

氏名	堀内徹郎 ほりうちてつお
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第544号
学位授与の日付	昭和55年1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	全身性自己免疫性疾患におけるリンパ球の機能に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 濱島義博 教授 花岡正男 教授 井村裕夫

論文内容の要旨

全身性自己免疫疾患の病因はいまだ解明されていないが、リンパ球の機能変化による細胞性免疫の異常が関与していると考えられる。著者は、外来性の障害因子に対する細胞のDNA修復能とリンパ球機能との関係を明らかにするため、まずリンパ球の紫外線(UV)照射後のDNA修復能を、全身性紅斑性狼瘡(以下SLE)及び関連自己免疫性疾患やリンパ性腫瘍疾患で検討した。患者及び正常人末梢血より採集したリンパ球をhydroxyurea 10^{-2} Molをふくむ培養液に 1×10^6 /mlの細胞濃度に浮遊し、液層1mmに調節したペトリ皿中で直上50cmの距離より 100erg/mm^2 のUVを照射した。照射直後 ^3H -thymidine $10 \mu\text{Ci/ml}$ を添加し、4時間後に収穫してリンパ球の放射活性の増加を測定した。その結果、末梢血リンパ球について、DNA修復量を ^3H 放射活性であらわすと、男子は $532.3 \pm 165.3 \text{cpm}$ 、女子は $581.1 \pm 121.9 \text{cpm}$ であった。検索した各種疾患のうち、SLE患者リンパ球では11例の平均 $323.5 \pm 213.6 \text{cpm}$ と有意の低下を認め、慢性関節リウマチ患者リンパ球は正常例から低下例まで一定の傾向を示さず、他の自己免疫性疾患患者リンパ球は正常範囲内の値を示した。一方、T-cell typeとB-cell typeの慢性リンパ性白血病(CLL)患者リンパ球ではいずれも著明な低下を認めた。収穫したリンパ球のオートラジオグラフによる検討では、SLE患者リンパ球は正常人リンパ球にくらべ、一様なgrain数の低下が認められたが、DNA修復能の欠失した特定のリンパ球群は見出せなかった。またSLE患者血清には正常人リンパ球のDNA修復に対する阻害効果は示さなかった。以上よりSLE患者リンパ球にはDNA修復能の低下が存在し、疾患の発症、病態との深い関係をもつと考えられた。次に最近、SLEの発症要因として、末梢血リンパ球中のsuppressor cellの低下を示唆する報告があるので、UV照射とConA刺激培養後のSLE患者リンパ球について、mitogen反応と同種抗原認識反応(MLC)に対するsuppressor cell activityを検討した。まず、末梢血リンパ球に $0 \sim 400 \text{erg/mm}^2$ のUVを照射し、UV照射線量と、mitogen反応、MLC反応との用量反応関係を検討したところ、PHA反応は正常人、SLE患者リンパ球共に照射UV線量に応じて低下した。ConA反応は正常人リンパ球では低線量のUV($10 \sim 25 \text{erg/mm}^2$)照射後に有意の上昇を示したが、SLEリンパ球ではこの上昇反応が軽度または欠失しており、一部の症

例ではかえって著明に低下した。MLC 反応は一部正常人リンパ球で低線量 UV 照射後有意に上昇したが、SLE 患者リンパ球ではかかる上昇反応を認めなかった。また UV 10 erg/mm² 照射 2 日培養リンパ球の ConA 反応を検討したところ、UV 非照射培養の対照リンパ球の反応にくらべ正常人リンパ球では亢進し、多くの SLE 患者リンパ球では低下した。次に ConA 刺激培養により誘導される suppressor cell を用いて、SLE 患者リンパ球の mitogen 反応に対する suppressor cell activity を検討したところ、SLE 患者リンパ球は正常人にくらべ有意の低下を示した。以上の成績は、PHA 反応細胞と ConA 反応細胞が一部異なる subset に属すること、低線量 UV 照射により ConA 反応に対する suppressor cell が失活すること、また、SLE リンパ球ではこの suppressor cell が減少ないし機能低下していることを示している。また正常人リンパ球は低線量 UV 照射と 2 日間培養により ConA 反応に対する suppressor cell が失活する結果を得たが、SLE リンパ球にはこの suppressor cell が減少しているのみならず、UV 照射は低線量でも反応細胞自身に障害を与えると考えられる成績を得た。以上により、SLE リンパ球は UV 照射に対して感受性が高く、また mitogen 反応に対する ConA 誘導性 suppressor cell が著減していると結論された。

論文審査の結果の要旨

全身性自己免疫疾患の病因を解明するため、まず末梢血リンパ球の紫外線 (UV) 照射後の DNA 修復能を全身性紅斑性狼瘡 (SLE) 及び関連自己免疫疾患やリンパ性腫瘍で検討した。UV 照射後の ³H-thymidine のとり込みによる検討で、男子と女子には差はなく、SLE 患者リンパ球で有意の低下を認めた。慢性関節リウマチ患者リンパ球は正常例から低下例まであり、一定の傾向を示さず、他の自己免疫疾患患者リンパ球は正常範囲内の値を示した。又 T-cell 及び B cell type の慢性リンパ性白血病患者リンパ球はいずれも著明な低下を認めた。オートラジオグラフによる検討では、SLE 患者リンパ球は正常人リンパ球にくらべような grain の低下が認められ、DNA 修復能の欠失した特定のリンパ球群は見出さなかった。又 SLE 患者血清には正常人リンパ球の DNA 修復に対する阻害効果は認めなかった。次に SLE 患者リンパ球の mitogen 反応に対する suppressor cell activity の検討で、SLE 患者リンパ球は UV 照射に対して感受性が高い、ConA 誘導性 suppressor cell が著減していた。

以上の研究は全身性自己免疫疾患の病態の解明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。