

9. 回復期また寛解期におけるリウマチ・膠原病患者 の単球産生 IL-1 について

研究協力者 吉野 加津哉*
共同研究者 沖津 洋子*
柱 新太郎*
牛島 廣治*

インターロイキン (IL-1) は主としてマクロファージ (単球) が産生するサイトカイン (モノカイン) である。誘熱物質 (pyrogen) として、あるいは、組織破壊を惹起する炎症の誘発物質として作用し、さらに免疫回路の一過性の免疫賦活化因子として作用することが知られている。

リウマチ・膠原病での IL-1 活性は成人 RA や SLE の患者で検討され報告されている。RA の急性期や増悪期における単球の IL-1 産生は有意に増加しており、炎症を認める関節の滑液中の IL-1 活性も著しく高まっている²⁾。これに反して、SLE の急性期・増悪期では単球の IL-1 産生はむしろ低下していることが特徴とされている³⁾。このような疾患による IL-1 産生の差異は、それぞれの疾患の病態、殊に炎症発生機序の相違が考えられ興味深い。

そこで我々は、若年性関節リウマチ (JRA)、SLE、皮膚筋炎 (DM)、リウマチ熱患児について、病状の不活動期・寛解期 (または治癒した) に焦点をしばり、単球産生 IL-1 活性を検討したので報告した。

〔材料及び方法〕

対象:

帝京大学病院・小児科外来に通院中のリウマチ・膠原病患児15名である。その内訳は JRA が4例、SLE が4例、DM が4例、RF が3例であ

る。JRA・SLE・DM 患児は臨床症状上また検査上、不活動期 (寛解期) にあり、投薬はステロイド剤が5例で (プレドニン相当10mg/日以下)、サルチル酸製剤は JRA の2例で投与していた。RF の3例は軽快して数年経た症例であり完全に治癒したと判断できるもので、再発予防のためにペニシリンを投与されている。対照として、健康成人8名と急性熱性疾患 (急性呼吸器感染など) 患児21名である。

方法:

末梢血より Ficoll-Conray 比重遠沈法により単核細胞を得た。単球分離は単核細胞中のヒト血清アルブミン被覆プラスチック・プレートに付着する細胞を採集することによった。その後、 2×10^5 cell/ml (RPM I-1640+15% FCS 培養液に浮遊) の単球に刺激物質として LPS を添加して培養し、その培養上清を得て IL-1 活性の測定に用いた。以上の方法を基本として、単球分離のための付着時間と単球培養時間を替えた二つの条件下で IL-1 活性を調べた。即ち、単球分離のための付着時間を1時間とし、単球培養時間を18時間で産生される IL-1 を early phase production とし、overnight (約20時間) の付着時間で得た単球を、48時間培養で産生される IL-1 を late phase production と試みに名づけて検討することにした。ただし、単球分離の付着時間は1時間でも24時間でも差異はなく、単球の純度は90~95%であった。さらに、各々の phase について LPS 添加または無添加にて培養して比較検討した。

* 帝京大学医学部小児科学教室

IL-1 活性の測定法：

C3H/HeJ マウスの胸線細胞に単球培養上清を加えて3日間培養した後、3H-thymidine の取り込み率で調べた。

〔結 果〕

健康成人、急性熱性疾患患児、寛解期のリウマチ・膠原病患児における単球の IL-1 産生をまとめると図1に示すごとくである。健康成人では、early phase と late phase とともに LPS で単球を刺激した時にのみ IL-1 産生が増加した。急性熱性疾患患児では、両 phase とともに単球培養に際して LPS 無添加にも拘らず IL-1 産生は健康成人

