

ラットのシクロスポリンA (CSA)
誘発自己免疫病 — 自己反応性
リンパ球クロンの解析 —
(分担研究：川崎病の病因および発症機序に関する)
免疫病理学的研究

吉木 敬,* 近藤 信夫,* 深沢雄一郎,* 伊藤 哲夫*

要約 WKAラットに sublethalな放射線照射後, シクロスポリンA (CSA)を短期間投与し, その後中止すると, 皮膚の紅斑, 脱毛, 真皮内のリンパ球浸潤, 表皮細胞の satellite cell necrosisを伴う急性GVH様病変が発生した。皮膚浸潤細胞の免疫組織化学的検索で浸潤リンパ球の主体はT細胞であり, 自己反応性T細胞がこれらの病変発生に働いている可能性がある。これら病変機序, 自己反応性クロンの特徴について解析を進めている。

見出し語 : CSA, GVHR, 自己反応性T細胞

研究方法 7~8週令のWKAラット雌を実験群A群:放射線照射後CSA30mg/kg/dを経口的に40日間投与し, 中止する。コントロールとしてB群:放射線照射のみ。C群:CSA投与のみの3群について検討した。放射線照射は750rad, 500rad, 400radの3群について検討した。それぞれ, 経時的に屠殺し, 病理組織学的検索, 及び免疫組織学的検索を行った。ラットリンパ球に対する単クローン抗体として, W3/25 (Th細胞), 0X8 (TK/S細胞), 0X4 (クラスII/Ia)及び3B3 (Lty-1相当), 10B5 (Lyt2.3相当), 9D3 (pan B細胞)を用いた。単クローン抗体は札幌医大病理上出博士より供与された。

結果 750rad照射群ラットは全例1~2週で死亡し, 400rad照射群では病変の発症をみない。500rad照射群ではA群でCSA中止後,

約5週で4/4に急性GVH様病変が発症した。すなわち, るいそう, 下痢があり, 下肢から下腹部にかけての脱毛, 足趾の腫脹, 発赤があり, 尾にかけて潰瘍形成もみられた。全身のリンパ節腫脹はみられない。組織学的にみると, 皮膚真皮表層に強いリンパ球浸潤がみられ, 潰瘍部では好中球浸潤, 血管増生が高度である。一部表皮, 真皮境界部に水疱状変性があり, 表皮細胞の巣状の壊死を認め, 急性のGVH様病変である(図1)。胸腺は萎縮性で, 特に髄質の萎縮, 上皮細胞の消失, ハッサル小体の減少がみられた(図2)。脾腫は認められず, 白脾腫の萎縮, 著明な髄外造血を認めた。骨髄は低形成であった。肝には髄外造血をみるが, 肝細胞, 門脈域に病変はみられず, 肺, 腎にも病変は認められない。リンパ節ではリンパ洞の拡張, リンパ濾胞の萎縮があり, 巣状の形質細胞増生が認められた。

単クローン抗体による皮膚病変の細胞同定ではB

* 市立札幌病院病理 (Dept. of pathol., Sapporo City General Hosp.)

