

氏名	山本 恵子
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第 501 号
学位授与の日付	平成25年10月 9 日
学位論文題名	Relative Levels of the Inflammatory Cytokine TNF $\alpha$ and the Soluble CD40 Ligand Profile in Serum Correlate with the Thyrotoxic Activity of Graves' Disease 「バセドウ病の活動性に関連した炎症性サイトカインTNF $\alpha$ と可溶性CD40リガンド(sCD40L)プロファイルの検討」 Thyroid 22(5): 516–521. 2012. 5
論文審査委員	主査 教授 伊藤 光 泰 副査 教授 恵美 宣彦 教授 太田 明

#### 論文内容の要旨

##### 【緒言】

自己免疫性甲状腺疾患とされるバセドウ病(Graves' Disease : GD)では刺激型の抗TSH受容体抗体anti-thyrotropin receptor antibodies (TRAb)を始め、甲状腺ペルオキシダーゼ(thyroid peroxidase : TPO)などの甲状腺特異抗原に対する自己抗体がみられ、甲状腺内にはT・B細胞などの単核球浸潤が認められることから、B細胞の活性化が生じていると考えられている。その免疫応答の補助因子としてCD40とそのリガンドCD40Lを介したシグナル伝達が、T細胞依存性B細胞活性化において重要な役割を果たしている。sCD40Lは活性化T細胞や血小板から分泌されるが、GDではCD40とIL-4を介した刺激によりTh2への偏りがみられる。また、様々な炎症性サイトカインが甲状腺機能亢進症のGDにおいて増加している。今回、GDの活動性と血中のsCD40Lや炎症性サイトカインについて検討し、臨床的な指標としての役割や、緩解の予知の可能性について検討した。

##### 【対象および方法】

GDの活動性により、甲状腺中毒症のactive GD(GD-A)49名、抗甲状腺剤使用にもかかわらず難治性のintractable GD(GD-IT)30名、抗甲状腺剤使用により機能正常状態にあるinactive GD(GD-IA)35名、1年以上内服を中止できている緩解群remission GD(GD-R)29名、橋本病(Hashimoto's thyroiditis : HT)49名、健常成人(control : CON)37名を対象とした。文書により同意を得て採血した血清中のsCD40L、IL-18、tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF  $\alpha$ )、sTNF  $\alpha$  receptors(sTNFR)1とsTNFR2を、酵素抗体法(EIA)により測定した。本研究は、藤田保健衛生大学疫学臨床研究倫理審査委員会の承認を得ている。

##### 【結果】

sCD40LはGD-A、GD-IT群においてHT群に比べ高値であった( $6466.0 \pm 671.4$  :  $6856.4 \pm 1933.2$  vs.  $3421.4 \pm 429.2$  pg/ml,  $p < 0.05$ )。同様に、Th1サイトカインであるインターフェロン(IFN)- $\gamma$ を誘導するIL-18もGD-A、GD-IT群において、他の群に比べ高値であった。sTNFR1、sTNFR2はGD-A群において、他の群に比べ有意に高値であった。TNF  $\alpha$ はGD-A、GD-IT群に比べ、GD-R群において高い傾向にあったが、有意ではなかった。GD-R群におけるsCD40LはGD-A、GD-IT群に比べ低い傾向にあった。また、TNF  $\alpha$ /sCD40L比はGD-R群においてGD-A、GD-IT群に比べ高値であった( $0.039 \pm 0.017$  vs.  $0.008 \pm 0.001$  :  $0.009 \pm 0.002$ ,  $p < 0.05$ )。sCD40Lがactive GDにおいて増加し、TNF  $\alpha$ /sCD40L比がGDの緩解の指標として有用であることを初めて報告した。

##### 【考察】

GDでは甲状腺中毒症の病態ばかりでなく、TRAbによる自己免疫反応が炎症性サイトカインプロファイルにも影響している可能性がある。病態の活動性によりGDにおけるサイトカインプロファイルが変化し、TNF  $\alpha$ /sCD40L比は、病態の活動性の改善と関連して増加した。以上より、sCD40Lの抑制やTNF  $\alpha$ の産生増加が偏っていたTh2からTh1へのシフトに関連し、GDの病態の改善、さらには緩解の維持に必要であることが示された。

#### 論文審査結果の要旨

自己免疫性甲状腺疾患のバセドウ病は甲状腺特異抗原に対する免疫応答により自己抗体がみられ、その免疫応答の補助因子として、CD40/CD40Lを介したシグナル伝達がT細胞依存性B細胞活性化において重要な役割を果たしている。バセドウ病ではCD40とIL-4を介した刺激によりTh2への偏りがみられ、様々な炎症性サイトカインの増加が甲状腺機能亢進症のバセドウ病で報告されている。本論文では、自己免疫性甲状腺疾患における血中炎症性サイトカインのプロファイルを測定し、バセドウ病の活動性の臨床的な指標、緩解予知の可能性について検討している。sCD40L、IL-18は活動性のあるバセドウ病において高値を示し、一方TNF  $\alpha$ /sCD40L比は緩解したバセドウ病群において活動性の群に比較して高値となることを示した。Th2への偏りと関連するsCD40Lが甲状腺機能亢進症のバセドウ病において増加し、TNF  $\alpha$ /sCD40L比は病態の改善と関連して増加した。よって、TNF  $\alpha$ /sCD40L比がバセドウ病の病態の改善、緩解の指標として有用である可能性が示された。バセドウ病は内服を中止しても数年後に再発がみられることもあり、新たな緩解のマーカーとしてTNF  $\alpha$ /sCD40L比を示したことは臨床的にも重要であると評価された。今後、前向きで長期的な検討が行われることが期待される。以上より、本論文は学位論文として十分評価できるものと判断した。