

学位授与番号	医博甲第1016号		
学位授与年月日	平成3年12月31日		
氏名	佐野正登		
学位論文題目	組換えDNAによる合成ヒト骨格筋アセチルコリン受容体 α サブユニットの抗体結合部位		
論文審査委員	主査	教授	高守正治
	副査	教授	竹田亮祐
		教授	福田龍二
		教授	山本博

内容の要旨および審査の結果の要旨

骨格筋ニコチン性アセチルコリン受容体 α サブユニットは、神経難病重症筋無力症の病原自己抗体の主標的と考えられている。本論文は、アセチルコリン受容体 α サブユニットの主要細胞外露呈領域に対する抗体の結合部位を明らかにすることを目的とした。

ヒトアセチルコリン受容体はその全一次構造が知られており、437残基から成る α サブユニットにおいて、残基番号1から210の部分が主要細胞外露呈領域を構成している。本研究では、この残基番号1から210よりなるリコンビナント合成アセチルコリン受容体に対する抗体の結合特性について検討を加えた。

この合成受容体でラット、ラビット及びマウスを免疫し、それぞれの動物の血清の免疫学的結合特性を酵素免疫法で調べた。また41種のラット抗合成受容体単クローン抗体の結合特性も検討した。酵素免疫法に用いた抗原は、お互いに順次8残基ずつ重複するそれぞれ16アミノ酸残基ずつより成る26個の合成ペプチドであり、ヒト α サブユニットの主要細胞外露呈領域を隈無く網羅していた。

その結果は以下の通りであった。

- 1) 3動物種すべてのIgG抗体は、3つの別々の区画に集まる合成ペプチドと結合することが明らかとなった。これらは次に述べる3区画であった。

区画Ⅰ：残基番号9-24は総ての動物種により認識された。

区画Ⅱ：残基番号57-104はラットにより、57-88はラビットにより、57-80はマウスにより認識された。

区画Ⅲ：残基番号137-184はラットにより、145-184はラビットとマウスにより認識された。

- 2) 41種の単クローン抗体のうち29種が、抗血清によって同定された3つの抗体結合区画のうち、第Ⅱ、第Ⅲ区画に含まれる合成ペプチドと結合した。

- 3) 抗体結合性の高い領域は、第Ⅱ区画中の残基番号65-72、81-96領域および第Ⅲ区画中の残基番号153-168領域であった。

以上の研究はヒトアセチルコリン受容体 α サブユニットの細胞外露呈領域にB細胞刺激性領域が多数潜在するという新しい知見をもたらした。本研究は、自己免疫性機序を背景にもつレセプター病について、分子レベルからの理解を深め、また神経難病重症筋無力症の抗体特異的治療法開拓に貴重な情報を提供し、基礎および臨床神経免疫学に寄与する論文と評価された。