は従来困難であったが、著者らは Fas ligand の微量測定系を確立し、潰瘍性大腸炎と Crohn 病の大腸粘膜における Fas ligand の発現を検討した。その結果、潰瘍性大腸炎病変部に浸潤している T リンパ球は、Crohn 病と異なって、Fas ligand を過剰に発現していることを明らかにした。この結果より、潰瘍性大腸炎においては、病変部の T リンパ球が Fas を発現している大腸上皮細胞にアポトーシスを誘導して粘膜に限局した病変を形成していると考えられた。ともに腸管の慢性炎症のおこる潰瘍性大腸炎と Crohn 病において、両者の病因の違いは今まで不明であったが、本研究によって Fas ligand の発現増強は潰瘍性大腸炎の病変部で特異的に認められる異常であることが明らかとなり、潰瘍性大腸炎と Crohn 病の病態の違いをひきおこしうる因子を明らかにしたことは、意義深いと思われる。

以上のことより、本研究は潰瘍性大腸炎の病態を解明するうえで重要な知見であり、学位に値すると認めるものである。