

氏名	藤原 真佐美		
学位の種類	学術博士		
学位授与番号	博乙第2181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	Salazosulfapyridine の免疫機能調節作用に関する研究		
論文審査委員	教授 山本 格	教授 田坂賢二	教授 蒔田政見
	教授 田野達男	教授 笠岡成光	

### 学位論文内容の要旨

従来、潰瘍性大腸炎の治療に用いられてきた salazosulfapyridine (SASP) は、現在、慢性関節リウマチの治療薬としても評価されている。SASP (20 mg/kg) を自己免疫疾患モデルマウスに経口投与したところ、延命効果および自己抗体産生抑制作用が認められた。また、SASP ( $10^{-6}$  -  $5 \times 10^{-4}$  M) は *in vitro* 自己抗体産生応答も抑制した。これらのことから、SASP が免疫系に何らかの作用を及ぼして自己免疫疾患の発症を妨げたと考え種々の *in vitro* 免疫応答における SASP の作用およびそのメカニズムについて検討した。抗体産生系において、SASP ( $10^{-6}$  -  $5 \times 10^{-4}$  M) は T 細胞依存的な抑制作用を示した。また、そのような抑制作用は SASP の主代謝物には認められなかった。T 細胞増殖応答系においては、SASP ( $10^{-6}$  -  $5 \times 10^{-4}$  M) はマクロファージの interleukin 1 (IL-1) 産生抑制を介して、活性化 T 細胞にも働き IL-2 産生を抑制し、増殖応答抑制作用を示した。

以上のことより、主代謝物ではなく SASP 自身が、T 細胞およびマクロファージに働いて、RA において過剰に起こっている免疫応答を負の方向に調節し、抗リウマチ作用を発揮していると考えている。

### 論文審査の結果の要旨

従来より潰瘍性大腸炎の治療に用いられてきた salazosulfapyridine (SASP) は、現在、慢性関節リウマチの治療薬としても有効性が確認され使用されつつある。しかしながら、その免疫学的機作については統一した見解は得られていない。本論文は、遺伝的免疫疾患動物を用いてこれらの点を明らかにすると共に、リンパ球でのインターロイ

キン1及び2産生との関連においてその作用機構を明らかにしたものである。SASPを自己免疫疾患モデルマウスにしたところ、延命効果及び自己抗体産生抑制が認められた。また、SASPはin vitro自己抗体産生応答も抑制した。これらのことから、SASPが免疫系に何らかの作用を及ぼして自己免疫疾患の発症を妨げたと考え、種々の免疫応答におけるSASPの作用を検討した。その結果、SASPがT細胞依存的に抗体産生応答を抑制することを明らかにした。また、そのような抑制作用はSASPの代謝物であるSPや5-ASAには認められないこと、さらには、SASPはマクロファージのインターロイキン1(IL-1)産生抑制を介して活性化T細胞に働きIL-2産生を抑制し、増殖応答抑制作用を示すことを明らかにした。

以上のことより、SASPの抗リウマチ作用の一つとして、代謝物ではなくSASP自身が、T細胞及びマクロファージに働いて、RAにおいて過剰に起こっている免疫応答を負の方向に調節している可能性を示した。従来から知られている消炎作用、抗菌作用のほかに免疫抑制作用が明確になったことより、SASPの抗リウマチ作用としての理論的根拠がより明確に示されたことになる。これらの結果はこの薬物の適応症を考える上で極めて意義深いものがある。

よって、本論文を学位(学術博士)に値するものと認めた。