

Title	Th1-Mediated Intestinal Inflammation in Crohn's Disease May Be Induced by Activation of Lamina Propria Lymphocytes Through Synergistic Stimulation of Interleukin-12 and Interleukin-18 Without T Cell Receptor Engagement.
Sub Title	クローン病におけるTh1を介する腸管炎症はT細胞受容体の会合を要せずにInterleukin-12とInterleukin-18の協調的な刺激による粘膜固有層リンパ球の活性化によって誘導される
Author	岡沢, 啓(Okazawa, Akira)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.1 (2004. 3) ,p.21-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040302-0021

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Th1-Mediated Intestinal Inflammation in Crohn's Disease May Be Induced by Activation of Lamina Propria Lymphocytes Through Synergistic Stimulation of Interleukin-12 and Interleukin-18 Without T Cell Receptor Engagement.

(クローン病におけるTh1を介する腸管炎症はT細胞受容体の会合を要せずにInterleukin-12とInterleukin-18の協調的な刺激による粘膜固有層リンパ球の活性化によって誘導される)

岡 沢 啓

内容の要旨

クローン病において腸管局所の免疫反応はTh1優位の傾向を示し、IL-12、IL-18の関与が報告されている。IL-12とIL-18は、CD4陽性T細胞のTh1細胞への分化誘導の際に協調作用を示すことが知られているが、ヒト腸管粘膜においては詳細な報告がなく、本研究ではクローン病の病態におけるIL-12とIL-18の協調作用につき検討した。

そこで本研究ではまず、クローン病15例、健常者6例の末梢血血清におけるIL-12とIL-18の濃度をELISAにて測定したところ、クローン病において両者ともに有意に高値を示し、かつ両者の濃度は有意な相関関係を認めた。次にクローン病29例、健常者17例より採取、単離した粘膜固有層リンパ球 (LPL) と、同時にクローン病16例、健常者13例より採取、単離した末梢血リンパ球 (PBL) を用い、細胞表面の受容体の発現をフローサイトメトリーにて解析したところ、クローン病LPLでIL-12R β 2の発現の増強を認めた。次に単離リンパ球をrIL-12 and/or rIL-18で刺激培養した上清のIFN- γ 濃度をELISAにて測定した結果、いずれの刺激でもクローン病LPLで有意に産生の増強を認めた。単離リンパ球を種々の濃度のrIL-12 and/or rIL-18の共存下に培養し増殖活性を測定したところ、クローン病LPLで用量依存的に増殖活性の増強を認めた。さらにrIL-12とrIL-18両者の共存下では、その協調作用により健常者LPLでも増殖活性の増強を認め、クローン病LPLではより有意な増強を認めた。同様の系で各々の培養液に中和抗体を添加したところ、健常者LPLでは抗IL-2抗体あるいは抗IL-2R α 抗体共存下で増殖活性の部分的な抑制を認め、クローン病LPLでも同様の結果を認めた。次に単離リンパ球をrIL-12 and/or rIL-18の共存下で培養し、細胞表面の受容体の発現をフローサイトメトリーで解析した。その結果、クローン病LPLにおいてrIL-12刺激下でIL-18R α の発現の増強を認めた。健常者LPLではいずれの刺激にもIL-2R α の発現の増強を認めたが、クローン病LPLで各々のIL-2R α の発現の増強はより著明であった。

以上、健常者LPLではIL-12とIL-18の協調作用によりT細胞受容体の刺激なしに増殖活性やIFN- γ 産生の誘導を認め、クローン病LPLでそれらが有意に増強されることを示した。クローン病LPLではIL-12R β 2の発現が増強しており、rIL-12投与によりIL-18R α の発現が増強することがIL-12とIL-18の協調作用と関連し、さらにその協調作用にはIL-2/IL-2Rの増殖シグナルが関与していると考えられた。IL-12とIL-18はクローン病において腸管粘膜リンパ球の増殖、IFN- γ の産生誘導に関し協調的に作用し、慢性炎症の形成に寄与していると考えられた。

論文審査の要旨

クローン病において腸管局所の免疫反応はTh1優位の傾向を示し、IL-12とIL-18は、CD4陽性T細胞のTh1細胞への分化誘導の際に協調作用を示すことが知られているが、ヒト腸管粘膜においては詳細な報告がない。本研究では、健常者、クローン病の粘膜固有層リンパ球 (LPL)、末梢血リンパ球 (PBL) を用いて、rIL-12、rIL-18で刺激、培養し、フローサイトメトリーにて細胞表面の受容体の発現、ELISAにて上清のIFN- γ の産生、リンパ球の増殖活性を解析し、腸管粘膜におけるIL-12とIL-18の協調作用を検討した。健常者LPLではIL-12とIL-18の協調作用によりT細胞受容体を介さずに増殖活性やIFN- γ 産生の誘導を認め、クローン病LPLでそれらが有意に増強された。クローン病LPLではIL-12R β 2の発現が増強しており、rIL-12投与によりIL-18R α の発現の増強を認めた。さらにその協調作用にはIL-2/IL-2Rの増殖シグナルの関与を認めた。IL-12とIL-18はクローン病の腸管粘膜においてリンパ球の増殖、IFN- γ の産生誘導に対し協調的に作用し、局所の免疫反応をTh1優位に誘導し、慢性炎症の形成、持続に寄与していることが示唆された。

審査ではLPLとPBLの組成につき、特にNK細胞などの混入につき質問された。それに対して、LPLに関してはフローサイトメトリーにおいてCD4/CD8の比率、CD3陽性細胞中の $\alpha\beta$ T細胞の比率を調べているが、マクロファージやNK細胞の混入はあると考えられ、特にIFN- γ の産生実験の結果に関してはNK細胞により修飾されている可能性があると回答された。次にクローン病以外の炎症性腸疾患における結果につき質問された。潰瘍性大腸炎については増殖活性やIFN- γ 産生能は健常者より若干高いもののクローン病に比し有意に低く、また、リンパ球の細胞表面の受容体の発現の結果に関してはクローン病に特異的であると回答された。また、同一個体における炎症部位と非炎症部位、手術検体と内視鏡biopsy検体、小腸検体と大腸検体、各々の差異につき質問された。クローン病の手術が術後再発や短腸症候群の点から狭窄形成術、小範囲切除が望ましいとされ、同一個体における炎症部位と非炎症部位の採取が困難であること、内視鏡biopsy検体は分離できるリンパ球が非常に少なく、すべての実験系で比較するのは難しいが、可能な範囲ではほぼ手術検体と同様の結果を認めたこと、小腸検体と大腸検体では特に差が認められなかったこと、以上が各々回答された。

以上、本研究はさらに検討すべき課題を残しているが、クローン病腸管粘膜におけるIL-12とIL-18の協調作用がTh1優位の慢性炎症に寄与していることを明らかにした点で消化器病学上、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 石井 裕正
外科学 北島 政樹 微生物学 石川 博通
微生物学 小安 重夫
学術確認担当者: 北島 政樹
審査委員長: 北島 政樹

試問日: 平成15年12月27日