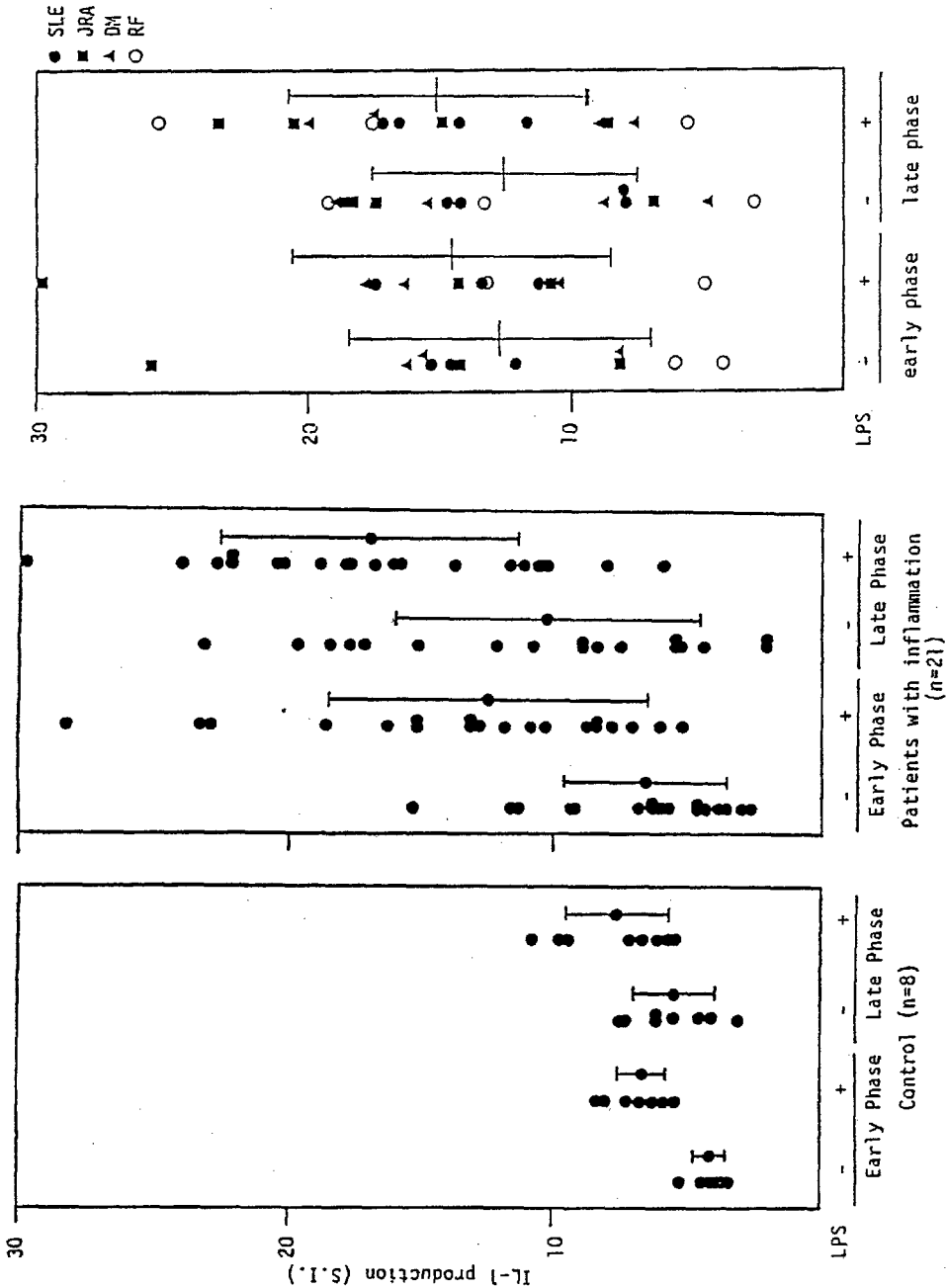


図1 健康成人、急性熱性疾患、リウマチ膠原病における単球の IL-1 産生

と比較して有意に高かった ($p < 0.05$)。さらに単球に LPS を添加して培養すると、IL-1 産生は両 phase とも一層顕著に増加した ($p < 0.01$)。リウマチ・膠原病患儿では、JRA, SLE, DM, RF 各疾患での IL-1 産生において特徴的な差異は認めることが出来なかった。

しかし、健常成人と比較すると early phase お

よび late phase ともに LPS 添加、無添加に拘らず IL-1 産生は著しく増加していた ($p < 0.001$)。殊に early phase で LPS 無添加での IL-1 産生は異常に高値であった。これは、急性熱性疾患群と比較しても有意に高値であった ($p < 0.01$)。その結果、early phase と late phase で LPS 刺激には無関係にほぼ同程度の IL-1 産生が認めら

