



Title	抗リウマチ薬チオブタリットの作用機作の解析
Author(s)	林, 成光
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35054
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

氏名・（本籍）	はやし 林	まさ 成	あき 光
学 位 の 種 類	薬	学	博 士
学 位 記 番 号	第	6 9 8 7	号
学位授与の日付	昭 和 60 年 8 月 24 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	抗リウマチ薬チオブタリットの作用機作の解析		
論文審査委員	(主査)		
	教 授 岩田平太郎		
	(副査)		
	教 授 近藤 雅臣	教 授 三浦 喜温	教 授 猪木 令三

論 文 内 容 の 要 旨

慢性関節リウマチ（RA）は関節滑膜の炎症を主徴とする難治性の疾患であるが、RA 患者の血液や関節液中に種々の自己抗体や免疫複合体が検出され、さらに、リンパ球機能に異常が見いだされたことから、その病因に免疫異常の関与が推察されている。近年 RA の治療に用いられている levamisole（LMS）や D-penicillamine（D-Pc）などの薬物は免疫異常改善作用を有すると考えられており、いわゆる、抗炎症薬とは異なる特異的抗リウマチ薬として分類されているが、その詳細な作用機作については不明な点が多く残されている。さらに最近、分子内に 2 個の SH 基を有する tiobutarit が新しく合成されたが、本薬物は I～III 型アレルギー反応に対する抑制作用や、RA の疾患モデルである adjuvant 関節炎に対する抑制作用などが報告されており、LMS や D-Pc と同様、抗リウマチ作用が期待されるとともに、その作用機作の一部に免疫系への作用が関与しているものと推察された。そこで、本研究では tiobutarit の抗リウマチ作用を種々の RA の疾患モデルを用いて検討するとともに、その作用機作を免疫担当細胞レベルで検討し、さらに、tiobutarit の免疫薬理学的作用を D-Pc、LMS と比較することによって、免疫異常改善作用を有すると考えられる薬物の作用機作の解明を試みた。

Tiobutarit はラット adjuvant 関節炎に対して抑制作用を示し、さらに、免疫複合体の関与する炎症反応であり、RA の疾患モデルのひとつとされているマウス Arthus 反応や、RA 類似の関節炎を自然発症する MRL / 1 系雄性マウスの関節病変に対しても顕著な抑制作用を示したが、実験的急性炎症モデルに対してはほとんど影響を与えず、一般の抗炎症薬とはその作用態度を異にすることから、免疫系への作用を介して RA の疾患モデルに対する抑制作用を発現した可能性が推察された。

そこで、免疫反応に関与しているマクロファージ、T 細胞、B 細胞の各免疫担当細胞に対する tiob-

utarit の作用を検討した。まず最初に、BALB/c 系雌性マウスの腹腔内細胞を用い、マクロファージに対する tiobutarit の作用をその最も代表的な機能である貪食機能を指標に検討した。その結果、tiobutarit は *in vitro* および *ex vivo* において腹腔内細胞貪食能を顕著に上昇させることが明らかとなった。Ex vivo 実験での腹腔内細胞貪食能上昇作用は投与後 4 日目にピークを示したが、その作用には用量依存性は認められず至適用量範囲が存在した。同様の腹腔内細胞貪食能上昇作用は D-Pc, LMS にも認められた。また、tiobutarit, D-Pc, LMS はマウスの腹腔内に接種した *Candida* 菌の消失速度を上昇させ、*in vivo* の実験系においても貪食能上昇作用が確認された。さらに、このような tiobutarit の腹腔内細胞貪食能上昇作用が、腹腔内細胞中の貪食細胞であるマクロファージの質的变化あるいは量的変化のいずれによるものかを検討したが、tiobutarit は腹腔内細胞中のマクロファージ含量にはほとんど影響を与えず、腹腔内細胞から分離したマクロファージの貪食能を著しく上昇させたことから、tiobutarit がマクロファージの機能を質的に高めていることが明らかとなった。同様の作用は、D-Pc, LMS にも認められ、マクロファージ機能亢進作用はこれら 3 種類の薬物に共通した作用であった。

次に、羊赤血球 (SRBC) に対する BALB/c 系雌性マウスの一次免疫応答を指標に、T, B 両細胞に対する tiobutarit の作用を検討した。Tiobutarit は血中抗体価を示す HA titer や抗体産生細胞の数を示すプラーク形成細胞 (HPFC) 数にはほとんど影響を与えなかったが、免疫反応に関与している T, B 両細胞数を示す胸腺および脾臓のロゼット形成細胞 (RFC) 数を SRBC 感作後 4 日目および 5 日目に顕著に上昇させた。さらに、胸腺 RFC 数の上昇は 7 日目にも認められた。また、これらの作用にも用量依存性は認められず、至適用量範囲が存在した。このように、tiobutarit が HA titer や HPFC 数にはほとんど影響を与えず、RFC 数、特に、胸腺 RFC 数を顕著に上昇させたことは、tiobutarit が B 細胞にはほとんど影響を与えず、T 細胞に作用していることを示唆するものと思われた。そこで、免疫応答に関与している T, B 両細胞数を測定できる RFC 応答と抗リンパ球抗体を用いて tiobutarit の標的細胞を解析した。その結果、tiobutarit は抗 SRBC 免疫応答に関与しているサプレッサー T (Ts) 細胞およびアンプリファイヤー T (T_A) 細胞を増加させることが明らかとなった。一方、D-Pc は T_A 細胞を増加、ヘルパー T (T_H) 細胞を低下させ、LMS は Ts 細胞を増加、T_A 細胞を低下させることが明らかとなり、これら 3 種類の薬物の標的細胞には若干の相違が認められた。

以上、本試験によって明らかにされた tiobutarit のマクロファージ貪食能上昇作用および Ts, T_A 細胞誘導作用は、RA 患者において報告させているマクロファージの異物処理能の異常や Ts 細胞機能の低下、T_H 細胞機能の上昇等の免疫異常の改善を示唆するもので、tiobutarit の抗リウマチ作用の機作のひとつと考えられた。また、D-Pc, LMS にも tiobutarit と同様、マクロファージ貪食能上昇作用が認められたが、他の免疫担当細胞に対する作用では、その標的細胞に若干の相違が認められた。しかし、これら薬物の作用も RA における免疫異常の改善を示唆するものであり、これら 3 種類の薬物はいずれもマクロファージの異物処理能の上昇と免疫異常の改善の方向に作用しているものと考えられた。

本試験で得られた知見は、tiobutarit をはじめとする特異的抗リウマチ薬の作用機作の一部を明らかにするものであるとともに、RA の発症機序の解明にも寄与するものと思われる。

論文の審査結果の要旨

本論文はチオブタリットの抗リウマチ作用を種々のリウマチ性関節炎モデル動物を用いて検討し、その作用機作を免疫担当細胞レベルで検討したもので薬学博士の称号を与えるに値するものである。