

## 研究会報告

## 第 82 回 東京医科大学・東京薬科大学 免疫アレルギー研究会

日 時：平成 21 年 12 月 18 日 (火)

午後 6:00~8:10

会 場：東京医科大学病院本館 6 階臨床講堂

当番世話人：東京薬科大学臨床薬理学教室

教授 平野 俊彦

東京医科大学皮膚科学教室

主任教授 坪井 良治

### 1. 重症筋無力症患者における T 細胞異常と治療応答性との関連

(東京薬大・薬・臨床薬理学)

松本 萌、田中千菜美、山田 奈緒

中島佳奈子、田中 祥子、平野 俊彦

(神経内科)

増田 眞之、井戸 信博、大塚 敬男

西田 昌史、伊藤 操、内海 裕也

【目的】 MG は筋 AChR に対し、自己抗体を産生する自己免疫疾患である。自己反応性 T 細胞の活性化には CD4 陽性 T 細胞が関与すると思われる。ナイーブ T 細胞はヘルパー T (Th) 細胞に分化する。MG は他の自己免疫疾患と同様に Th1 優位で発症すると考えられている。ナイーブ T 細胞は Th 細胞のほか、制御性 T 細胞 (Treg) や IL-17 産生 Th17 細胞に分化することが明らかとされている。しかしながらこれらの細胞集団と MG の発症あるいは病態形成との関連については不明な点が多い。本研究では自己反応性 T 細胞の活性化に関与すると思われる CD4 陽性 T 細胞の分化およびその機能異常を明らかとすることを目的とする。【対象および方法】 MG 患者末梢静脈血より得られた末梢血単核細胞 (PBMC) における CD4<sup>+</sup> T 細胞のうち、Th1、Th2 あるいは Th17 細胞の割合をフローサイトメトリー法によって細胞内サイトカインの産生量によって評価した。CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 細胞は、その抑制活性に関与するとされている Glucocorticoid-induced tumour- necrosis- factor- receptor-related protein (GITR) 発現量を測定した。Treg あるいは Th17 細胞に関しては、それぞれのマーカー遺伝子である Foxp3 あるいは RORγt mRNA 発現量をリアルタイム RT-PCR 法によって測

定した。健常者と比較を行うとともに、患者背景との関連について検討を行った。治療効果は、血漿抗 AChR 抗体価あるいは重症度の指標である QMG スコアの改善率によって評価した。【結果】 MG 患者 PBMC における Foxp3 mRNA 発現量は健常者に比べて低く ( $p < 0.01$ )、RORγt mRNA 発現量は有意な差はなかった。リンパ球における GITR<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 細胞の割合は Foxp3 mRNA 発現量と相関しており、健常者と比べて胸腺異常を伴う MG 患者で低いことが明らかとなった ( $p < 0.001$ )。GITR<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 細胞が多いほど QMG スコアが減少していた ( $p = 0.03$ )。一方、Th1/Th2 比は RORγt mRNA 発現量と負の相関を示した ( $p = 0.014$ ) が、Foxp3 mRNA 発現量との間に相関は認められなかった。また RORγt mRNA 発現は Th17 細胞と相関する傾向が認められ ( $p = 0.05$ )、Th 細胞における Th17 細胞の割合が高い患者ほど抗体価が減少していることが明らかとなった ( $p = 0.014$ )。【考察】 本研究の結果より、MG 患者 PBMC において CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 細胞の割合が多いほど治療効果が得られる可能性が示唆された。一方 Th17 細胞は、Th 細胞におけるサイトカイン産生に影響を及ぼすとともに、自己抗体の産生にも関与するものと考えられた。今後は免疫抑制薬物療法の影響とその治療効果との関連についても明らかとしていきたい。

### 2. 医薬品中のベータグルカンの測定とその意義について

(東京薬大・薬・免疫学)

大野 尚仁、三浦 典子、石橋 健一

安達 禎之

(東京薬大・薬・臨床薬理学)

太田 伸

1,3-β グルカン (BG) は真菌由来の PAMPs (pathogen associated molecular pattern) として知られ、深在性真菌症患者の血中に早期から検出されることから、高感度検出法が開発され、感染症の早期鑑別診断に汎用されている。BG は dectin-1 などの特異的な受容体を介して自然免疫系を活性化することから、真菌症の病態との関連からも興味もたれている。構造の類似した BG は海藻、植物、細菌からも見出されている。一方、BG の生物活性は古くから興味を持たれ、様々な免疫賦活活性を示すことが明らかにされており、特に癌に対する免疫応答を増強させることから医薬品としても用いられている。

グラム陰性細菌の外膜主要構成成分である内毒素 (LPS) は代表的な PAMPs であり敗血症ショックにおいて中心的な役割を果たす。古くから発熱性物質として知られ、医薬品、特に注射剤の品質を保証するために汚染検査は必須事項である。