



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | ハプテン-同種キャリアーによるハプテン特異的T細胞の出現について  |
| Author(s)    | 山下, 優毅  |
| Citation     | 大阪大学, 1974, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/31131">https://hdl.handle.net/11094/31131</a>   |
| rights       |   |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 【5】

|         |                                      |         |        |          |
|---------|--------------------------------------|---------|--------|----------|
| 氏名・(本籍) | やま<br>山                              | した<br>下 | う<br>優 | き<br>毅   |
| 学位の種類   | 医                                    | 学       | 博      | 士        |
| 学位記番号   | 第                                    | 3058    | 号      |          |
| 学位授与の日付 | 昭和49年3月25日                           |         |        |          |
| 学位授与の要件 | 医学研究科生理系<br>学位規則第5条第1項該当             |         |        |          |
| 学位論文題目  | ハプテン-同種キャリアーによるハプテン特異的T細胞の<br>出現について |         |        |          |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教授                           | 北川      | 正保     |          |
|         | (副査)<br>教授                           | 山村      | 雄一     | 教授 坂本 幸哉 |

## 論文内容の要旨

## 〔研究目的〕

ハプテン-キャリアー結合物に対する抗ハプテン抗体の産生には、骨髄由来の Hapten-primed B cell と胸腺由来の Carrier-primed T cell の協同作用が必要である。B細胞は細胞表面に抗体様の受容体を有し、ハプテン基と特異的に反応する。T細胞も受容体を有しているが、その性質や、キャリアーのいかなる部位を認識するかは、よくわかっていない。演者は、マウス免疫性グロブリンGを同種キャリアーとして、種々のハプテン基を結合させたものを抗原に用いることにより、ハプテン特異的B細胞及び、ハプテン特異的T細胞の出現を見出し、この系を用いて、B細胞とT細胞間の協同作用を解析した。

## 〔実験方法〕

ddo マウスを使用し、同種キャリアーとして、ddo マウスの血清から、免疫性グロブリン G(M $\gamma$ G) を精製した。異種のキャリアーとしては、細菌性 $\alpha$ -アミラーゼ (B $\alpha$ A)、タカアミラーゼ A(TAA)、Keyhole limpet hemocyanin(KLH) 及びウシ血清アルブミン (BSA) を使用した。ハプテン基には、2,4-dinitrophenyl (DNP) 基、*p*-azobenzoate (PAB) 基、及び *m*-azobenzoate (MAB) 基を使用し、Eisen らの方法により DNP-蛋白を、Tabachnick らの方法により Azo-蛋白を作用した。

これらのハプテン-キャリアー結合物を Freund's complete adjuvant とともに50 $\mu$ g 腹腔内、50 $\mu$ g 背部皮下に免疫し、約4週後に、これらのマウスの脾臓及びリンパ節の細胞浮遊液を作成し、in vitro で二次抗原と混合し、600RX線全身照射を行ったマウスに移入し、生体内培養を行った。抗ハプテン抗体の検出は、DNP-BSA を CrCl<sub>3</sub>法で結合させたヒツジ赤血球及び、ジアゾ化合物により直接ハプテン基を結合させたヒツジ赤血球を用い、細胞移入後7日目の Recipient マウスの脾臓の間接溶血斑形成細胞を、Cunningham の方法で測定することにより行った。

[実験結果]

- (1) ハフテン-同種キャリアーである DNP-M $\gamma$ G でマウスを免疫することにより、抗 DNP 抗体の産生が認められた。

DNP-M $\gamma$ G-primed cell は、DNP-M $\gamma$ G で二次抗原刺激を行っても、DNP-KLH, DNP-B $\alpha$ A 等の別のキャリアーを用いても、有効に抗 DNP 抗体の産生が惹起された。これに対して、DNP-異種キャリアー、たとえば、DNP-TAA-primed cell は、DNP-TAA で二次抗原刺激を行うと、著明な抗 DNP 抗体の産生がみられるが、DNP-KLH, DNP-B $\alpha$ A 等の別のキャリアーを用いて二次抗原刺激をしても、ほとんど抗 DNP 抗体の産生はみられなかった。

このことから、DNP-M $\gamma$ G で免疫することにより DNP 特異的 B 細胞と DNP 特異的 T 細胞が出現し、それらの細胞が DNP 基を介して協同作用をした結果 DNP-M $\gamma$ G-primed cell は別のキャリアーを使用しても、抗 DNP 抗体を産生するようになったと考えられる。

