

学位授与番号	医博乙第1518号		
学位授与年月日	平成12年3月1日		
氏名	高見昭良		
学位論文題目	High inducibility of heat shock protein 72 (hsp72) in peripheral blood mononuclear cells of aplastic anaemia patients : a reliable marker of immune-mediated aplastic anaemia responsible to cyclosporine therapy.		
論文審査委員	主査	教授	小泉晶一
	副査	教授	馬淵宏
		教授	小林健一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

再生不良性貧血に対してはT細胞に選択性の高い免疫抑制療法が有効であることから、造血を抑制しているのは主としてT細胞であろうと想像されている。また、再生不良性貧血患者ではT細胞上の活性化抗原や、インターロイキン-2、インターフェロン(IFN) γ などの産生が亢進していることから、再生不良性貧血患者のT細胞は何らかの抗原刺激によって活性化された状態にあると推測されている。

細胞に高温のようなストレスを与えると、熱ショック蛋白質(heat shock protein ; hsp)と呼ばれる一群の蛋白質の合成が誘導される。なかでも hsp72 は、活性化にともなってT細胞内に発現が誘導されることから、免疫機序が関与する再生不良性貧血患者のT細胞では発現が亢進している可能性がある。そこで、再生不良性貧血患者67例、特発性血小板減少性紫斑病患者3例、溶血性貧血患者2例、骨髄異形成症候群患者7例、ファンconi貧血患者2例、シクロスポリン使用中の骨髄移植(BMT)患者6例、赤芽球癆患者6例、健常者12名を対象として、末梢血単核細胞(PBMC)における hsp72の誘導性を検討した。42°C恒温槽で30分静置により細胞に熱ストレスを与えたのち、リンパ球分画における hsp72陽性細胞の割合をフローサイトメトリーを用いて測定した。得られた結果は以下の通りである。

1. hsp72陽性細胞の割合(mean±SD)は、再生不良性貧血患者で $37\pm 30\%$ であり、健常者($17\pm 11\%$)に比べて有意に高値であった。この hsp72 陽性細胞の大部分はCD3陽性であった。その他の疾患群では健常者群との差はみられなかった。
2. 未治療の再生不良性貧血患者のうち、検体の採取後にシクロスポリン療法を開始した28例について検討したところ、熱ストレス後の hsp72 陽性細胞の割合はシクロスポリン反応例で $62\pm 24\%$ 、シクロスポリン不応例では $19\pm 13\%$ となり、有意差がみられた。特にPBMCの50%以上に hsp72が誘導された患者は、全例がシクロスポリン療法に反応して改善した。
3. PBMCをT細胞と非T細胞に分離し免疫プロットを行ったところ、シクロスポリン依存性の再生不良性貧血患者では、T細胞と非T細胞の両分画で hsp72 の発現量が健常者に比べて増加していた。特にT細胞分画において健常者との差が顕著であった。

以上の結果から、T細胞内の hsp72 誘導性亢進が、再生不良性貧血の発症に関連した抗原刺激によってもたらされた可能性が示唆された。

以上、本研究は、再生不良性貧血患者のPBMC内における hsp72の発現亢進が、シクロスポリンのような免疫抑制剤に対する高反応性の指標になることを明らかにしたものであり、再生不良性貧血領域の病因・病態の解明に貢献する価値ある労作と評価された。