

## 論 文 要 旨

博士課程 ①・乙	第422号	氏 名	宮内 俊一
[論文題名]			
Increased plasma lactoferrin levels in leukocytapheresis therapy in patients with rheumatoid arthritis			
関節リウマチ患者に対する白血球除去療法における血中ラクトフェリンの増加			
Rheumatology, in press			
[要 旨]			
<p>【目的】関節リウマチ (RA) 患者に対する白血球除去療法 (LCAP) の治療機序解明の一助として好中球顆粒内成分の放出に着目し検討を行った。【方法】RA 患者において、LCAP 回路内循環血中で増加する蛋白の解析を蛍光ディフレンシャル 2 次元電気泳動法 (2D-FDGE) /質量分析法を用いて行った。LCAP カラム通過後に増加していたラクトフェリン (LTF) について RA 患者 7 名の末梢血と LCAP 回路内循環血の濃度を ELISA 法を用いて定量した。さらに <i>in vitro</i> で再現できるか否かについて LCAP カラムに充填されているポリエステル不織布と RA 患者 14 名それぞれの末梢血を試験管内で接触させ、LTF 濃度および好中球の形態学的変化を光学顕微鏡、透過型電子顕微鏡、蛍光抗体法により検討した。【結果】2D-FDGE にて LCAP カラム通過前に比べてカラム通過後の循環血で増加した蛋白について解析したところ LTF が同定された。ELISA 法にて LCAP カラム通過の前後での濃度を測定したところ 216.0 ng/ml から 1712.9 ng/ml へ上昇していた (<math>p=0.02</math>)。また LCAP 開始時と終了時の患者末梢血中の LTF 濃度は 102.1 ng/ml から 954.6 ng/ml へ上昇していた (<math>p=0.02</math>)。さらに試験管内で RA 患者末梢血とポリエステル不織布とを接触させたところ、白血球数は非接触群 5,775/<math>\mu</math>l に対し接触群 400/<math>\mu</math>l と減少し不織布への接着が確認された (<math>p&lt;0.01</math>)。LTF 濃度は非接触群 128.4 ng/ml に対し接触群 1178.0 ng/ml と上昇を示した (<math>p&lt;0.01</math>)。形態学的検討では、ポリエステル不織布に接触した好中球の細胞質には顕著な空胞形成が見られ、透過型電子顕微鏡での観察では好中球細胞質の顆粒成分が消失し細胞質内での空胞形成が顕著に見られた。また蛍光抗体法により不織布と接触した好中球の細胞質から LTF が消失しているのが確認された。これらの結果から LCAP カラム内では不織布との接触により好中球が脱顆粒を起こし、LTF が血中に放出されたことが推測された。【結論】LTF は、鉄のキレート作用による殺菌効果に加えて、過剰な免疫反応の抑制やサイトカイン産生の阻害などが報告されている。上記の結果から、LCAP を用いた RA 治療において患者血中の LTF 濃度が上昇することが RA の病勢を抑制し治療効果発現に寄与している可能性が考えられた。</p>			

備考 論文要旨は 1,000 字程度にまとめるものとする。