

氏名(本籍)	やまねかずひで 山根一秀 (茨城県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博乙第204号
学位授与年月日	昭和59年5月31日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Suppressive effect high concentrations of human monocytes on lymphocyte response to PHA. (PHAによるリンパ球幼若化反応におよぼす高濃度単球の抑制作用)
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 岩崎洋治
副査	筑波大学教授 医学博士 小島瑞
副査	筑波大学教授 医学博士 橋本達一郎
副査	筑波大学教授 医学博士 浜口秀夫

論 文 の 要 旨

単球・マクロファージ系の細胞は免疫反応の調節に重要な役割を演じている。例えば、マイトジェン刺激によるT細胞の増殖性反応には、少数のマクロファージが必要不可欠である。一方、高濃度のマクロファージは免疫反応を抑制するとされているが、その報告のほとんどは動物のマクロファージを対象としたものであり、ヒト末梢血単球の抑制作用については十分な検討がされていない。その理由の1つは、ヒトの末梢血から高濃度の単球浮遊液を得ることが困難なことである。本論文は、ヒトの末梢血単球を高濃度で回収してリンパ球とともに培養した場合に、PHA刺激によるリンパ球の増殖性反応に対して単球がどのような影響をおよぼすかを、追究したものである。

正常健康人の末梢血より比重遠心法により単核球(リンパ球+単球)を分離、培養液に浮遊させた。単核球浮遊液をプラスチックシャーレに入れ、37℃1時間孵置した。非付着性細胞浮遊液は別のシャーレに移し、孵置をくり返すことによって残存している付着性細胞を除去して、非付着性細胞を回収しリンパ球として用いた。付着性細胞は2%リドカインで剥離して洗浄後単球として用いた。トリパンブルーで検出した細胞生存率は90%以上であった。非特異的エステラーゼ染色法で同定した単球の含有率は、単核球浮遊液では6~20%、単球浮遊液では96%、リンパ球浮遊液では3~7%であった。同一人からのリンパ球と種々の濃度の単球とPHA-Pをマイクロテストプレートにて混合し、96時間培養した。培養終了の20時間前に³H-サイミジンを添加、培養終了後血球

をフィルターに回収してシンチレーションカウンターにて放射活性を測定した。その結果以下の成績が得られた。

1) 単球除去の影響。単核球をプラスチックシャーレに附着させて単球を除去した後のリンパ球浮遊液を培養した場合と、除去前の単核球浮遊液を培養した場合の³H-サイミジンのとりこみを、正常人5例で測定した。その結果、単球を除去するとわずかにとりこみが上昇する傾向がみられたがその差は有意ではなかった。

2) 単球添加の影響。リンパ球の増殖性反応に対する高濃度単球の影響を調べるために、リンパ球 2×10^5 に $1 \sim 10 \times 10^4$ の種々の濃度の単球を添加した場合の³H-サイミジンのとりこみを正常人6例で測定した。単球 1×10^4 (リンパ球数の5%)を加えた場合は、わずかな上昇がみられたがその差は有意ではなかった。しかし、 3×10^4 以上の単球を加えると単球数に応じてとりこみは低下し、 7×10^4 (リンパ球数の35%)、 10×10^4 (リンパ球数の50%)の添加では有意の低下がみられた。

3) 単球の影響をさらに詳細に検討するために細胞数を $0.5 \sim 30 \times 10^4$ に拡大して行った実験でも、単球数の増加に応じてリンパ球による³H-サイミジンのとりこみが有意に低下した。

これらの結果より、ヒト単球は、高濃度に存在する場合、Tリンパ球の増殖性反応を抑制すると結論された。

審 査 の 要 旨

マクロファージが免疫機能を増強するのみならず、in vitroでの免疫反応を抑制するとする報告は、少なくない。しかし、これらの研究の多くは、実験動物の腹腔細胞をマクロファージの供給源として用いて行なわれたものであり、ヒトの単球/マクロファージについてその免疫抑制機能を調べた報告は極めて少ない。それは、末梢血より高濃度の単球を純化することが容易でなかったからである。著者は、最近開発された新しい方法を適用することによってこの難点を克服し、ヒト末梢血より多量の単球を純化精製して、その免疫抑制機能について検討している。すなわち、本論文は、純化したヒト単球がリンパ球の増殖性反応を抑制することを直接的に示した最初の論文の一つである。著者はこのあと、単球の示す免疫抑制作用が単球由来の液性因子とくにプロスタグランジンによるものであること、臨床的には全身性エリテマトーデス患者の単球ではこの免疫抑制作用が低下していること、などを明らかにしているが、本研究はこうした研究の基礎をなすものであり、かつ著者の着実なる努力の成果であると評価できる。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものとみとめる。