The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	バセドウ病の難治性規定サイトカインと増悪因子に関する研究
Author(s)	竹岡, 啓子
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45327
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

【12】

氏　　名	竹　岡　啓　子（たけおか　けいこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（保健学）
学　位　記　番　号	第　１８５６８　号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科保健学専攻
学　位　論　文　名	**バセドウ病の難治性規定サイトカインと増悪因子に関する研究**
論文審査委員	（主査） 教　授　岩谷　良則 （副査） 教　授　松浦　成昭　　教　授　三上　　洋

論文内容の要旨

【目　的】

バセドウ病は臓器特異的な自己免疫疾患で、自己抗体である抗 TSH 受容体抗体（TRAb）が、甲状腺細胞膜上の TSH レセプターに結合し、甲状腺を刺激して甲状腺機能亢進症を引き起こす疾患である。治療には、抗甲状腺剤を用いるが、治療により速やかに寛解する患者と長期間治療しても寛解しない患者がいる。最近、この両者の違いに関して、私達は、末梢血中の IgG3 産生細胞数が、バセドウ病難治群で増加していることを見つけた。Interleukin4（IL-4）および IL-10 が IgG3 サブクラス産生へのクラススイッチ因子であることより、IL-4 と IL-10 の両者またはどちらかがバセドウ病の難治性に関与している可能性がある。また、２型ヘルパーT リンパ球（Th2）優位の自己免疫疾患と考えられているバセドウ病が、Th2 優位疾患である季節性アレルギー性鼻炎により増悪する可能性がある。今回、この２つの可能性について調べた。

【方法および結果】

１．バセドウ病難治性と IL-4、IL-10 との関連

対象には、バセドウ病 83 症例（未治療甲状腺中毒症 28 例、難治 29 例、寛解 26 例）、橋本病 83 症例（破壊性甲状腺中毒症 6 例、要治療 51 例、治療不要 18 例、未治療甲状腺機能低下症 8 例）、健常者 53 例を用いた。本研究では、５年以上の抗甲状腺剤治療にもかかわらず TRAb が陰性化せず寛解導入できない症例を「難治」とし、抗甲状腺剤治療中止後２年以上 TRAb が陰性で甲状腺機能が正常である症例を「寛解」と定義した。血清 IL-10 および IL-4 は、酵素免疫法 OptEIA ELISA Set IL-10 および IL-4（BD Biosciences）で測定した。検体は測定時まで－20℃で保存し、一括測定した。

血清 IL-10 の最小検出濃度は 7.8 pg/mL で、血中濃度の検出率は、バセドウ病疾患群では、未治療甲状腺中毒症群 46.4%、難治群 51.7%、寛解群 23.1%、橋本病疾患群では、破壊性甲状腺中毒症 0%、要治療群 9.8%、治療不要群 11.1%、未治療機能低下症群 62.5%、健常者群では 26.4%であった。IL-10 の検出率は、バセドウ病の未治療甲状腺中毒症群および難治群で、寛解群、健常者群に比し高かった（$p<0.01$）。橋本病の要治療群では健常者群よりも低く（$p<0.05$）、未治療甲状腺機能低下症群は、治療不要群および破壊性甲状腺中毒症に比し高かった（$p<0.01$）。血清 IL-10 および IL-4 濃度を、バセドウ病難治群と寛解群で比較したところ、バセドウ病難治群の IL-10 濃度は、

寛解群よりも高かったが（p<0.016）、IL-4 濃度には有意差はなかった。この IL-10 濃度の結果は、私達が以前報告した IgG3 産生細胞数の結果と一致した。

以上より、IgG3 免疫グロブリンサブクラスのクラススイッチ因子である IL-4 と IL-10 のうち、IL-10 がバセドウ病の難治性に関与していること、しかし橋本病の重症度には無関係であることが判明した。一方、血清 IL-10 の検出率が、橋本病未治療甲状腺機能低下症群で最も高値を示したが、これは、甲状腺機能低下症により IL-10 の半減期が延長したため高値になった可能性が考えられる。自己免疫性甲状腺疾患において、IL-10 は細胞性免疫を抑制し体液性免疫を刺激する Th2 サイトカインとして作用するためバセドウ病難治群で高値を示し、IgG3 産生細胞数を増加させていると考えられた。

2．バセドウ病増悪因子としての季節性アレルギー鼻炎

対象は、軽快または軽快に近いバセドウ病女性患者 10 症例で、5 症例は季節性アレルギー鼻炎であるスギ花粉症を合併しており、5 症例は合併していない。研究期間は、1999 年 8 月から 2000 年 8 月にかけてスタートし、8 ケ月～18 ケ月間に亘って 2～4 ケ月ごとに検査し、甲状腺自己抗体産生に及ぼす影響を調べてバセドウ病が増悪するか否かを検討した。末梢血好酸球数、スギ特異的 IgE（蛍光酵素免疫法）、TRAb（高感度法 2 ステップ固相レセプター放射性免疫法）、抗サイログロブリン抗体（TgAb）および抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）（放射性免疫法）、抗ストレプトリジン抗体（抗 ASO 抗体）（免疫比濁法）、IL-5 および IL-13（酵素免疫法）を測定した。スギ花粉症合併患者は、全例 3 月初旬にアレルギー性鼻炎の症状を示し、その後末梢血好酸球数とスギ花粉特異的 IgE 抗体はアレルギー出現前に比較して有意な増加を示した。非合併症例では、末梢血好酸球数の有意な変動はなく、スギ花粉特異的 IgE 抗体は全例測定感度以下であった。TRAb はスギ花粉症合併患者 5 症例中 3 症例において上昇したが、非合併症例では有意な変動はなかった。TgAb、TPOAb はスギ花粉合併症例で著増したが、非合併症例では有意な変動はなかった。抗 ASO 抗体はスギ花粉合併症例および非合併症例とも有意な変動は認められなかった。IL-5、IL-13 は全例最小検出濃度、（3.0 pg/mL、32 pg/mL）以下であった。以上より、Th2 優位と考えられるバセドウ病患者において、花粉抗原刺激が Th2 優位疾患のアレルギー性鼻炎を惹起した結果、甲状腺自己抗体の産生が促進させることを明らかにした。

【総　括】

(1)バセドウ病の難治性規定サイトカイン候補であった IgG3 免疫グロブリンサブクラスのクラススイッチ因子（IL-4 および IL-10）のうち、IL-10 がバセドウ病の難治性と関連があることを明らかにした。

(2)季節性アレルギー性鼻炎であるスギ花粉症を合併したバセドウ病患者において、スギ花粉抗原刺激が Th2 優位疾患であるアレルギー性鼻炎を惹起した結果、TRAb などの甲状腺自己抗体産生を促進することを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本研究では、(1)バセドウ病の難治性規定サイトカインの候補である IgG3 免疫グロブリンサブクラスのクラススイッチ因子（IL-4 および IL-10）のうち、IL-10 がバセドウ病の難治性と関連があることを明らかにし、また(2)季節性アレルギー性鼻炎であるスギ花粉症を合併したバセドウ病患者において、スギ花粉抗原刺激が Th2 優位疾患であるアレルギー性鼻炎を惹起した結果、抗 TSH 受容体抗体などの甲状腺自己抗体産生が促進し、甲状腺機能亢進症を再発・増悪させることを明らかにした。以上の結果は、バセドウ病の予後を予測する検査法の開発やバセドウ病の再発・増悪の予防につながるものであり、本論文は、博士（保健学）の学位授与に値するものと考えられる。