

[課程-2]

審査の結果の要旨

日下部良臣

本研究は、肺胞へのサーファクタント貯留による進行性の呼吸不全と二次性の感染症リスクの増大を示す稀な呼吸器疾患である肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis) の診断方法として、GM-CSF による好中球表面の CD11b の上昇に着目したものである。健常者では GM-CSF 刺激により好中球表面の CD11b が上昇するが、抗 GM-CSF 中和抗体が存在する自己免疫性肺胞蛋白症患者では、CD11b が上昇しない。この現象を利用して、フローサイトメーターを用いた検査方法を標準化した。

1. 健常者では刺激する GM-CSF の濃度を上げると CD11b も上昇するが自己免疫性肺胞蛋白症ではこの反応が見られない。この 2 群の違いを最も鋭敏に検出できる濃度として、10ng/mL の濃度を設定した。
2. 採血時の抗凝固薬として、EDTA ではなくヘパリンを利用する必要があることを示し、また採血後の時間経過や温度変化が重要な影響を及ぼすために、室温静置下に迅速に検査する必要性を示した。
3. CD11b 上昇のメカニズムの一考察として、あらかじめ細胞内で形成されていた CD11b が GM-CSF 刺激により迅速に細胞表面に移行していることを示した。
4. 以上の標準化した工程による検査を CD11b-Stimulation index と定義すると、自己免疫性肺胞蛋白症と健常者のカットオフ値は 112 となり、これが感度、特異度ともに 100% であり非常に有用な検査となることを示した。

CD11b-Stimulation index は全血からの血球分画の精製の必要が無く、簡便で作業工程も短いためルーチンの臨床検査となり得るものである。さらにこれは自己免疫性肺胞蛋白症の診断のみならず、一部の自己免疫性疾患で GM-CSF 活性の抑制を試みられている臨床試験や、化学療法中にリコンビナントヒト GM-CSF 製剤を使用中で抗 GM-CSF 中和抗体を生じた患者において、その活性をモニターする上での応用性について臨床面でも基礎研究の面からも発展性があり、学位の授与に値するものであると考えられる。