

| | |
|---------|---|
| 学位授与番号 | 医博甲第1035号 |
| 学位授与年月日 | 平成4年3月31日 |
| 氏名 | 小島久典 |
| 学位論文題目 | 骨格筋アセチルコリンレセプター・クラスターに対する免疫および薬理学的因子の影響 |

| | | | |
|--------|----|----|------|
| 論文審査委員 | 主査 | 教授 | 高守正治 |
| | 副査 | 教授 | 東田陽博 |
| | | 教授 | 正印達 |

内容の要旨および審査の結果の要旨

本研究は、神経筋接合部に存在するニコチン性アセチルコリンレセプター (AChR) の筋細胞膜上に於ける凝集現象すなわちクラスタリングを利用し、(1) 同AChRを標的とする自己免疫性疾患である重症筋無力症患者血清中の液性因子が、AChRの筋細胞膜上に於ける凝集現象にどのような影響を与えるか、(2) もし影響が存在するならばどのような液性因子がかかわると考えられるか、(3) このようなレセプターの凝集現象や離散現象にどのような細胞膜下の構造がかかわるか、の検討を試みたものである。

方法として、ラットの初代筋培養細胞を作成し、重症筋無力症患者血清または細胞骨格系を修飾する可能性のある薬物を加えた後、AChRに特異的に結合する α -バンガロトキシンの蛍光標識物にて蛍光染色を行った。レセプターの筋細胞膜上に於ける凝集現象の評価は、筋細胞膜上の蛍光量をレーザーサイトメーターにて測定し、検討を試みた。

その結果、対照群では、 $50 \pm 12\%$ の筋細胞にAChRの凝集物すなわちAChRクラスターが観察されたが、重症筋無力症患者血清処理群では、クラスターの出現頻度は $25 \pm 13\%$ と有意な ($p < 0.01$) 低下が観察された。この患者血清に認められたクラスターの維持阻害活性は、患者血清中の抗AChR抗体価と相関関係 (結合型, $p < 0.01$; 阻害型, $p < 0.05$) が認められた。一方、患者血清の細胞膜自体の流動性への影響は認められなかった。従って、患者血清はAChRクラスターの維持阻害活性を有し、この活性は抗AChR抗体自体またはこれと相関して変化する因子と考えられた。

薬剤処理の結果からは、カルモジュリン阻害剤であるW-7やC-キナーゼを活性化するTPAに著明なAChRクラスターの維持阻害活性を認めたことより、AChRクラスターを筋細胞膜下で維持していると考えられる細胞骨格系はカルモジュリンにより安定化されており、C-キナーゼはこれに拮抗する可能性が示唆された。これらは、レセプターに抗体が結合したときのような変化が細胞膜下で引き起こされ、病態に結びつくかを知るうえで貴重な情報を提供し、自己免疫性受容体病の解明に、受容体のみならず、細胞骨格系を含む受容体周辺機構の変化を知ることの重要性を示唆する研究として評価された。