

氏名（本籍）	伊上裕子（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	乙第 938 号
学位授与日付	平成 7 年 1 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Common variable immunodeficiency における B 細胞および T 細胞の機能異常に関する研究 1. Abnormal responses of common variable immunodeficiency patients' B cells to <i>Staphylococcus aureus</i> Cowan I and interleukin-2 2. Interleukin-2 and interferon-gamma production by peripheral blood lymphocytes of patients with common variable immunodeficiency
審査委員	（主査）教授 折居 忠 夫 （副査）教授 高 見 剛 教授 安 田 圭 吾

### 論文内容の要旨

Common variable immunodeficiency (CVID) は分類不可能な原発性免疫不全症の総称でありその病態も複雑多岐にわたる。本疾患の主病像である無ないし低ガンマグロブリン血症は、主に B 細胞の機能障害に起因すると考えられているが、近年 T 細胞より分泌される種々のサイトカインが低下しているという報告もある。そこで今回、本疾患の B 細胞機能を *Staphylococcus aureus* Cowan I (SAC) と recombinant interleukin-2 (rIL-2) を用いて検討し、さらに T 細胞機能を検討するため interleukin-2 (IL-2) および interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) の測定を行った。

#### 研究方法

1) 健康人および CVID 患児 8 例より末梢血単核球を分離し、さらに E ロゼット法、補体、モノクローナル抗体処理により B 細胞分画を得た。

2) B 細胞を SAC (0.001%) と rIL-2 (0.025, 0.25, 2.5U/ml) 存在下または非存在下にて培養し、<sup>3</sup>H-thymidine の取り込みによる DNA 合成を測定した。また免疫グロブリン分泌細胞はブラック法により検出した。

3) リンパ球表面マーカー、細胞表面免疫グロブリン、IL-2 receptor (IL-2R) の検索には蛍光抗体法を用いた。

4) IL-2 assay は concanavalin A (ConA) を加えて 24 時間培養した後上清を得、CTLL 細胞を用いて行った。IFN- $\gamma$  は phytohemagglutinin (PHA) を加えて 24 時間培養した上清を用いて、radioimmunoassay により測定した。

#### 研究結果

1) CVID 患児において血清免疫グロブリン、細胞表面免疫グロブリンは低値を示したが、1 例は血清 IgM のみ正常で、細胞表面免疫グロブリンもやや高値を示した。

2) SACと rIL-2 で刺激し DNA 合成と免疫グロブリン (Ig) 産生を検討したところ以下の4群に大別された。(1) SAC および SAC+rIL-2 刺激で DNA 合成, Ig 産生とも認められなかったもの(4例), (2) SAC+rIL-2 刺激で DNA 合成は低いながら認められたが, Ig 産生は認められなかったもの (1例), (3) SAC+rIL-2 刺激で DNA 合成は低いながら認められ, Ig 産生もわずかながら認められたもの (2例), (4) SAC, SAC+rIL-2 刺激で DNA 合成は正常人 B 細胞と同様の反応を示したが, Ig 産生は IgM のみ認められたもの (1例)。

3) CD3+CD25+細胞 (IL-2R を発現している T 細胞) は全例で低下を認めなかった。CD19+CD25+細胞 (IL-2R を発現している B 細胞) は5例中2例では正常であったが, 3例では極めて低値を示した。

4) 今回調べ得た6症例では IL-2, IFN- $\gamma$  の産生は正常であった。

以上より, 今回検索した症例に関しては CVID における T 細胞機能は正常であると考えられた。また B 細胞機能においては (1) B 細胞の量的異常, (2) IL-2R 発現以前における B 細胞の分化の異常, (3) IL-2R 発現以降の膜あるいは細胞内伝達機構の異常, (4) IgM が正常に分泌されている症例では遺伝子学的に  $\mu$ 鎖から  $\gamma$ 鎖以降へのクラススイッチの異常, といった種々の異常が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

申請者 伊上裕子は, Common variable immunodeficiency における B 細胞および T 細胞の機能異常に関する研究を8症例について行い, 以下の結論を得た。1) 今回検索した8症例については T 細胞機能は正常であると考えられた。2) B 細胞機能については, B 細胞の量的異常, ならびに B 細胞の成熟段階での種々の異常が示唆された。この研究は小児科学ならびに臨床免疫学の進歩に少なからず寄与するところが大きいものと認める。

---

#### [主論文公表誌]

Common variable immunodeficiency における B 細胞および T 細胞の機能異常に関する研究

1. Abnormal responses of common variable immunodeficiency patients' B cells to *Staphylococcus aureus* Cowan I and interleukin-2

平成5年発行 Acta. Paediatr. 82 : 404~407

2. Interleukin-2 and interferon-gamma production by peripheral blood lymphocytes of patients with common variable immunodeficiency

平成6年5月発行 J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. 4 (3): 122~125