

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1270 号	氏 名	市 川 貴 規
論文審査担当者	主査 梅村 武司 副査 瀧 伸介・矢崎 正英・向井 知之		

### (論文審査の結果の要旨)

Interferon (IFN)- $\gamma$  は成人スチル病 (AOSD) の病態において、マクロファージの過剰な活性に寄与するキーサイトカインである。一方で、IFN- $\gamma$  を介した免疫応答や IFN- $\gamma$  産生細胞の動態と、AOSD の臨床的特徴や予後との関連性は未知である。本研究では、AOSD 患者における IFN- $\gamma$  の血清レベル、IFN- $\gamma$  産生細胞および関連サイトカインの動態を解析した。

当科で治療導入した急性期 AOSD 患者 (急性期群) 25 名を対象とし、臨床スコアが 0 点を達成した寛解患者 9 名 (寛解群) および健常者 (HC) 12 名と比較した。初期治療に抵抗性を示した患者は難治群と定義した。末梢血から末梢血単核細胞 (PBMCs) および血清を分離。細胞刺激後、表面抗原の蛍光色素標識抗体で染色。細胞膜透過処理を行い染色処置後、フローサイトメトリーで CD4、CD8 陽性細胞および NK 細胞の細胞内 IFN- $\gamma$  発現を測定した。また enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA 法) で、血清 IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-12、IL-15 および IL-18 の値を測定した。得られた結果は急性期群と HC で比較するとともに、寛解群では急性期の値と比較、臨床所見との相関関係を解析し、難治群と非難治群も比較した。

その結果、市川は次の結論を得た。

1. CD4+IFN- $\gamma$ +細胞の発現比率、細胞内 IFN- $\gamma$  発現は急性期群で HC に比して有意に高値。また、CD4 陽性細胞内 IFN- $\gamma$  発現、血清 IFN- $\gamma$  値がそれぞれ血清フェリチン値と有意な正の相関。
2. CD8+IFN- $\gamma$ +細胞の発現比率、細胞内 IFN- $\gamma$  発現は急性期群で HC に比して有意に高値。
3. NK 細胞の発現比率は急性期群で HC に比して有意に低値。IFN- $\gamma$  の細胞内発現は有意に高値。NK 細胞の発現比率は血清 IFN- $\gamma$  値と有意な逆相関。また、難治群は非難治群に比して NK 細胞割合が有意に低値。
4. 治療により CD4、CD8 陽性細胞および NK 細胞における IFN- $\gamma$  の発現は有意に低下し、NK 細胞の発現比率は有意に増加。
5. 血清 IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-12 および IL-18 の値は急性期群で HC に比して有意に高値。血清 IL-6、IL-12 および IL-18 の値は寛解後も HC との比較では有意に高値。

これらの結果より、血清 IFN- $\gamma$  値および CD4 陽性細胞内産生 IFN- $\gamma$  の増加、NK 細胞発現比率の低下は、AOSD の疾患活動性を反映すると考えられた。また、NK 細胞発現比率の低下は、治療抵抗性の経過を予測し得る可能性が示された。臨床的寛解後も血清 IL-6、IL-12 および IL-18 値の上昇は残存しており、疾患の再燃に寄与する因子となる可能性が示唆された。

主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。