

氏名(本籍)	シヨム ゴウタム パタ (バングラディシュ)				
学位の種類	博 士 (医 学)				
学位記番号	博 甲 第 1031 号				
学位授与年月日	平成 4 年 3 月 25 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				
学位論文題目	Release of leukotriene B <sub>4</sub> from monocytes and polymorphonuclear leukocytes: its significance in patients with systemic lupus erythematosus (単球および多核白血球からのロイコトリエンB <sub>4</sub> の遊離：全身性エリテマトーデス患者におけるその意義) (Dissertation形式)				
主 査	筑波大学教授	医学博士	林	英	生
副 査	筑波大学教授	医学博士	浅	井	克 晏
副 査	筑波大学教授	医学博士	田	村	昇
副 査	筑波大学教授	理学博士	坂	内	四 郎
副 査	筑波大学助教授	医学博士	深	尾	立

## 論 文 の 要 旨

### 〈目 的〉

全身性炎症性疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) の病因の一つとして、白血球などの機能異常が考えられている。一方、ロイコトリエンB<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) は、アラキドン酸の代謝産物であり、多核白血球の走化性や凝集性を促進させ、抑制性リンパ球を誘導するなどの作用を有し、炎症反応や免疫反応において重要な役割を演じている。本研究ではSLEの白血球機能異常、とくに多核白血球、単球およびリンパ球などの機能とLTB<sub>4</sub>の関係を明らかにする目的で、SLE患者の末梢血単球および多核白血球からLTB<sub>4</sub>の遊離能、リンパ球に対する作用についてしらべ、健常人のそれと比較してその意義について検討した。

### 〈対象および方法〉

健常人 9 名と SLE 患者 28 名 (活動性 13 例, 非活動性 15 例) を検査対象とした。ヘパリン添加採血した末梢血より Ficoll-Hypaque 比重遠心法により単核球画分を分け、単核球画分とリンパ球画分はプラスチック壁付着性の差により分画した。多核白血球画分は Mono-poly Resolving Medium 比重遠心法によった。

LTB<sub>4</sub>の濃度は Amersham 社のラジオインムノアッセイ法 (RIA) によって測定した。LTB<sub>4</sub>測定のための試料には、分離した血球 (1 × 10<sup>6</sup> cells/ml) をカルシウムイオノフォア (A23187) (0.25 ~ 8.0 μM) で 2 ~ 30 分間処理し、遠心で細胞成分を除いた上清を供した。

抑制性T細胞の誘導は、LTB<sub>4</sub>で前処理したリンパ球と自己単核球を混合した後Phytohemagglutinin-p (PHA-P) を添加し混合培養し<sup>3</sup>H-thymidineの取込み活性の差で測定した。

〈結果および考察〉

### 1. 健常人におけるリンパ球、単球および多核白血球からのLTB<sub>4</sub>の遊離

LTB<sub>4</sub>濃度測定の標準曲線を検討したところ、1.6~50pg/tubeの濃度で再現性のある直線関係が得られた。カルシウムイオノフォアの濃度は2 $\mu$ M、処理時間は10分でLTB<sub>4</sub>の遊離は最大値に達したので、以後の実験には2 $\mu$ M、10分間処理の条件で測定した。この条件下では、単球からのLTB<sub>4</sub>の遊離は15.2 $\pm$ 4.3ng/10<sup>6</sup>cellsおよび多核白血球からのLTB<sub>4</sub>の遊離は20.7 $\pm$ 4.5ng/10<sup>6</sup>cellsであり、リンパ球からの遊離は認められなかった。リンパ球と単球および多核白血球を混合してLTB<sub>4</sub>の遊離に対する影響を調べたが、相互に何らの影響を与えなかった。

### 2. SLE患者におけるLTB<sub>4</sub>の遊離

SLE患者の単球からのLTB<sub>4</sub>の遊離は7.3 $\pm$ 3.3ng/10<sup>6</sup>cells、多核白血球からのLTB<sub>4</sub>の遊離は6.6 $\pm$ 3.4ng/10<sup>6</sup>cellsであり、健常人における値よりは有意に低い値を示した。SLEの活動性のものと非活動性の間では有意な差を認められなかった。また、プレドニゾロン(30mg/日)の服用の有無もLTB<sub>4</sub>の遊離には影響を与えなかった。

### 3. LTB<sub>4</sub>処理リンパ球によるPHA-P処理単核球細胞の芽球化の抑制

あらかじめLTB<sub>4</sub>(10<sup>-9</sup>M)で24時間前処理したリンパ球に、単核球細胞とPHA-Pを加え混合培養し、単核球細胞の芽球化活性を<sup>3</sup>H-thymidineの取込み活性の差で測定した。健常人の場合には<sup>3</sup>H-thymidineの取込みは、対象群に比して32%抑制されていたのに反し、SLE患者の場合には逆に29%促進されていた。すなわち、SLE患者ではLTB<sub>4</sub>による抑制性リンパ球の誘導が弱いことが示唆された。

〈結 論〉

健常人のリンパ球、単球および多核白血球からカルシウムイオノフォアで遊離されるLTB<sub>4</sub>の濃度は他の報文とおおむね一致しており、信頼できる結果である。この方法によりSLE患者で測定したLTB<sub>4</sub>濃度は健常人に比して明らかに低い値を示した。LTB<sub>4</sub>の生理作用と免疫反応における役割を考慮し、SLE患者のリンパ球のLTB<sub>4</sub>による抑制性リンパ球への誘導を調べたところ、その活性が健常人に比して弱いことがわかった。SLE患者ではLTB<sub>4</sub>濃度が低く、またそれによる抑制性リンパ球が誘導されないことから、LTB<sub>4</sub>はSLEの発症、とくに免疫的反応系になんらかの役割を演じていることが示唆された。

## 審 査 の 要 旨

本論文は新しく開発されたロイコトリエンB<sub>4</sub>の測定法を用い、末梢血球中の濃度を測定し、ロイコトリエンB<sub>4</sub>の全身性エリテマトーデス患者における意義を検討したものである。ロイコトリエンB<sub>4</sub>の生物活性にはまだ未解決の問題もあり生理的意義付けは論の多いところである。しかし臨床的

に困難な問題の多い全身性エリテマトーデスにおける意義を検討し、免疫系におけるロイコトリエ  
ンB<sub>4</sub>の役割を示唆している点で、本論文はオリジナリティの高いものであると評価できる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。