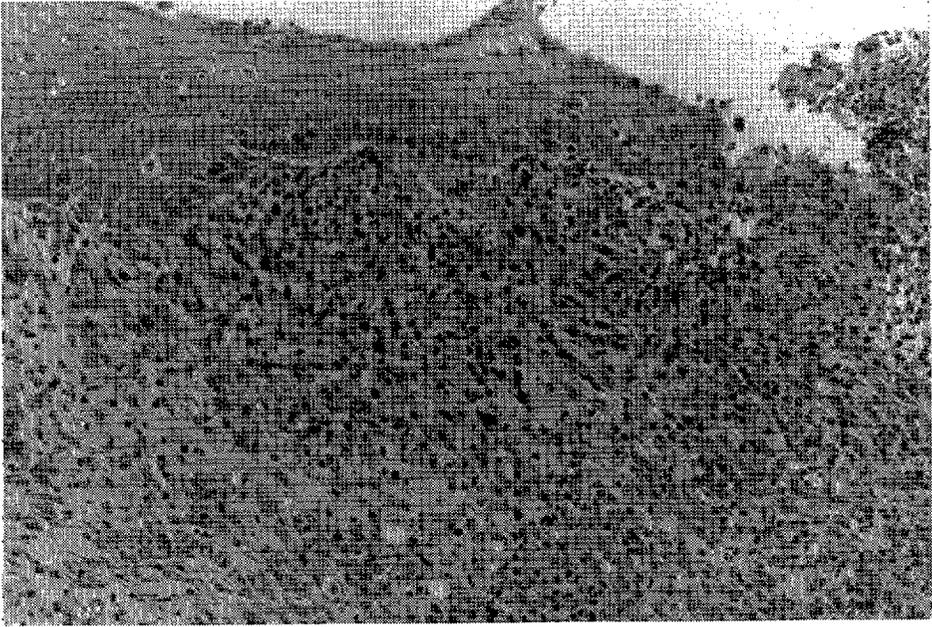


図1 皮膚病変，表皮の一部潰瘍形成と真皮の単核球浸潤



図2 胸腺，髄質の萎縮

細胞は殆んど認められず、W3/25 陽性の Th 細胞が主として浸潤しており、10B5 陽性の TK/C 細胞も混在していた。なお、血清学的には抗核抗体、高ガンマグロブリン血症は認められない。

考察 川崎病の病因は依然として不明であるが、或る種の自己反応性リンパ球が関与している可能性もある。シクロスポリン A (CSA) は免疫抑制剤として臓器移植における拒絶反応の抑制に用いられ、顕著な効果をもっている。しかし今回の実験で示した如く、ラットの系で sublethal な放射線照射後、CSA を投与し、その後中止すると急性 GVH 様病変が発生してくる。皮膚浸潤細胞は T 細胞が主体であり、自己反応性の T 細胞が

病変発生に働く一種の自己免疫病としての性格を有している。CSA の投与によって、胸腺、特に髄質の萎縮が起ることや、髄質の上皮細胞の Ia 抗原の発現が減少する事が見られており、胸腺内での T 細胞の認識分化機構の異常が自己反応性クローンの発生に関与している可能性があり、今後の検討課題と思われる。

文献

- 1) Glazier, A., et al.: J. Exp. Med., 158:1-8, 1986.
- 2) Sorokin, R., et al.: J. Exp. Med., 164:1615-1625, 1986.
- 3) Beschorner, W.E. et al.: Am. J. pathol., 136:487-496, 1987.

Abstract

Cyclosporin-induced Autoimmune Disease in Rats

- An animal model for the analysis of autoreactive T cells -

Takashi Yoshiki*, Nobuo Kondo*,

Yuichiro Fukasawa*, Tetsuo Itoh*

Cyclosporin A (CSA) is a potent immunosuppressive agent which can suppress allograft rejection and acute allogeneic graft-versus-host disease (GVHD). We describe here the histological and immunohisto-chemical findings of the rats with acute GVHD-like disease induced by sublethal irradiation and CSA treatment. Sublethally irradiated WKA rats were orally administered with CSA (30mg/kg/d) for 40 days. After 35 days, all the rats showed weight loss, hair loss, dermatitis and diarrhea. Histological and immunohistochemical study demonstrated diffuse infiltration of Th cells in the upper dermis and dermal-epidermal junction. Thymus, especially the medulla was atrophic with lymphocyte and epithelial cell depletion. These rats may be useful for the analysis of autoreactive T cells.



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



要約 WKAラットにsublethalな放射線照射後,シクロスポリンA(CSA)を短期間投与し,その後中止すると,皮膚の紅斑,脱毛,真皮内のリンパ球浸潤,表皮細胞の satellite cell necrosis を伴う急性GVH様病変が発生した。皮膚浸潤細胞の免疫組織化学的検索で浸潤リンパ球の主体はT細胞であり,自己反応性T細胞がこれらの病変発生に働いている可能性がある。これら病変機序,自己反応性クローンの特徴について解析を進めている。