

【 81 】

氏名	大 熊 稔 おお くま みのる
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 303 号
学位授与の日付	昭 和 42 年 5 月 23 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	Studies on Experimental Immune Thrombocytopenia (実験的免疫栓球減少症に関する研究)

論文調査委員 (主査) 教授 脇坂行一 教授 高安正夫 教授 深瀬政市

論 文 内 容 の 要 旨

近年免疫血液学の進歩に伴い、栓球減少性紫斑病特に特発性栓球減少性紫斑病 (ITP) 患者に於て抗栓球抗体が証明されその栓球減少に免疫学的機序 (特に自己免疫) の関与が重視されるに至った。然し本抗体産生機序は尚不明の点が多いため、実験的に動物に於て免疫栓球減少症を作成しその解明に資せんとした。

第一篇に於ては、ヒト栓球より前川氏 Erythron-Allergy に準じて抽出した磷脂質 (P) にウシ血清 (S) を加えたもの (P+S) (第1群), P のみ (第2群) 及び S のみ (第3群) をそれぞれ抗原としてウサギを感作後その抗原を用いて惹起注射を行ない末梢血液及び骨髓に於ける血球の変動を観察した。その結果第1群に於てのみ著明な特異的栓球減少を認め骨髓巨核球の減少及び質的变化 (成熟型の減少, 幼若型の比較的増加, 退行型の増加及び栓球形成障碍) を認めたが第2群では著変なく第3群ではアナフィラキシーによる一過性の白血球及び栓球減少のみ認めた。そこで第二篇に於て抗原分析を in vivo で行ない次の結果を得た。即ち P のみでの感作は不能であるが, (P+S) で感作後惹起注射の直前に P 又は S のみ注射すれば, (P+S) による惹起注射後の栓球減少が阻止されることなどから, (P+S) は複合抗原 (complex antigen) で P は hapten の性格を有し抗原の決定分子群では S はその担体 (Schlepper) となっていることを明らかにし得た。ヒト, ウシ及びブタの栓球磷脂質は種族特異性を示さず細胞特異性を有した。抗原の蛋白質部分は卵白アルブミン (OA) でも栓球減少を惹起できたが, この際感作に用いた抗原の蛋白部分もこれと homologous なることを要した。またウシ大動脈内皮の磷脂質では前記の (P+S) による栓球減少を阻止できず血管内皮と栓球の両磷脂質間に共通な決定分子群は証明できなかった。第三篇では (P+OA) 感作ウサギの抗血清につき補体結合反応 (CF) を行ない, その抗体には, (P) と反応するものと (OA) と反応するものが存し, 更に (P) には種族特異性のない事を明らかにした。(P+S) 感作ウサギでは, 抗体は γ -グロブリンで栓球に結合しており, 一部の例では血清中にも存することを栓球抗グロブリン消費試験で明らかにした。かかる感作ウサギ栓球から得た誘出液で被働感作されたウサギ

は更に (P+S) を静注されてのみ著明な栓球減少を認めたことから、この抗体は栓球と反応し更に (P+S) が加わって初めてこれを障碍すると考えられた。以上の実験をモデルとして主として hapten 関与の立場から抗原の考察を行ない ITP に於ける自己抗体産生機序に言及した。

第四篇及び第五篇では薬物アレルギーによる栓球減少症の発生機序を明らかにするため臨床的に最も報告の多い quinidine sulfate を用いてウサギを感作し免疫学的検討を加えた。quinidine のみの静注では感作に成功しなかったが、quinidine の溶液中に孵置後 quinidine の溶液で洗滌された自己栓球を用いて感作すると一部の例で quinidine 溶液のみの静注で栓球減少が惹起できた (in vivo test 陽性)。このウサギ血清による被働感作可能で、栓球凝集反応及び CF は血清、薬物及び栓球の三者存在下にのみ陽性であった。又抗グロブリン試験及び同消費試験も薬物を加えて抗体と反応させた栓球を用いてのみ陽性で、抗体は γ -グロブリンであった。免疫反応に関与する薬物の態度を検討し更にその特異性を追求するため quinidine 及びその誘導體 (dihydroquinidine, cinchonine) とこれらの光学異性体 (quinine, dihydroquinine, cinchonidine) を用いて in vivo test 及び CF を行なうと右旋体でのみ陽性であった。臨床上本症は投薬を受けた患者中極めて稀にのみ出現するが本実験でも感作ウサギの一部に於てのみ in vivo test 陽性で、これは、quinidine で修飾された自己栓球の抗原性が微弱なためと考えられた。

第六篇に於ては抗ヒト栓球モルモット血清をウサギに静注して、抗ウサギ栓球モルモット血清を用いた場合と同様の栓球減少症を作成し得た。この事からヒトとウサギの栓球間に共通抗原性の存することが推定された。更に上記モルモット抗血清とヒト、ウサギ、ブタ及びウシ栓球との CF 及び吸収実験からヒト栓球には種族特異抗原と共に種族間共通抗原の存することを明らかにし、この事実から栓球減少症の患者血清をウサギに静注して栓球数の経時的変動を検する「ウサギ栓球減少効果」(Miescher) が抗ヒト栓球抗体の検索に供し得ることを確認した。

以上栓球磷脂質、quinidine 及び抗ヒト栓球抗体を用いて実験的免疫栓球減少症を作成し、抗原及び抗体に対する検討を行ない、ヒトに於ける免疫栓球減少症の発生機序に考察を加えた。

論文審査の結果の要旨

免疫栓球減少症における栓球抗体の産生機序については、なお不明の点が多い。著者は動物に実験的免疫栓球減少症を作成し、抗原および抗体の分析を行なった。まずヒト栓球磷脂質 (P) とウシ血清 (S) で感作したウサギにおいて (P+S) の再注射により著明な特異的栓球減少のおこることを認め、(P+S) は複合抗原が P は hapten の性格を有すること、またヒト、ウシ、ブタの栓球 P は種族特異性はないが細胞特異性があること、(P+S) 感作ウサギでは抗体は γ -グロブリンで栓球に結合しており、一部の例では血清中にも存することを明らかにした。さらにウサギにおいて quinidine と孵置した自己栓球で感作すると、一部の例で quinidine の再注射により著明な栓球減少がおこることを認め、この場合には quinidine は hapten として作用し、栓球と quinidine の複合体に対して抗体が産生されること、またこの反応において quinidine およびその誘導體との間にはその立体構造に関して特異性のあることを証明した。さらに抗栓球血清を用いて、ヒト、ウサギ、ブタ、ウシの栓球間には種族特異抗原とともに、種族間共通抗原の存在することを明らかにした。

以上本論文は免疫栓球減少症の発生机序について有意義な知見を提供するものであり、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。