- (2) DNP-M $\gamma$ G-primed cell を、in vivo でウサギ抗マウス胸腺細胞抗血清 (ATS) で処理すると、DNP 特異的 B 細胞の反応性は正常に保持されているにもかかわらず、DNP-M $\gamma$ G, DNP-KLH で二次抗原刺激を行っても、抗 DNP 抗体の産生はみられなくなった。

DNP-M $\gamma$ G-primed cell を in vitro で 600RX 線照射を行うと、DNP-M $\gamma$ G で二次抗原刺激を行っても、抗 DNP 抗体の産生は起らなくなった。しかし、このような細胞に、DNP 特異的 B 細胞として、DNP-B $\alpha$ A-primed cell を補充すると、抗 DNP 抗体の産生が回復した。

- (3) DNP-KLH-primed cell を DNP-M $\gamma$ G-PAB で二次抗原刺激を行っても、抗 DNP 抗体の産生はほとんどみられなかった。しかし、ここに PAB-M $\gamma$ G-primed cell を共存させると、抗 DNP 抗体の産生が惹起された。この時、M $\gamma$ G-primed cell を共存させたのでは、抗 DNP 抗体の産生はみられなかった。従って PAB-M $\gamma$ G で免疫することにより PAB 基に対して T 細胞が出現したと考えられる。

DNP-B $\alpha$ A-primed cell と、PAB-M $\gamma$ G-primed cell を混合し、DNP-M $\gamma$ G-PAB で二次抗原刺激を行うと、著名な抗 DNP 抗体の産生が惹起されたが、DNP-KLH-PAB を用いたのでは、抗 DNP 抗体の産生は弱くなり、DNP-M $\gamma$ G では、抗 DNP 抗体の産生はほとんどみられなかった。

- (4) DNP-KLH-primed cell を DNP-M $\gamma$ G-PAB で二次抗原刺激を行う時、PAB-M $\gamma$ G-primed cell を共存させると、著名な抗 DNP 抗体の産生が惹起されたが、PAB-M $\gamma$ G-primed cell の代わりに、MAB-M $\gamma$ G-primed cell を用いたのでは、抗 DNP 抗体の産生は弱くなった。又、逆に DNP-M $\gamma$ G-MAB を抗原に用いた場合でも、ハフテン基に特異性がみられた。このように T 細胞はハフテン基のかなり厳密な構造を識別していると考えられる。

しかし、この時、PAB-M $\gamma$ G-primed cell 及び、MAB-M $\gamma$ G-primed cell 中の PAB 特異的 B 細胞及び、MAB 特異的 B 細胞の特異性を検討する為に、同時に、抗 PAB、抗 MAB 抗体の産生を比較すると、各々の B 細胞は、別のハフテン基で刺激したのでは、ほとんど抗体を産生しなかった。

[総括]

- (1) ハプテン-同種キャリアーで免疫することにより、ハプテン特異的 T 細胞の出現がみられた。
- (2) ハプテン特異的 T 細胞は、in vivo で ATS に感受性で、in vitro での X 線照射に抵抗性であった。
- (3) ハプテン特異的 T 細胞は、ハプテン基のみに向けられているものと、ハプテン基の結合したキャリアー部分を含めて認識しているものが存在する。
- (4) ハプテン特異的 T 細胞は、ハプテン基のかなり厳密な構造を識別することができる。しかし、B 細胞の特異性と比較すると、その程度は少し低いと考えられる。

論文の審査結果の要旨

大多数の抗原に対して抗体産生が誘発されるには機能と起源を異にする少くとも2種のリンパ球B細胞とT細胞の協同作用が必要と考えられている。この関係はハプテン-キャリアー系でよく解析され、ハプテン基に対する抗体産生にはハプテン基に向けられたB細胞をキャリアーに向けられたT細胞が補助することが必要であるとされている。この際キャリアー自身が免疫原性を有することが必要であるが、キャリアーを同系または自己の成分としても、ハプテン基に対して抗体産生が起りその機序が明らかでなかった。

本研究は同系または自己の成分をキャリアーとするとときハプテン基に対してB細胞とT細胞が産生されることを明らかにし、T細胞に対する決定基を化学構造との関連性において論ずることが可能になり、自己抗体産生やがん免疫の研究にも有力な手がかりを与えた点で高く評価される。