

氏名	知念良教 ちねんよしのり
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第539号
学位授与の日付	昭和54年11月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	リンパ球芽球化反応におよぼす indomethacin

論文調査委員 (主査) 教授 花岡正男 教授 濱島義博 教授 井村裕夫

論文内容の要旨

研究目的：PHA の刺激によるリンパ球芽球化反応は多くの因子の制御を受けているが、その一つに Prostaglandin (以下 PG と略す) を産生する adherent cell がある。Indomethacin は PG の産生を阻止して芽球化反応を増大させる。この系に関して、第1編においては健康人単核球を用いて基礎的実験を行なった結果を示した。第2編においては RA 患者における adherent cell の活動性を評価した。

研究方法：健康人および RA 患者末梢血より単核球を分離し、PBS で洗浄後 AB 血清加 MEM に浮遊させ、マイクロカルチャープレートに滴下し、これに PHA と indomethacin を添加し、3日間炭酸ガス培養器で培養後、 $0.5\mu\text{Ci}$ の ^3H -thymidine を滴下しさらに24時間培養してリンパ球へのアイソトープのとり込みを測定した。Indomethacin を加えたときと加えない対照のアイソトープのとり込みの差異は、adherent cell による芽球化反応の抑制と考えられる。

第1編においては indomethacin 濃度、indomethacin を添加する時期、PHA 濃度、リンパ球の培養期間等の芽球化反応および indomethacin 添加によるその変動について検討した。

第2編においては RA 患者をステロイド非投与群と投与群に分け、前者をさらに低反応群、中等度反応群、高反応群に分類し、各群における芽球化反応および indomethacin 添加による芽球化反応の変動を検討した。

研究結果：単核球の洗浄は MEM よりも PBS で行なう方が好結果が得られた。エタノールで溶解させた indomethacin の希釈は PBS で行なうよりも MEM を用いる方が好結果が得られた。Indomethacin は 10^{-2} から $10^1\mu\text{g/ml}$ の濃度で芽球化反応を増大させた。この増大は indomethacin を培養開始から48時間以内に添加するときみられ、72時間においてはむしろ抑制が観察された。PHA が $20\mu\text{g/ml}$ のとき芽球化反応および indomethacin 添加による芽球化反応の増大も共に最大であった。培養期間が4日間のとき芽球化反応および indomethacin 添加による芽球化反応の増大も共に最大であった。

RA 患者においては健康人に比し、芽球化反応が有意に低下していた。ステロイド非投与群特に低反応群、中等度反応群においては indomethacin の添加による芽球化反応の増大は著明であった。ステロイド

投与群においてはこれとは逆に indomethacin の添加によりむしろ芽球化反応が低下することが認められた。

結論 : Indomethacin の添加はリンパ球芽球化反応を増大させるが、このためには indomethacin の濃度が 10^{-2} ~ 10^1 $\mu\text{g/ml}$ の範囲であること、PHA の刺激から48時間以内に添加されることが必要である。しかし 10^2 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高濃度、PHA で刺激してから72時間後の添加、そして PHA の濃度が低いときには indomethacin の添加はむしろ芽球化反応の低下をもたらした。

ステロイド非投与 RA 患者における PHA 刺激による芽球化反応の低下は少なくとも部分的には PG を産生する adherent cell の抑制によるものであることが示唆された。これは indomethacin の添加により芽球化反応が大巾に増大するからである。

ステロイド投与 RA 患者における芽球化反応の低下は adherent cell による抑制以外の要素を考慮しなくてはならない。これは indomethacin の添加により芽球化反応の増大ではなく逆に低下をもたらすからである。

論文審査の結果の要旨

リンパ球芽球化反応におよぼす indomethacin の影響には増強と抑制がある。増強は adherent cell からの prostaglandin 分泌を阻止することにより、その程度は adherent cell の活動性を示すと考えられる。

慢性関節リウマチ患者の芽球化反応は低下していたが、indomethacin の添加により健康人より大きい増強がみられた。従ってこの疾患では adherent cell の活動性が高いことが示唆された。しかしステロイドの投与を受けている患者においては indomethacin を添加しても反応の増強はみられなかった。

以上の研究はリンパ球芽球化反応におよぼす prostaglandin および indomethacin の作用の解明に貢献し、慢性関節リウマチ患者における芽球化反応の低下の理解に寄与するところが多い。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。