【2】

氏　名（本　籍）	本間　好（ほんま　よしみ）（福島県）
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	博甲第261号
学位授与年月日	昭和59年9月30日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科　生物系専攻
学位論文題目	Macrophage Activation and Lipid Metabolism （アクロファージ活性化と脂質代謝）

主　査	筑波大学教授	医学博士	田村　昇
副　査	筑波大学教授	医学博士	杉田良樹
副　査	筑波大学教授	医学博士	東　惠彦
副　査	筑波大学教授	医学博士	眞崎知生
副　査	筑波大学助教授	医学博士	柏木平八郎

論　文　の　要　旨

マクロファージは種々の外来刺激により活性化されてその機能を果たすようになるが，その活性化反応は，非常に速い反応（速反応）とゆっくりと進行する反応（遅反応）に大別される。著者は，この二つの活性化反応の機序の違いを明らかにすることを目的として，刺激応答としての細胞膜リン脂質及びアラキドン酸代謝の変化について検討した。細胞としてはモルモット腹腔滲出マクロファージを，速反応と遅反応を誘導する活性化物質としては走化性ペプチド（formylmethionyl-leucyl-phenylalanine, fMLP と略す）とマクロファージ活性化因子（使用した因子は同時に遊走阻止活性をも示すことから MIF／MAF と表示）をそれぞれ，用いた。

はじめに fMLP 刺激によるリン脂質代謝変化を明らかにした。リン脂質はリン酸，グリセロール及び脂肪酸を構成成分とするので，これらの放射性同位体を用いたトレーサー実験により変化を解析した。fMLP による刺激では，刺激後1分以内にイノシトノールリン脂質の急激な分解とジアシルグリセロール（DG）及びホスファチジン酸（PA）の一過性蓄積が生じた。これらの事実は，fMLP によりホスファチジルイノシトール（PI）レスポンスが誘導されたことを示唆する。すなわち，fMLP 受容体が刺激されることによりイノシトールリン脂質特異的ホスホリパーゼCが活性化され，イノシトールリン脂質の DG への急激な分解が起き，さらに生成した DG が PA を経て PI へ再合成されるという PI を中心とした代謝回転が亢進すると考えられる。また，これに伴ってアラキドン酸の動態変化も生じた。刺激後5分以内に PI 分画のアラキドン酸が減少し，DG，PA 及び遊離脂

肪酸(FFA)分画で増加した。すなわち，アラキドン酸はPIレスポンスに伴ってPI→DG→PAと移動し，PAからホスホリパーゼA_2により遊離されると推定できる。

MIF／MAFによるリン脂質代謝についても同様に調べた。MIF／MAFによる刺激では，fMLPによる場合のような速い変化はみとめられなかったものの，刺激後3時間以降でホスファチジルエタノールアミン(PE)，ホスファチジルコリン(PC)，PI，PAなどのdenovo合成促進がみとめられた。また，PE，PCの分解は検出できなかったが，アラキドン酸の動態変化も生じ，刺激後1時間から12時間以上にわたってPE，PC分画のアラキドン酸の減少とFFA分画及び代謝産物の増加がみとめられた。MIF／MAFによる刺激ではホスホリパーゼA2が活性化され，主にPE，PCよりアラキドン酸が遊離すると推定できる。

以上，2つの刺激物質によって生じるリン脂質脂肪代謝の変化はそれぞれの場合で異なることが示され，マクロファージには，その機能と密接に関連する少なくとも2方向の反応性が存在することが明らかになった。

つぎに，あらかじめ放射性アラキドン酸をとり込ませた細胞を用いて刺激に伴うアラキドン酸代謝変化を解析した。fMLPでは刺激後5分でアラキドン酸代謝産物の放出が有意に促進され10分以降でプラトーに達した。これに対し，MIF／MAFではfMLPの場合と全く異なり，1時間から6時間以上にわたって有意に亢進していた。そこでfMLP刺激15分及びMIF／MAF刺激6時間の培養上清中に放出されたアラキドン酸代謝産物を高速液体クロマトグラフィーにより分離し，各産物の生成量を解析した。アラキドン酸は細胞膜リン脂質から遊離した後，リポキシゲナーゼによりロイコトリエン(LT)やヒドロキシアラキドン酸(HETE)に，またシクロオキシゲナーゼによりプロスタグランジン(PG)やトロンボキサン(TX)に代謝される。そこで，まずポキシゲナーゼ系の代謝産物について解析すると，fMLPの場合LTB_4，LTC_4，LTD_4などのLT類の産生が促進された。これに対して，MIF／MAFの場合ではHETEの増加は顕著であったが，LTの産生促進は6時間までのどの時間でもみとめられなかった。一方，シクロオキシゲナーゼ系の代謝産物では，両者でPGE_2，$PGF_{2\alpha}$，TXB_2の生産促進がみとめられた。すなわち，アラキドン酸代謝においてもfMLPによる速反応とMIF／MAFによる遅反応が区別できることが明らかにされた。

審　査　の　要　旨

外来刺激に対して生じるマクロファージの活性化反応は，速反応と遅反応の二つの大別される。本論文は，この二つの活性化反応の機序の違いを明らかにすることを最終目的として，外来刺激がマクロファージのリン脂質やアラキドン酸の代謝にどのような変化を与えるかを調べたものである。その結果として，この二つの活性化反応では，リン脂質の代謝もアラキドン酸の代謝も明らかに異なることが示された。この代謝変化の違いが，この両活性化反応の機序の違いに直接結びつくか否かは，この研究段階ではまだ不明であるが，マクロファージの関与する生体反応の場でメディエー

ターとして働くことが確実視されているアラキドン酸の代謝産物の生成過程を明らかにし得たことは，高く評価される。

よって，著者は医学博士の学位を受けることに十分な資格を有するものとみとめる。