

学位授与番号	甲第 1768 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 22 日
氏 名	Mayuka Horikawa
学位論文題目	Abnormal natural killer cell function in systemic sclerosis: altered cytokine production and defective killing activity (全身性強皮症におけるNK細胞の機能と活性化)
論文審査委員	主 査 教 授 向田 直史 副 査 教 授 中尾 眞二 須田 貴司

内容の要旨及び審査の結果の要旨

全身性強皮症 (systemic sclerosis, SSc) は皮膚と内臓諸臓器の線維化・硬化性病変によって特徴づけられる膠原病である。その病因は未だ不明であるが、抗核抗体が検出されることから自己免疫疾患の一つと考えられている。ナチュラル・キラー (NK) 細胞は癌細胞やウイルスに感染した細胞を直接障害するとともに、インターフェロン (IFN) γ をはじめとするサイトカインを産生することによって、免疫機能を制御することが知られている。さらに、NK 細胞の異常が自己免疫疾患の病態の成立に関与する可能性も報告されていることから、SSc 患者末梢血中の NK 細胞について検討した。

対象は、diffuse cutaneous SSc (dSSc) 15 例、limited cutaneous SSc (lSSc) 31 例からなる SSc 46 例と、健常人 20 例であった。採取した末梢血単核球分画を、フローサイトメトリーにて NK 細胞表面マーカーである CD56、CD16、活性化マーカーである CD62L、CD69、CD54、CD25、CD95 を用い二重染色により解析した。その結果、活性化マーカーである CD69 陽性のリンパ球中 NK 細胞の比率は健常人と比較して強皮症患者では有意に増加していた。活性化に伴い発現が低下することが知られている L-selectin を発現していない NK 細胞の比率も、健常人と比較して SSc 患者では有意に増加していた。SSc 患者からの NK 細胞においては、サイトカイン産生能と関係していることが報告されている CD16 の発現は、健常人と比較し有意に上昇していた。

末梢血単核球分画から磁気ビーズを用いて精製した NK 細胞をフォルボル・エステルおよびイオノマイシン存在下または非存在下にて培養し、24 時間後の上清中の IFN γ 、インターロイキン (IL) -5、IL-6、IL-10 を測定した。無刺激の NK 細胞による IFN γ および IL-5 の産生は dSSc 患者において有意に増加していた。IL-6 の産生量は無刺激の NK 細胞で有意差は認めず、刺激した NK 細胞では、健常人と比べて dSSc 患者で有意に増加していた。IL-10 の産生量にはいずれも有意差が認められなかった。健常人と比較して、SSc 患者の NK 細胞の細胞障害活性は有意に低下していた。以上より、全身性強皮症の NK 細胞の異常が、全身性強皮症の病因や病態と関連している可能性が示唆された。

本論文は、皮膚科学のみならず、自己免疫疾患すべてに通ずる細胞免疫学の新知見であり、学位に値するものと評価された。