

Title	金製剤の選択的自己抗体産生抑制と腎炎・関節炎の発症抑制効果
Author(s)	藤津, 隆
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35836">https://hdl.handle.net/11094/35836</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> 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)	藤 津 隆
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7951 号
学位授与の日付	昭和63年1月6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	金製剤の選択的自己抗体産生抑制と腎炎・関節炎の発症抑制効果
論文審査委員	(主査) 教授 濱岡 利之 (副査) 教授 岸本 進 教授 岸本 忠三

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目 的]

金製剤は従来から慢性関節リウマチの治療に使用されてきたにもかかわらず、自己免疫疾患である本疾患で関与する免疫系に対する作用は明確ではなかった。本研究は、自己免疫疾患を自然発症するMRL/1prマウスを用い、金製剤の自己抗体産生系に対する作用を明らかにするために行った。

#### [方法ならびに成績]

MRL/1prおよびMRL/nマウスに、6週令時より連日、経口金製剤オーラノフィンを経口投与した。血中抗DNA抗体価は無処理DNAを、IgMリウマチ因子はマウスIgG2aを抗原とし、また血中免疫複合体は抗マウスC3を用い、酵素免疫定量法にて測定した。血中尿素窒素量は測定用キットを用い、血中IgG量および蛋白尿は抗マウスIgGおよび抗マウスアルブミンを用いた一元免疫拡散法にて測定した。ポリクローナルな抗体産生細胞数はプロテインA結合羊赤血球を指示細胞とし、抗マウスIgGおよび抗マウスIgMを第二抗体としたPFC法により、また外来抗原に対する反応性は羊赤血球を静脈内投与後5日目の脾臓中抗羊赤血球抗体産生細胞数をPFC法により測定した。組織への抗体の沈着はパーオキシダーゼ・抗パーオキシダーゼ法による染色にて観察し、Tリンパ球表面抗原はFITC結合抗マウスLyt1、ビオチン結合抗マウスThy1.2およびフィコエリスリン・アビジンを用いて染色してFACSアナライザーにて解析した。

MRL/1prマウスは加齢に伴い血中の自己抗体および免疫グロブリンが増加し、6週令に比べ15-19週令では抗DNA抗体、IgMリウマチ因子およびIgG量は10倍以上に増加していた。また、MRL/1prマウスの脾臓中抗体産生細胞数も増加しており、MRL/nマウスに比べIgG産生細胞数は約30倍

あった。これらの免疫異常に対し金製剤は有意の抑制作用を示し、抗DNA抗体およびIgG産生細胞は約20-30%に減少し、IgMリウマチ因子および血中IgG量はほぼ6週令時の値であった。また、金製剤投与により血中の免疫複合体量および尿素窒素量の増加が抑制され、組織学的にも、腎炎の発症および腎臓へのIgG沈着が抑制され、関節炎の発症も有意に抑制された。これら自己免疫疾患に対する金製剤の抑制作用は生存期間にも反映され、対照群では36週令で全例が死亡したのに対し、金製剤投与群では45週令でも半数が生存していた。この様な金製剤の自己免疫疾患に対する明確なる抑制作用に対し、MRL/1prおよびMRL/nマウスの外来抗原による免疫応答に対しては全く抑制作用が認められなかった。一方、MRL/1prマウスでは自己免疫疾患発症に附随してLyt 1抗原の少ないT細胞の異常増殖が認められ、リンパ節および脾臓の重量はMRL/nマウスの各30および3倍であったが、金製剤の作用は認められず、またFACSアナライザーによる解析でもT細胞亜集団の比率は変化しなかった。

[総括]

金製剤の投与によりMRL/1prマウスの自己免疫疾患は明確に抑制されたが、外来抗原に対する免疫応答に対する抑制作用は全く抑制されず、金製剤の免疫抑制作用は自己抗体産生に対してより選択的であった。一方、MRL/1prマウスの自己免疫疾患発症に附随してみられる異常T細胞の増殖に対しては金製剤は全く効果を発現しなかったことより、金製剤の自己抗体産生抑制はサイクロフォスファミド等の薬剤とは明らかに異なる作用機作によると考えられる。以上の事実より、金製剤の慢性関節リウマチに対する治療効果の一つの機作としてポリクローナルな抗体産生を伴う自己抗体産生に対する選択的抑制作用が考えられ、またこの事から、自己抗体産生機構と外来抗原に対する免疫応答機構に差異が存在することが示唆された。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は慢性関節リウマチの治療に用いられてきた金製剤（Auranofin）が自己抗体産生系に及ぼす作用を示すかをMRL/1prマウスを用いて検討したものである。

その結果、金製剤Auranofinは自己抗体産生を選択的に抑制すると共に、自己免疫性腎炎、関節炎の発症を防止することが明らかとなった。

このことは、MRL/1prマウスが慢性関節リウマチの動物モデルとして適当であることを示し、また自己免疫疾患としての慢性関節リウマチに対する金製剤の作用機作を明らかにするための良好な動物実験モデルを提供したものであり、学位に値すると判断する。