

氏名	山内敏彦		
学位の種類	学術博士		
学位授与番号	博甲第880号		
学位授与の日付	平成2年9月30日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第5条第1項該当)		
学位論文題目	銅イオンによるB細胞免疫機能の特異的抑制作用に関する研究		
論文審査委員	教授 山本 格	教授 田坂賢二	教授 篠田純男
	教授 松原幸子	教授 三浦嘉也	

学位論文内容の要旨

慢性関節リウマチ (RA) 患者血中および滑液中で銅 (Cu) イオン濃度が上昇している。Cu イオンが強い抗リウマチ作用を示すことからこの上昇は慢性炎症に対する生体の生理的反応であると考えられている。本研究ではCu イオンの抗リウマチ作用のメカニズム解明の一環としてCu イオンの免疫薬理的な作用につきマウス脾細胞を用いて検討した。Cu イオンは細胞毒性を示さない濃度 (0.1 ~ 2 μ M) で、抗SRBC抗体産生を強く抑制した。この抑制には H_2O_2 が関与していた。また胸腺非依存性抗原に対する抗体産生およびLPSによるポリクローナルIgM産生も強く抑制した。Cu イオンは同濃度範囲でCon A およびPHAによるT細胞の分裂応答に全く影響しなかったもののLPB等のB細胞マイトージェンによる分裂応答を濃度依存的に強く抑制した。これらの抑制作用には H_2O_2 は関与していなかった。一方B細胞特異的な分裂抑制作用を示したのは今回検討した7種の金属イオン中ではCuイオンのみであり、この作用がその強い抗体産生抑制作用に寄与するものと考えられた。Vitamin E存在下でCuイオンによるLPS応答の抑制が著明に軽減されたことより、この抑制には一部細胞膜脂質の過酸化が関与する可能性が示唆された。これらの結果はCuイオンの抗リウマチ作用に免疫学的な機序が関与する可能性を示唆するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

慢性関節リウマチ (RA) 患者血中及び滑液中で蛋白結合型及び非結合型銅イオン濃度が上昇していることが知られている。銅イオン (Cu) を投与すると強い抗リウマチ作用を示すことからこの上昇は慢性炎症に対する生体の生理的反応であると考えられて

いる。

本論文は Cu の抗リウマチ作用のメカニズム解明の一環としてその免疫薬理学作用をマウス脾細胞を用いて検討した結果、Cu が B 細胞免疫機能を特異的に抑制することを発見するとともに、その作用機構についても一部明らかにしたものである。

Cu は細胞毒性を示さない濃度 (0.1 ~ 2 μ M) で、抗 SRBC 抗体産生を強く抑制し、この抑制には H_2O_2 が関与していることを明らかにした。また Cu は胸腺非依存性抗原に対する抗体産生および LPS によるポリクローナル IgM 産生も強く抑制することを見出した。一方、Cu は上記濃度範囲で Con A 及び PHA による T 細胞の分裂応答を全く抑制しなかった。しかしながら、LPS、リピッド、PWM、anti- μ 等の B 細胞ミトジェンによる分裂応答を濃度依存的に強く抑制することを見出した。これらのことから、この作用がその強い抗体産生抑制作用に寄与するものと考えた。これらの抑制作用には H_2O_2 は関与していなかった。B 細胞特異的な分裂抑制作用を示したのは今回検討した 7 種の金属イオン中では Cu のみであった。抑制メカニズムに関し、若干の検討を加えた結果、これらの反応が細胞内グルタチオンの変動や細胞膜 SH 量の修飾によるものではないこと、Vitamin E により LPS 応答の抑制が著明に軽減されたことより、Cu は一部細胞膜脂質の過酸化を介して、分裂を抑制している可能性が示唆された。このように本論文は Cu による抗リウマチ作用に B 細胞機能抑制という免疫学的な機序が関与する可能性を示唆したものであり、Cu の生理的役割の一つを明らかにした点が高く評価される。

よって、本論文を学位 (学術博士) に値するものと認めた。