

論文審査の要旨

報告番号	総研第 504 号	学位申請者	坂ノ上 正直
審査委員	主査	橋口 照人	学位
	副査	原 博満	副査
	副査	速見 浩士	副査
			博士 (医学)
			垣花 泰之
			上村 修司

Inhibition of inflammatory cytokines and induction of myeloid-derived suppressor cells by the effects of granulocyte and monocyte adsorption apheresis.

(顆粒球吸着療法による炎症性サイトカインの抑制と骨髄由来免疫抑制細胞の誘導)

顆粒球吸着療法 granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GMA) は酢酸セルロース (CA) ビーズを充填したカラムによる体外循環治療で、病因となる活性化した好中球と単球/マクロファージを選択的に除去する。GMA は潰瘍性大腸炎、クローン病、膿疱性乾癬の 3 疾患に対して保険適用が承認されている。関節症性乾癬、Behçet 病、成人ステイプル病、皮膚アレルギー性血管炎、Reiter 病などの活性化した顆粒球と単球/マクロファージが病勢に関与する疾患であり本療法の有効性が報告されている。GMA の奏功機序を明らかにするために本研究では GMA 前後での炎症性サイトカインと病勢を抑制する因子について検討した。申請者らは GMA の吸着担体である酢酸セルロースは血清中の補体を活性化し iC3b を吸着することを過去に明らかにしており (Kanekura et al, Ther Apher Dial. 2006)、一方、活性化 iC3b は骨髄由来免疫抑制細胞 myeloid-derived suppressor cells (MDSC) を分化誘導することが報告されている。本研究では GMA 前後の患者血清中の炎症性サイトカインレベルと炎症病態を抑制する因子としての血液中の MDSC 数を測定した。

本研究で以下の知見が明らかにされた。

好中球性皮膚疾患患者 38 人の血清で測定した 29 種類のサイトカインのうち IL-2R α (interleukin-2 receptor alpha) ($p=0.030$)、IL-8 (interleukin-8) ($p=0.018$)、MIF (macrophage migration inhibitory factor) ($p=0.0002$) が GMA により有意に低下した。GMA により好中球性皮膚疾患患者 8 人で末梢血中の MDSC が誘導された。特に monocytic MDSC 数が有意に上昇した ($p=0.030$)。In vitro のミニカラムを用いた実験により MDSC が誘導され、EDTA により補体 iC3b を不活化することによって MDSC の誘導は有意に抑制されることを確認した。

GMA 前後での血清中炎症性サイトカインにおいて IL-2R α 、IL-8、MIF の 3 つのサイトカインが有意に低下した。IL-2R α は myeloid lineage cell を活性化させ、IL-8 は好中球の遊走を促進し、MIF はマクロファージの遊走を制御し炎症巣へ動員させる作用があり、これらが有意に低下したことは GMA の抗炎症作用に合致する結果であった。GMA により患者血中の monocyte MDSC が有意に上昇した。MDSC は免疫抑制作用を有し、自己免疫疾患、自己炎症性疾患、感染症、癌など多くの病態との関連が知られている。したがって GMA は炎症細胞の除去のみでなく MDSC の分化誘導を介して、より積極的な病態の改善を促している可能性が示唆された。また MDSC の分化誘導は iC3b を介することが示された。GMA において iC3b は活性化した細胞の選択的吸着除去にも関与していることが報告されており GMA の作用機序において補体が重要であることを明らかにした。

以上のように GMA の臨床効果は、炎症性細胞の除去によるサイトカインの抑制と抗炎症性 MDSC の誘導という二つのメカニズムに基づくことを明らかにした。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。