

氏名	小 森 利 彦		
学位の種類	学 術 博 士		
学位授与番号	博 乙 第 2182 号		
学位授与の日付	平成 2 年 9 月 30 日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 2 項該当)		
学位論文題目	免疫調節剤 Lobenzarit disodium の実験的免疫不全症改善作用 とそのメカニズム		
論文審査委員	教授 山本 格	教授 田坂賢二	教授 土屋友房
	教授 本田和男	教授 丹羽皓二	

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

免疫調節剤は、自己免疫疾患の治療薬として近年注目されている薬剤である。私は、代表的な免疫調節剤の一つである CCA の免疫薬理作用を、三つの実験的免疫不全動物モデルを用いて検討し、その作用メカニズムの一端を明らかにした。最初に、拘束ストレスを負荷したマウスに於て認められるヘルパー T 細胞の量的及び質的機能低下に対し、著大な回復効果を示した。次に、細胞骨格系の脱重合剤であるコルヒチンを用いて、抗原特異的サプレッサー T 細胞を選択的に傷害した実験で、サプレッサー T 細胞の活性回復効果を示した。これらの結果は、CCA が主に T 細胞に作用して、免疫機能を正常化していることを示している。また、CCA は、過酸化脂質を投与して引き起こされる免疫機能の低下に対し、予防効果を示した。この効果は、CCA の抗酸化作用により、ラジカルによる細胞傷害が阻止された為と思われる。最後に、今回用いた実験モデルを利用して、ビタミン D₃ に、典型的な免疫調節作用を見いだした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

免疫調節剤は、自己免疫疾患の治療薬として近年注目されている薬剤である。本論文は、代表的な免疫調節剤の一つである Lobenzarit disodium の免疫薬理作用を、3つの実験的免疫不全動物モデルを用いて検討し、その作用メカニズムの一端を明らかにしたものである。

最初に、拘束ストレスを負荷したマウスにおいて認められるヘルパー T 細胞の量的及び質的機能低下に対し、Lobenzarit disodium は著明な回復効果を示すことを明らか

にした。つぎに、細胞骨格系の脱重合剤であるコルヒチンを用いて、抗原特異的サプレッサー T細胞を選択的に障害した実験動物で、サプレッサー T細胞の活性回復効果をあらわすことを示した。これらの結果は、本薬物が主に T細胞に作用して、その免疫機能を正常化していることを示している。また、本論文は、酸化脂質を投与して引き起こされる免疫機能の低下に対して本物質が予防効果を示すことを明らかにした。この効果は、Lbenzarit disodium の抗酸化作用により、ラジカルによる細胞障害が阻止された為と推定した。最後に今回用いた実験モデルを利用して、ビタミン D₃ に、典型的な免疫調節作用のあることを見いだした。以上の研究は、免疫調節剤の細胞レベルでの調節機構を明らかにしたもので、今後続く、免疫調節剤開発研究に有用な指針となることが期待される。また、現在、免疫調節剤が慢性関節リウマチに対し第 2 選択薬として使用されているが、これらの研究はその使用に対し、理論的根拠を与えてくれるものであると考える。

よって、本論文を学位（学術博士）に値するものと認めた。