

Title	Mizoribineの免疫抑制作用に関する研究
Author(s)	市川, 靖二
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34817
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	いち 市	かわ 川	やす 靖	じ 二
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6718	号	
学位授与の日付	昭和60年2月26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	Mizoribineの免疫抑制作用に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	園田	孝夫	
	(副査)			
	教授	森	武貞	教授 岸本 進

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

Mizoribineは、犬腎移植において有意の生着延長効果を示し azathioprineにみられた肝障害性や骨髄抑制作用がみられないことから、ヒト腎移植においても有望な免疫抑制剤と考えられた。私は mizoribineの免疫抑制作用を調べるため mixed lymphocyte reaction (MLR) および cell mediated lymphocytotoxicity (CML)を用い、mizoribine (MIZ)の作用時期・作用機序の検討を行ない、併せて臨床例にみられる効果の検討を行った。

(方法ならびに成績)

CMLを recognition phase, proliferative phase と effector phase の3期に分けて MIZ の作用発現時期を調べるとともに proliferative phase における MIZ の濃度による作用の違いを明らかにした。

- 1) recognition phase は antigen の認識から second signal である interleukin 2 産生までとし、MIZ 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の存在下で Alvarezの方法に従って MLR あるいは PHAで刺激し産生された interleukin 2 の量を Conlonの方法に準じて測定した。結果は MIZ の各濃度とも interleukin 2 産生を抑制せず MIZ は recognition phase で作用しないものと考えられた。
- 2) proliferative phaseは、MLR の ^3H -thymidine の取り込み量として測定した。MIZ 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の存在下で MLR を行なうと 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では有意な抑制効果がみられるが、MIZ 添加時期を1日目から4日目まで変えてみても各濃度の MIZ の抑制効果に差はみられなかった。この結果は MIZ の抑制作用が proliferative phaseにあることを示すと考えた。
- 3) effector phase は、MLR 6日目に得た effector cell を MIZ 存在下に target cell と反応させ %

cytotoxicity を算定した。結果は、MIZ 各濃度で% cytotoxicity に差はみられず、MIZ は effector phase でも作用しないと考えた。

- 4) proliferative phase において、MIZ の濃度による抑制作用の差をみる目的で、MLR 開始時に添加した各濃度の MIZ を時期を追って除去していくと、MIZ 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では除去する時期が遅れば遅れる程、抑制作用は強く残った。しかし、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の濃度では、MIZ を除去する時期に関係なく抑制作用は消失した。
- 5) 4) の実験を更に明確にするため MLR 開始時に添加した MIZ を 5 日目に除去して、2 時間毎に回復度を測定した。MIZ 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では抑制効果が消失しないのに対し、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では除去後 6 - 8 時間後に MIZ の MLR 抑制効果は消失した。この結果 MIZ 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ は cytotoxic dose であるのに対し、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ は cytostatic dose であると考えた。
- 6) 臨床例では MIZ は 50mg/day から 500 mg/day まで投与し、血中の最高濃度は 12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 5.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、白血球の減少はみられなかった。

(総括)

- 1) mizoribine は CML において proliferative phase に選択的に作用し、recognition phase や effector phase に作用しない。
- 2) mizoribine の MLR 抑制作用は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では不可逆的で cytotoxic effect と考えられるが、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下では可逆的で cytostatic effect と考えられる。
- 3) 臨床例での MIZ 血中濃度は 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で cytostatic effect の範囲と考えられ、臨床例に骨髄抑制作用がみられなかったことと符号する。
- 4) MIZ の臨床使用濃度が cytostatic effect の範囲にとどまる以上、MIZ の分割投与が良いと考えられる。

論文の審査結果の要旨

Mizoribine (MIZ) の細胞性免疫反応に対する抑制作用を検討した結果、増殖期に特異的であり、認識相や殺細胞相にはないことを証明した。MIZ の MLR 抑制効果は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では不可逆的であるが、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下では可逆的であることを明らかにした。

また臨床例についての検討から、MIZ の血中濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では骨髄抑制作用のみられないことを明らかにした。

本研究は、MIZ を腎移植臨床に応用するに当たり、重要な知見を提供するもので、高く評価する。