

氏名	松山雅子 まつやままさこ
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第858号
学位授与の日付	昭和55年11月25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	Action of interferon on cell membrane of mouse lymphocytes. Inhibition of ligand-induced redistribution of surface receptors. (マウスリンパ球細胞膜に対するインターフェロンの作用, リガンドレセプターの再配分阻害)
論文調査委員	(主査) 教授 日沼頼夫 教授 花岡正男 教授 伊藤洋平

論文内容の要旨

インターフェロン (Interferon, If) は、ウイルス感染に対応する宿主の防制機構の一つであり、免疫系を介する防御と異なり、広範囲のウイルスに有効に働く事が知られている。最近 If がウイルスに対する作用以外に、多岐にわたる細胞ないし生体への作用—細胞増殖抑制、マクロファージの作用増強、細胞膜抗原の増加、液性および細胞性免疫への作用等—を有することが知られ、If の本来の役割を知る事が非常に重要な課題になってきている。

本研究は、If の抗ウイルス、抗細胞作用に共通の機構を知り、If の生体における意義を解明する事を目的として、細胞膜抗原のキャップ (Cap) 形成を指標に、If の細胞への初期作用を研究した。

蛍光色素 (Fluorescein isothiocyanate, FITC) で標識したマウスリンパ球の膜抗原やレクチンレセプターは、細胞膜の流動モザイクモデルが示す様に、細胞を37℃に保温する事により、膜脂質層の中で再配分されて、標識部分が細胞の一方の極にかたより、半月状の Cap を形成する。C3H/He 又は dd-y マウスの脾臓、リンパ節又は胸腺細胞の抗リンパ球血清 (ALS) に対する抗原、表面免疫グロブリン (Ig) thy-1, 2 抗原、コンカナバリン A (Con A)、フィトヘマグルチニン (PHA)、大豆凝集素 (SBA) および小麦胚凝集素 (WGA) のレセプター等の膜抗原について検索した。部分精製マウス If は京大ウイルス研究所川出、山本に供与を受けた。(比活性 2×10^7 IU/mg 蛋白)

リンパ節細胞に4℃で ALS を、次いで二次抗体の FITC-Ig を与え、37℃に加温すると50-80%の細胞が Cap 形成をしたが、If 処理細胞では対照の約50%に抑制された。これまで報告された If の作用と異なり、If 処理時間が短かく、前処理を必要としない点が注目される。この作用物質が If 自身である事は、If の特性とされている種特異性のある事、つまりニワトリ、ヒトおよびウサギ由来の If にはこの効果がない事、また、80℃30分の加熱によって失活する事等からも明らかである。次にリガンド特異性のあるレクチンレセプターについて検討した。通常 Con A による Cap 形成は非常に低いが、微小管を破損するコルヒチンで細胞を処理しておくと Cap 形成が顕著に認められる。PHA や SBA による Cap 形成も同

様で、これらのレクチンによる Cap 形成は、比較的ゆっくり進行し、標識細胞の 50-80% に達し、Cap の部位には、uropod が認められた。マウス If 処理により、これらの Cap 形成はいずれも対照の 40-55% に抑制されたが、ヒトやウサギ由来の If にはその作用がなかった。この効果は、If 添加後 5 分以内に認められ、更に If を除いた後約 60 分で加逆的に阻害は回復した。一方、表面 Ig は抗 Ig 抗体により、殆ど全ての標識細胞で非常に容易に Cap 形成し、かつその Cap は急速に小さくなり消失する。抗 thy-1, 2 抗体、抗 H-2 抗体および WGA による Cap 形成も同様の挙動を呈した。コルヒチンの有無にかかわらず、これらの Cap は If の作用を全く受けなかった。

以上より、If による Cap 抑制作用は、これまでの If の作用と異なる速効性の作用である事、また、ある種の膜蛋白に選択的に作用する事が明らかになった。この事は、If が細胞膜に直接作用する事を強く示唆し、またその作用部位はコルヒチン感受性のある微小管と何らかの関連をもつ可能性を示している。

本研究は、If の作用機構解明に寄与するのみならず、If が、細胞外からの情報伝達における微小管の役割および細胞分裂との関連の研究に有用であることを示すものである。

論文審査の結果の要旨

インターフェロン (IF) の多面的作用に共通の機構を知るため、細胞膜蛋白の Cap 形成を指標に、精製 IF のマウスリンパ球への初期作用を研究した。① ALS や Con A による Cap 形成が低濃度 (約 10^{-11} M) の IF により抑制された。IF 自体の作用である事を種特異性等により確認した。② 既知の IF 作用と異なり、作用発現に殆ど lag がなく、かつ加逆性があり、この効果は IF の細胞膜への直接作用による事を示唆した。③ 膜蛋白の種類により Cap の性状が異なる。抗 Ig, 抗 thy 1, 2, 小麦胚凝集素等による Cap 形成は高率にかつ容易におこるが、Con A, PHA, 大豆凝集素等による Cap 形成には、細胞をコルヒチンで前処理する必要がある。④ IF により前者の Cap は全く影響されなかったが、後者の Cap 形成はいずれも抑制された。以上より、IF は、或る種の膜蛋白に直接かつ選択的に作用する、またその作用部位はコルヒチン感受性のある微小管と何らかの関連をもつ事が示唆された。

以上の研究は、IF と細胞膜との関わりを通じ、IF の多面的作用の解明に貢献し、医学生物学の発展に寄与するところが多い。

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。