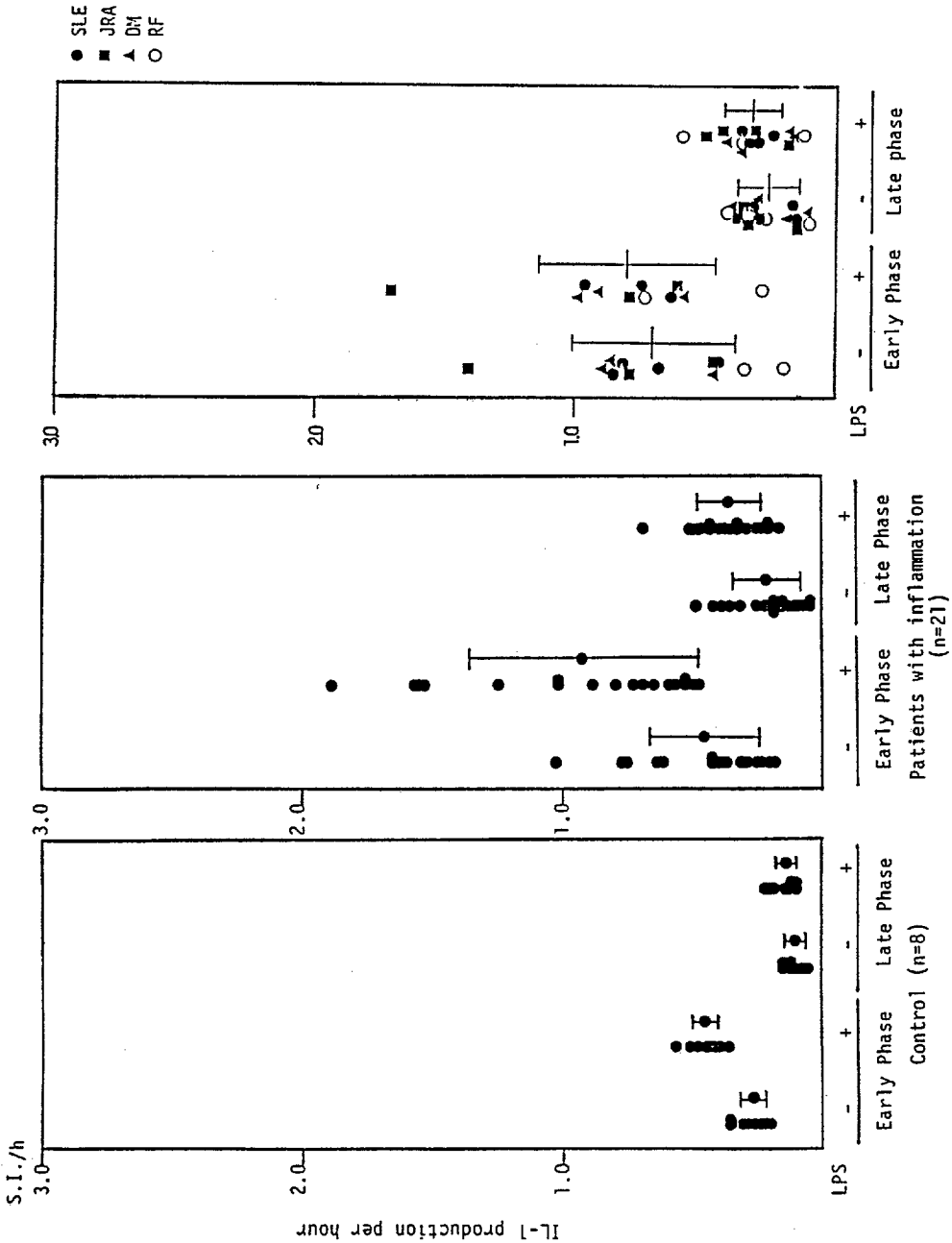


図2 健常成人、急性熱性疾患、リウマチ膠原病における単位時間あたりの単球 IL-1 産生

れた。単位時間当たりの IL-1 産生についてみると (図 2), リウマチ・膠原病では健常成人と比較するとふたつの phase とも LPS とは無関係に高値であった。early phase と late phase での単位時間当たりの IL-1 産生程度の差は明らかであり, early phase でより大量の単位時間当たりの IL-1 産生が認められた。

