

(101)

氏名(生年月日)	カワ 川	ウチ 内	キ 喜	ヨ 代	タカ 隆
本籍					
学位の種類	医学博士				
学位授与の番号	乙第915号				
学位授与の日付	昭和63年3月18日				
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)				
学位論文題目	ヒト <b>Natural Killer Activity</b> に及ぼすカルシウム拮抗剤の影響				
論文審査委員	(主査) 教授 鎮目 和夫				
	(副査) 教授 野本 照子, 教授 内山 竹彦				

### 論文内容の要旨

#### 目的

免疫系のシグナル伝達, 特に NK 細胞活性とカルシウムイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) との関係について検討した。

#### 方法

1) NK 活性の測定: 健康成人末梢血よりリンパ球を分離しエフェクター細胞とした。NK 感受性細胞株 K562細胞を標的細胞として $^{51}\text{Cr}$  遊離法にて NK 活性を測定した。

2) カルシウム拮抗剤の *in vitro* 添加による NK 活性への影響: カルシウム拮抗剤として niphedipine を NK assay 系に種々の濃度で添加した。エフェクター細胞と標的細胞の混合時より経時的に niphedipine を添加し NK 活性を測定した。

3) interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) の NK 活性増強効果に対するカルシウム拮抗剤の影響: NK assay 系に IFN- $\alpha$  と niphedipine を添加した。

4) カルシウム拮抗剤の NK 細胞表面抗原に対する影響: niphedipine とリンパ球を混合培養し Leu-7, Leu-11で検出されるリンパ球 (NK 細胞) 比率の変動を検討した。

#### 結果および考察

1) NK 活性は添加した niphedipine の濃度依存性に抑制された。この抑制は niphedipine によるエフェクター細胞前処理によってはみられなかった。

2) エフェクター細胞と標的細胞の混合後, 比較的早期 (90分以内) に niphedipine を添加した場合においてのみ NK 活性は抑制された。

3) IFN- $\alpha$  によるエフェクター細胞の前処理によっ

て NK 活性は増強するが, niphedipine はこの作用を抑制しなかった。一方, assay 系への niphedipine 添加による NK 活性の低下は IFN- $\alpha$  の添加により軽減された。

4) リンパ球と niphedipine の混合培養前後での NK 細胞表面抗原の有意な変化は認められなかった。

以上のことは,  $\text{Ca}^{2+}$  が NK 細胞の抗腫瘍活性に重要な因子となっていることを示しており, その Kinetic Study から  $\text{Ca}^{2+}$  が関与するのは NK 活性の初期過程と考えられた。一方, IFN- $\alpha$  の NK 活性増強作用と niphedipine との関係では, 少なくとも増強作用の一部は  $\text{Ca}^{2+}$  を介さないで発現することが示唆され, IFN- $\alpha$  の作用機序に関してさらに検討が必要と思われる。

#### 結論

今回の実験で, NK 細胞の標的細胞障害過程に  $\text{Ca}^{2+}$  が重要な役割を演じていることが示されたが, IFN- $\alpha$  による NK 活性増強作用の一部は  $\text{Ca}^{2+}$  を介さないで発現することが示唆された。

## 論文審査の要旨

本論文は、Natural Killer (NK) 細胞の標的細胞障害過程に Ca イオンが重要な役割を演じていることを示し、インターフェロン- $\alpha$  による NK 活性増強作用の一部は、Ca イオンを介さないで発現することを示したもので、医学上価値あるものと認める。

### 主論文公表誌

ヒト Natural Killer Activity に及ぼすカルシウム拮抗剤の影響

日本臨床免疫学会会誌 第10巻 第4号  
392～400頁 (昭和62年8月31日発行)

### 副論文公表誌

- 1) Natural Killer Activity が低値を示した壊死性リンパ節炎の3症例  
日臨免疫会誌 7 (4) 261～268 (1984)

- 2) 悪性リンパ腫を合併した Sjögren 症候群の1例  
臨床血液 27 (1) 84～89 (1986)

- 3) 再燃を来した Fisher 症候群の1例  
東女医大誌 56 (7) 606～611 (1986)

- 4) Antithymocyte Globulin (ATG) 療法が有効であった重症再生不良性貧血の1例  
臨床血液 28 (9) 1619～1623 (1987)