The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	PWMによるヒトBリンパ球内cyclic nucleotidesの変動と抗-μ，抗-δ抗体の選択的抑制効果
Author(s)	大原，純一
Citation	大阪大学，1979，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32140
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【6】

氏名・(本籍)	大原純一（おおはらじゅんいち）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4554 号
学位授与の日付	昭和54年3月24日
学位授与の要件	医学研究科 内科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**PWMによるヒトBリンパ球内cyclic nucleotidesの変動と抗-μ，抗-δ抗体の選択的抑制効果**
論文審査委員	(主査) 教授 山村 雄一 (副査) 教授 天野 恒久 教授 浜岡 利之

論文内容の要旨

〔目　的〕

pokeweed mitogen（PWM）の刺激でヒトのB細胞は抗体産生細胞へと分化増殖するが，この過程は，T細胞に依存するものであり，この点においてPWMによってヒト末梢血リンパ球（PBL）に抗体産生を誘導するシステムは抗原刺激による抗体産生をmimicしていると考えることができ，ヒトB細胞の抗体産生細胞への分化増殖過程を生化学的に解析する上において良いモデルを提供する。

本研究は，ヒトリンパ球内におけるcyclic AMP, cyclic GMPの変動を測定する実験系を確立し，PWMで誘導されるヒトリンパ球の免疫グロブリン（Ig）産生機構におけるcyclic nucleotidesの役割を解明することを目的としている。

〔方法ならびに成績〕

1．PBL内cyclic nucleotidesに及ぼすPWMの影響

健康人より得たPBL（2×10^5/mℓ：5×10^{-4}M 3-isobutyl-1-methyl-xanthine含有RPMI 1640）をPWMで刺激すると，細胞内cAMP，cGMPは5分後には上昇が認められ，15分後にmaximum levelに達し，2時間後には元のlevelに戻り，その増加は2～3倍であった。PBLにおいてPWMにより誘導されるcyclic nucleotidesの上昇がB細胞によるのか，或いはT細胞によるのかを調べる為にneuraminidase処理羊赤血球を用いたE rosett法により分離したB細胞およびT細胞分画におけるPWMの影響を調べた。その結果，cAMPの上昇はB，T両細胞分画で認められたが，cGMPの上昇は，B細胞分画でのみ認められ，PWMによるB細胞内cGMPの上昇はT-independentであることが判った。

2．PWM刺激によるB細胞内cyclic nucleotidesの上昇に及ぼす抗-μおよび抗-δ抗体の影響

PWM刺激時に抗-μ抗体を共存させると，その濃度に比例してB細胞内cGMP levelの上昇は抑制され，1μg/mℓの抗-μ抗体でも抑制効果が認められた。この抗-μ抗体の抑制効果は，抗-μ 抗体のF(ab′)^2 fragmentを用いた場合にも全く同様に認められたが，human IgM (10 to 100μg/mℓ) を共存させることにより，完全に抑制が除かれる事が判った。更に，PWM刺激によるB細胞内cGMPの上昇に対する抗-μ抗体の抑制効果が，抗体共存による細胞内cGMP濃度上昇の時間的遍位によるものではないことも確かめられた。一方，PWM刺激によるB細胞内cAMPの上昇は，抗-μ抗体によりほとんど影響を受けなかった。これに反し抗-δ抗体は，いづれの濃度（0.01 to 100μg/mℓ）においても，それ自身，細胞内cyclic nucleotides levelに変化を引き起こさず，且また，PWM刺激後の細胞内cyclic nucleotides濃度上昇にも全く影響を及ぼさなかった。

3．PWM刺激による細胞内cyclic nucleotides上昇における抗-μ抗体による細胞前処理の影響

細胞をあらかじめ抗-μ抗体で4℃と37℃において1時間処理した後，IgM (100μg/mℓ) を含んだ培養液で充分洗浄した。このような処理を行なった後，PWMで刺激すると37℃で処理された細胞ではcGMPの上昇は完全に抑制されたが，4℃で処理された細胞ではcGMPの上昇は全く抑制されなかった。更に，この抗-μ抗体の抑制効果が可逆的か否かを調べる為に，抗-μ抗体処理後の細胞内cyclic nucleotidesの反応性を追跡したところ，処理後36時間以降の時点において，PWMによるcGMPの上昇の回復が認められた。

4．免疫不全症候群とリンパ球内cyclic nucleotides

PWM刺激によってヒトB細胞は，ヘルパーT細胞の共存下において抗体産生細胞へ分化増殖するが，ある種のB細胞分化に欠陥のある免疫不全症候群の患者の中には，T細胞内cyclic nucleotides濃度は健康人と変らないが，B細胞内cGMP濃度が極端に低く，PWM刺激による細胞内 cGMP の上昇を全く示さない症例や，細胞内cAMP及びcGMP濃度が共に極端に低い症例が存在することを見い出しつつある。

〔総　　括〕

①B細胞内cGMP濃度の上昇はPWMの刺激濃度とdose responseの関係にあり，同時にこれと培養上清中に検出されるIgG産生が全く同じ相関を示すこと，②PWMにより誘導される抗体産生に対して，抗-μ抗体は抑制効果を示すが，抗-δ抗体には抑制効果は認められず，時には抗-δ抗体添加は，抗-μ抗体による抗体産生の抑制をblockすること，等から考えてcGMPの上昇がB細胞の分化の初期過程において何らかの重要な役割を果していることが示唆されると共に，抗-μ抗体による抗体産生の抑制効果は，cGMP上昇のステップにおいて，その効果が発揮されている可能性が考えられる。更に，リンパ球内cyclic nucleotidesを測定することにより，各種の免疫異常症を分子レベルで把え直すことが可能と考えられる。

論文の審査結果の要旨

本研究は，近年マウスを用いた免疫学研究によって得られた飛躍的な成果を，ヒトの免疫系に導入する目的で行なわれた。pokeweed mitogen刺激によってヒトB細胞は，T細胞の存在下で免疫グロブリン産生細胞へと分化増殖するが，この過程の初期の段階に於いて，B細胞内guanosine 3′：5′-cyclic monophosphateが重要な役割を果している可能性を示唆したものである。