〔考 案〕

IL-1 はマクロファージ (単球) 産生の可溶化因子としてその機能が明らかにされて間もなく, リウマチ・膠原病をはじめその他の炎症性疾患における IL-1 の役割が注目されるようになった。冒頭で述べたごとく, IL-1 は炎症性化学物質の誘発因子であり, 炎症病像の形成に少なからず関係しているものと考えられる。われわれはいろいろな疾患における単球の IL-1 産生について検討している。その結果, 単球を dish 付着細胞として分離する際の incubation time や stimulant 添加での単球培養時間, また添加する stimulant の種類などにより, IL-1 産生は影響されることが明らかとなった。

さらに, in vivo で活性化された単球は stimulant 無添加での培養でも IL-1 を容易に産生できる可能性を明らかにしている。これらの問題点を加味して IL-1 を測定するために, 試みとして, 1 時間 dish 付着で得た単球を LPS 添加また無添加で 18 時間培養して培養上清中に産生される IL-1 を early phase production とし, over night (18—20 時間) dish 付着させて得た単球を 48 時間培養により産生される IL-1 を late phase production として検討を加えることにしている。

回復期・寛解期にあるリウマチ・膠原病患児の IL-1 産生は健常成人と比較して各々の phase の LPS 添加, 無添加にも拘らず増加していた。殊に early phase の LPS 無添加での IL-1 産生が顕著であった。そのため, early phase と late

phase 間で LPS による刺激とは無関係にほぼ同じ程度の IL-1 産生が認められた。さらに, 単位時間当たりの IL-1 産生を early phase と late phase とで比較すると early phase で有意に高値であり, early phase で IL-1 産生が亢進していることを示唆していた。しかし, 疾患別についての IL-1 産生の特徴や差異は見られなかった。

SLE の急性期では IL-1 産生の低下が見られるとする報告を散見する。症例が少なく, さらに検討を必要とするが, SLE の寛解期では IL-1 産生が増加することは興味深い所見である。

以上, まとめると, リウマチ・膠原病患児は回復期・寛解期でも単球の IL-1 産生は増加しており, 常に炎症の発現の可能性を示唆しているものと考えられる。さらに症例を増し, 急性期・増悪期との関係も検討したいと考える。

§ 文 献

- 1) Janossy, G., et al : Rheumatoid arthritis: a disease of T-lymphocyte/macrophage immunoregulation. *Lancet*, ii, 839, 1981.
- 2) Nouri. A. M. E., et al : Cytokines and the chronic inflammation of rheumatic disease. I. The presence of interleukin-1 in synovial fluids. *Clin. Exp. Immunol.*, 55 : 295, 1984.
- 3) Linker-Israeli, M., et al : Defective production of interleukin 1 and interleukin 2 in patients in systemic lupus erythematosus (SLE). *J. Immunol.*, 130 : 2651, 1983.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



インターロイキン(IL-1)は主としてマクロファージ(単球)が産生するサイトカイン(モノカイン)である。誘熱物質(byrogen)として、あるいは、組織破壊を惹起する炎症の誘発物質として作用し、さらに免疫回路の一過性の免疫賦活化因子として作用することが知られている。

リウマチ・膠原病での IL-1 活性は成人 RA や SLE の患者で検討され報告されている。RA の急性期や増悪期における単球の IL-1 産生は有意に増加しており 1), 炎症を認める関節の滑液中の IL-1 活性も著しく高まっている 2)。これに反して、SLE の急性期・増悪期では単球の IL-1 産生はむしろ低下していることが特徴とされている 3)。このような疾患による IL-1 産生の差異は、それぞれの疾患の病態、殊に炎症発生病序の相違が考えられ興味深い。

そこで我々は、若年性関節リウマチ(JRA), SLE, 皮膚筋炎(DM), リウマチ熱意児について、病状の不活動期・寛解期(または治癒した)に焦点をしぼり、単球産生 IL-1 活性を検討したので報告した。