

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	西村 貴文
論文審査担当者	主査 小池 健一 副査 池田 修一 ・ 本田 孝行
論文題目	Reduction in peripheral regulatory T cell population in childhood ocular type myasthenia gravis (小児眼筋型重症筋無力症における末梢血制御性 T 細胞の減少)
(論文の内容の要旨)	<p>〔はじめに〕重症筋無力症 (MG) は自己免疫疾患の 1 つで、ステロイドやタクロリムス (Tac) 等の免疫抑制・調整薬による治療が主体となるが、免疫学的病態については未だ不明な点が多い。近年の報告で、成人 MG の免疫学的異常として制御性 T 細胞 (以下 Treg) の関与が示されている。しかし、小児における報告はほとんどないため、本研究で末梢血液中の Treg 数と Th17 数を測定し、免疫学的特徴を明らかにすることを目的とした。またこれらが病勢の評価に有用であるかを検証した。</p> <p>〔対象と方法〕対象は 2009 年から 2013 年までの 4 年間に当科および協力施設における小児眼筋型 MG 患者 13 例 (男児 4 名、女児 9 名、平均年齢 <math>8.2 \pm 4.7</math> 歳)。年齢一致対照群として、18 例の免疫や炎症が関与していない発達遅滞やてんかん患者 (男児 10 名、女児 8 名、平均 <math>8.1 \pm 5.0</math> 歳) を用いた。Treg は、末梢血から単核細胞を分離し、CD4、CD25 抗体と反応させた後、細胞固定・細胞膜透過を行い、Foxp3 モノクローナル蛍光抗体を反応させ、フローサイトメトリーで測定した。Th17 は末梢血単核細胞を培養液中で PMA や ionomycin で 4 時間刺激し、細胞固定・細胞膜透過後に抗 CD4 抗体と抗 IL-17a 抗体と反応させ、フローサイトメトリーで測定した。Treg は単核細胞における CD4+細胞中の CD25+Foxp3+分画の比率により、Th17 については CD4+細胞中の IL-17A+の比率により測定した。</p> <p>〔結果〕対照群における Treg/CD4 (%) (Treg 値) の平均は <math>5.0 \pm 0.6\%</math> で、年齢による差は認められなかった。患者の病期毎 (活動期、寛解期) における Treg 値を対照群と比較したところ、症状に伴って変動した。即ち、活動時 Treg 値 (<math>3.3 \pm 1.3\%</math>) は明らかに対照群と比較し有意に低値であったが、(<math>p=0.04</math>)、寛解期は有意に増加した (<math>4.8 \pm 1.7\%</math>)。寛解期と対照群に差は認められなかった。〈症例提示〉1 例目は眼筋型 MG の 13 歳男児。初診時の Treg 値は <math>2.6\%</math> と低値であった。症状の改善とともに <math>5\%</math> 以上に増加した。1 回目の再発時の Treg 値は <math>1.1\%</math>、寛解期には <math>5.3\%</math> まで上昇した。2 回目の再発時は <math>2.0\%</math> と有意に低値で、タクロリムス併用による症状改善とともに再び増加した。2 例目は 2 歳 7 か月発症の眼筋型 MG の女児。Prednisolone (PSL) とウブレチドで 2 年以上の寛解が保たれていた。寛解中は対照群と同等の値で推移していたが、再発時 (6 歳時) における Treg 値は <math>1.8\%</math> と著しく低値となった。PSL の増量と症状改善とともに <math>6.4\%</math> に増加した。経時的に測定できた 6 例では、再発時は寛解時に比べ Treg 値は著しく低かった (<math>p=0.003</math>)。一方、Th17/CD4 (%) (Th17 値) は、活動期、寛解期、対照群との間で有意差を認めなかった。</p> <p>〔考察〕CD4 陽性 T 細胞から産生されるサイトカインやケモカインを介して B 細胞の抗体産生を促すことが、MG の主要な免疫学的病態と考えられている。成人無治療 MG 症例では末梢血中の Treg 数が減少し、免疫抑制療法で増加するという報告を受け、小児眼筋型 MG 症例において Foxp3 発現により評価した。その結果、成人と同様の結果が得られ、末梢血中の免疫寛容の低下が示唆された。また、経時的な測定により、Treg 値は症状に伴い変動することが判明した。特に、再発時の Treg 値が有意に低下することが明らかとなったことは、Treg が治療経過における病勢の指標となる可能性を示すものであった。今回の検討では Th17 値の上昇を認めず本疾患への関与は明らかではなかった。小児 MG 患者では、数の異常はないものの、Th1/Th2 バランスに異常をきたし、自己抗体の産生に影響を及ぼしていることが示唆されるため、今後も他の免疫パラメーターと合わせ、多数例での検討が必要と思われる。</p>