

氏名 杉之下俊彦
すぎのしたとしひこ
 学位の種類 医学博士
 学位記番号 論医博第755号
 学位授与の日付 昭和53年11月24日
 学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当
 学位論文題目 ヒト血清中の免疫抑制作用物質に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 大島駿作 教授 河合忠一 教授 桂 義元

論文内容の要旨

近年、免疫調節作用に関して、immunoregulatory cellsのみならず、humoral immunoregulatory factorsの存在とその作用についても注目されるようになり、各種疾患において臨床免疫学的立場から研究が進められようとしている。呼吸器疾患領域についてみると、血清 in vitro のリンパ球の PHA 反応抑制作用についての若干の報告のみであり、また、抑制因子の本態、産生機序、作用機序及び病的状態との関連性の詳細については全く解明されていない状況である。著者は呼吸器疾患の中で免疫学的に注目される疾患である肺癌、サルコイドーシス及び肺結核症例を中心に病態生理解明への糸口を得ることを目標に、これら疾患血清の免疫抑制作用について in vivo の方法を用いて、即ち、in vitro の方法では培地中の添加血清中の各種の作用物質が含まれることと in vitro での免疫抑制作用がそのまま in vivo の生体レベルで再現されるか否かの疑問から、マウスの脾臓中の anti-SRBC IgM・Plaque forming cell (PFC) 産生反応を指標に、抑制作用の有無及び作用因子の本態について疾患差を中心に検討を加えた。

I ヒト呼吸器疾患血清の PFC 産生抑制作用

- 1) 健常人血清は、70歳以上の高齢者血清を除くと、抑制効果を示さなかった。
- 2) 肺癌血清 19例中19例、サルコイドーシス血清 活動期症例 20例中18例及び治癒期症例 6例中4例、肺結核血清 活動期症例 13例中13例及び治癒期症例 8例中2例に有意の PFC 産生抑制効果が認められか。
- 3) 慢性ペリリウム症血清 5例中5例、硅肺症血清 3例中2例、アレルギー性肺炎血清 2例中2例、肺化膿症、急性細気管支炎及び肺野浸潤影を認めた気管支拡張症血清 各1例中1例に有意の抑制効果を認めた。一方、肺野浸潤影のない気管支拡張症 3例及び気管支炎血清 3例はすべて抑制効果を示さなかった。

以上の成績から、各種呼吸器疾患患者血清中に PFC suppressive factor (PFC s·f) が存在し、何らかの肺実質病変・リンパ節病変の存在がこの因子の出現に関連していることが明らかにされた。

次に、肺癌、サルコイドーシス及び肺結核血清の PFC s·f の比較検討を行なった。

II PFC s·f の性状に関する検討

- 1) いずれの疾患血清中の PFC s·f も、熱安定 (56°C 30分)、非透析性であった。
- 2) 免疫抑制活性の局在はサルコイドーシス及び肺結核血清は $\frac{1}{2}$ 飽和硫酸分画の上清のみに認められ、肺癌血清のみは上清と沈渣 (主として γ -globulin 分画) とともに認めた。この成績は PFC s·f は各疾患に共通した単一物質でなく heterogeneous な因子から成ることを示すものである。

III PFC s·f の作用機序に関する検討

1) いずれの疾患血清も、胸腺・脾臓細胞に直接の cytotoxic 作用なく、Carbon Clearance に有意の変動を与えず、LPS 刺激後の抗 SRBC・PFC 産生を非特異的に抑制しなかった。また、抗原投与前及び同時に投与した場合のみ抑制作用がみられた。この成績は PFC 産生抑制が T cell レベルで免疫反応の induction 期に発揮されることを示唆しか。更に、SRBC 抗原量の多い場合、より明らかな抑制作用がみられたことは、PFC s·f により活性化された suppressor cell を介して PFC 産生抑制効果の機序を推定せしめるものであった。

2) 肺癌血清の PFC s·f は血清投与後 5 日間以上でも有効な long-acting であったのに対し、サルコイドーシス及び肺結核血清のは 2~3 日の short-acting であった。

肺癌、サルコイドーシス及び肺結核血清中の PFC s·f は物質レベルでは heterogeneous あるが、作用機序レベルではいずれも suppression 機構の enhancement を通じて作用している可能性が共通して示された。

論文審査の結果の要旨

呼吸器疾患の中で免疫学的に注目される疾患である肺癌、サルコイドーシス及び肺結核症例を中心に病態生理解明への糸口を得ることを目標に、in vivo でマウスの脾臓中の抗 SRBC・Ig M・Plaque forming cell (PFC) 産生反応を指標に、抑制因子の有無及びその本態について疾患差を中心に検討した。

1) PFC 抑制因子は、70才以上の高齢者を除くと、健常人血清には認められなかったが、各種呼吸器疾患患者血清中には認められ、何らかの肺実質及びリンパ節病変の存在がこの因子の出現に関連している。

2) 上記 3 疾患血清中の抑制因子は、物質レベルでは各疾患に共通しか単一物質ではなく heterogeneous な因子から成ることが示された。

3) 作用機序レベルでは、各疾患に共通して、cytotoxic 作用ではなく、T cell レベルで免疫反応の induction 期に、抑制因子による Suppression 機構の enhancement を通じて PFC 産生抑制効果を発揮する可能性が示された。

以上の研究は呼吸器疾患の免疫学的病態の解明に貢献するのみならず、診断的意義をも有するものであり医学への寄与は誠に大きい。

したがって、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。