



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | ミコバクテリア細胞壁のアジュバント活性   |
| Author(s)    | 谷山, 忠義  |
| Citation     | 大阪大学, 1976, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/31564">https://hdl.handle.net/11094/31564</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">大阪大学の博士論文について</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

【2】

|         |   |
|---------|---|
| 氏名・（本籍） | 谷 山 忠 義                                       |
| 学位の種類   | 医学博士  |
| 学位記番号   | 第 3568 号                                      |
| 学位授与の日付 | 昭和 51 年 3 月 25 日                              |
| 学位授与の要件 | 医学研究科内科系<br>学位規則第 5 条第 1 項該当                  |
| 学位論文題目  | ミコバクテリア細胞壁のアジュバント活性                           |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教授 山村 雄一<br>(副査)<br>教授 堀 三津夫 教授 北川 正保 |

論文内容の要旨

〔目的〕

従来より結核死菌が強いアジュバント活性を有し、その鉱物油懸濁液は Freund's complete adjuvant として有名である。東らは、先に結核菌細胞壁が主要なアジュバント活性因子の一つであることを報告している。本研究は細胞壁のアジュバント活性発現のメカニズムについて細胞レベルで検討することを目的とした。

〔方法ならびに成績〕

1. 体液性抗体産生に対する効果

In vitro 系 (Marbrook法) を用いた場合、BCG 細胞壁 (BCG-CWS) は、ヒツジ赤血球 (SRBC)、ハプテン-蛋白質 (DNP-KLH) に対する抗 SRBC、および抗ハプテン抗体産生細胞 (PFC) の産生を著明に増加させ、その効果は、19S 抗体にのみ認められた。BCG 以外の mycobacteria および近縁菌 (nocardia, corynebacteria) の細胞壁にも in vitro に於ける強力なアジュバント効果が認められた。つづいて細胞壁の構成々分について検討した。Mycobacteria の細胞壁は "Mycolic acid-arabinogalactan-mucopeptide" 複合体より成り、その構成々分である arabinose mycolate, arabinogalactan にはアジュバント活性がなく、acid-treated CWS (主に mucopeptide 部分より成る)、water soluble adjuvant (WSA) [mycolic acid を欠き、arabinogalactan-mucopeptide より成る] にアジュバント活性が認められることから、アジュバント活性発現に mucopeptide 部分が重要な役割を果していることが示唆された。

In vitro アジュバント活性発現機構について、添加時間の実験から抗原投与後に起こる免疫反応の初期に働くことが明らかになった。BCG-CWS は、胸腺依存抗原 (T-dependent antigen) を用いた

場合、**macrophages** を除いた脾細胞、**T-cells** を除いた脾細胞では、アジュバント効果を全く示さないことから、**macrophages**, **T-cells** の代わりをする **2-mer-ptoethanol**, **lipopolysaccharide** とは、かなり異なったメカニズムが考えられる。更に **T-dependent antigen** に対してのアジュバント活性発現には、**macrophages**, **T-cells**, 骨髄由来細胞 (**B-cells**) の三つの細胞群が必要であることが明らかになった。更に **BCG-CWS** の標的細胞に関して **T-cells** の指標であるヘルパー活性を測定すると、担体で免疫する際、**BCG-CWS** がヘルパー **T-cells** の機能を増強していることより、**T-cell** が標的細胞であることが示唆された。

## 2. 細胞性免疫に対する効果

**Allograft response** の系 [**C57BL/6-mice**(**H-2<sup>b</sup>**) を **H-2<sup>d</sup>** **alloantigen** で免疫する] を使用し、鉱物油処理 **BCG-CWS**(**o/w**型) の **T-cell-mediated cytotoxicity** に対する効果を検討した。**Mastocytoma** 細胞 ( $10^4$ 個) を **BCG-CWS** ( $100\mu\text{g}$ ) と共に腹腔へ投与すると 6 日頃より脾臓中に **cytotoxic effector cell** が出現し、ピーク時において、**mastocytoma** 細胞 ( $3 \times 10^7$ 個) で免疫した場合に匹敵し得る **cytotoxicity** を示した。**Cytotoxic effector cells** は、脾臓以外に腸間膜リンパ節にもみられた。出現した **effector cells** は、抗原特異性を示し、**anti- $\theta$  serum** と **complement** に感受性があり、55 日間に亘りその存在を認めた。前述した様に **mastocytoma** 細胞 ( $10^4$ 個) を **BCG-CWS** と共に免疫すると、**cytotoxicity** が強く亢進されたが、その際血清中の抗 **mastocytoma** 抗体産生に対してほとんどアジュバント効果がみられなかった。同様の結果は、**trinitrophenyl** (**TNP**) 化した **mastocytoma** 細胞を抗原とし、抗ハプテン産生細胞の測定により確認された。

[総括]

**BCG-CWS** のアジュバント活性を細胞レベルで検討し、次の結論を得た。

1. **In vitro** 抗体産生系を用いても、**in vivo**と同様 **BCG-CWS** は強いアジュバント活性を示し、**19-S** 抗体にのみその効果を認めた。アジュバント効果発現には、胸腺依存抗原の場合、**macrophages**, **B-cells** **T-cells** の 3 細胞群が必要であり、**BCG-CWS** の標的細胞は **T-cells** であることを明らかにした。
2. 鉱物油処理 **BCG-CWS** は、**T-cells-mediated cytotoxicity** に対して著明なアジュバント効果を示さず、**cell-mediated cytotoxicity** を強く亢進することを明らかにした。

## 論文の審査結果の要旨

ミコバクテリア細胞壁 (**CWS**) のアジュバント活性について細胞レベルで検討を行い、**BCG-CWS** は、**in vitro** 系および **allograft** 系のいずれに於いても、主として **T**細胞を賦活することを明らかにし、**BCG-CWS** の抗腫瘍活性の作用機構に対する基礎的解明に有力なモデルを提供したので学位を与えることに値することを認める。