

Title	2次免疫反応の抗原認識機構
Author(s)	濱岡, 利之
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/29662
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 27 】

氏名・(本籍)	濱 岡 利 之 はま おか とし ゆき
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 1 6 4 6 号
学位授与の日付	昭 和 4 4 年 3 月 2 8 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 内 科 系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	2 次免疫反応の抗原認識機構
論文審査委員	(主査) 教 授 山 村 雄 一 (副査) 教 授 須 田 正 己 教 授 北 川 正 保

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

1 次抗原刺激を受けた生体には、流血抗体と共に、それ自身は抗体を産生しないが、抗原の再刺激により特異的に反応して、増殖分化をとげ抗体産生細胞になりうる状態の細胞（記憶細胞）が出現してくる。又再度投与された同じ抗原は、1 次抗原刺激の結果産生された流血抗体と抗原-抗体結合物 (Ag-Ab complex) を形成し immune elimination により網内系細胞に取込まれ流血中より急速に消失する。著者は 2 次免疫反応の抗原認識機構に関して、immune eliminatoin として知られる現象が重要な役割を果す事を推定するに至り、この際に果す抗体の役割について検討を試みた。

〔 実験方法並びに結果 〕

1) 結晶細菌性 α -アミラーゼ (BaA) を抗原として Freund's incomplete adjuvant で 1 次抗原刺激を受けた ddO 系マウスの記憶細胞を含む脾臓及びリンパ節細胞 (primed cell) に, in vitro で抗原を接触させ, あらかじめ 600 R の X 線照射で免疫能を低下させた同系マウスの静脈内に細胞移入して, 生体内培養を行なうと, 記憶細胞による 2 次免疫反応の結果産生された抗体が, recipient の血中に検出される。この方法で記憶細胞の 2 次投与抗原に対する反応性が解析出来る。

2) 正常無処置マウスに 2 μ g BaA を Ag-Ab complex の形で静注し, 1 時間後 immune elimination で抗原を取込んだ脾臓をとり, 細胞浮遊液を作成後, よく洗滌して細胞に結合した抗原のみとする。そして primed cell と in vitro で混合後生体内培養に移した。Ag-Ab complex を静注した動物の脾細胞に結合した抗原は, 抗原そのもの (free Ag) を静注した場合に比較して著明な 2 次免疫反応を記憶細胞にひき起した。又 in vitro で正常動物より取った脾臓或いはリンパ節細胞に抗原を free Ag 又は Ag-Ab complex の形で接触させても, 同様の結果がより明瞭に再現された。

3) 抗原を Ag-Ab complex の形で in vivo 或いは in vitro で接触させると, free Ag の形で接

触させた場合に比べ、細胞に結合する抗原量はかなり増大した。そこで *in vivo* 或いは *in vitro* で接触させる抗原量を free Ag の場合、Ag-Ab complex の10倍量として、primed cell と合わせる際に、細胞に結合した抗原量で一致させた。この場合でも Ag-Ab complex で接触させた細胞では明らかに 2 次免疫反応を記憶細胞にひき起したのに、free Ag の場合では殆んどひき起し得なかった。この事は Ag-Ab complex と接触させた場合、細胞に結合する抗原量の増大のみが、2 次免疫反応の増強現象に結びついたのでなく、Ag-Ab complex では記憶細胞に 2 次免疫反応をひき起す上で有効な形で、抗原が細胞に結合した事を示す。

4) そこで Ag-Ab complex の形で抗原を結合する細胞が、どのようなものかを検討した。リンパ節細胞を glass wool column を通過させ、macrophage を出来るだけ除くと、Ag-Ab complex と接触させても、元のリンパ節細胞に比べ記憶細胞に対し低い 2 次免疫反応しか起し得なくなった。又 thioglycollate medium の腹腔内投与で得た腹腔滲出細胞に I^{25} -BaA を Ag-Ab complex の形で接触させると、autoradiography で macrophage に一致して抗原がみとめられた。又この腹腔滲出細胞は記憶細胞に対し著明な 2 次免疫反応をひき起した。

以上の事実より抗体存在下で抗原は Ag-Ab complex を形成して、macrophage に摂取され、有効な免疫情報が macrophage より記憶細胞に伝達されたと考えられる。

5) この過程で記憶細胞にひき起す 2 次免疫反応の強さは、primed cell に直接 *in vitro* で抗原を接触させた場合、或いは primed cell を移入後、抗原刺激を recipient に与えた場合にみられたのと同程度のものであった。

6) 次に抗原が Ag-Ab complex の形で macrophage に摂取され免疫原性を発揮する際の、抗体の作用機作を検討した。pepsin 分解により Fc 部分を除いた $F(ab')_2$ 抗体で作った Ag-Ab complex に接触させた macrophage では、記憶細胞に殆んど有効な 2 次免疫反応をひき起さなかった。この事は、抗体の作用機作として Ag-Ab complex 形成による起る抗原分子の aggregate の形成が、抗原の macrophage への取込み即ち 2 次抗原認識機構に役割を果すのではなく、Ag-Ab complex を形成した際の抗体の Fc 部分が重要である事を示す。

7) immunoabsorbent で精製した抗体で Ag-Ab complex を形成し、*in vitro* で培養液中に血清成分を共存させずに接触させても、macrophage は有効な 2 次免疫反応を記憶細胞に起しえた。又ここにモルモット血清或いはマウス血清を共存させても活性に何ら変化がみられなかった。この事から Ag-Ab complex が macrophage と反応する際、抗体以外の血清成分例えば補体等は、この系では関与しないと思われる。

8) 抗体のみを先ず macrophage に接触させて、洗滌後、抗原と接触させても macrophage は記憶細胞に対する免疫原性を示さなかった事より、この系で抗体は cytophilic antibody として関与しない。

9) しかし macrophage と抗体を incubate する際、抗原を共存させると活性が出現した。又精製特異抗体を I^{131} で、抗原を I^{25} で label した paired labeled Ag-Ab complex で macrophage への取込みを *in vivo* でみると、抗原と抗体共存下で抗原及び抗体の取込みが亢進された。これらの事より 2 次抗原認識の際、抗体によって抗原が macrophage に結合される機作として、抗原が抗体と

結合する事より起る抗体の Fc 部分の変化が, macrophage 上の receptor との結合に関与すると推定される。

〔総括〕

2次免疫反応の抗原認識の第1段階で, 1次抗原刺激の結果産生された抗体は2次投与抗原と Ag-Ab complex を形成する。そして抗体の Fc 部分が関与して macrophage に抗原を摂取させる。抗原は恐らく一定の processing をうけた後に, 何らかの形で macrophage より記憶細胞へ有効な免疫情報として伝達されると考えられる。

論文の審査結果の要旨

免疫担当細胞の生体内培養系を用いて, 免疫記憶細胞の抗原認識機構を研究した。その結果, 抗原は macrophage に摂取されて, 記憶細胞に免疫情報として伝達される経路が存在する。又 macrophage の抗原摂取を含めた, この抗原認識機構に, 流血抗体が重要な役割を果す。そこで抗原認識に果す抗体の作用機作について, 更に解析を行った。