

Title	T-T細胞間相互作用による免疫応答の調節
Author(s)	吉沢, 宗敏
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31933
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	吉 沢 宗 敏
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 4 0 7 3 号
学位授与の日付	昭 和 52 年 10 月 3 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	T-T細胞間相互作用による免疫応答の調節
論文審査委員	(主査) 教 授 北川 正保
	(副査) 教 授 坂本 幸哉 教 授 山村 雄一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

一般に免疫応答は、与えられた抗原の特異性に対応した免疫担当細胞群の相互作用によって行われている。このうちT細胞群では体液性抗体産生に補助的に働くヘルパーT細胞(Th), Thの応答性に影響を与えるサプレッサーT細胞(Ts), 細胞性免疫に関与するエフェクターT細胞等が知られている。マウスに、自己血清成分をhaptен化して免疫するとhaptен基反応性Thばかりでなくhaptен基反応性-Tsも同時に出現していることが明らかにされているが、本研究においてはhaptен基反応性-T細胞がcarrier分子上のhaptен基に対しても反応性を有するという性質を利用してThからThへのT-T細胞間相互作用,あるいはThから細胞性免疫に関与するkiller T細胞へのT-T細胞間相互作用の有無を検討し、この知見をもとにhaptен基反応性-T細胞による免疫応答の人為的制御に至る可能性を実験的に追求した。

〔方法及び結果〕

haptен基反応性-T細胞の誘導にはp-azobenzoate基(PAB), dinitrophenyl基(DNP), benzylpenicilloyl基(BPO)およびtrinitrophenyl基(TNP)を結合したマウス血清 γ -globulin (haptен-MGG)を用いた。Th活性の変動は2つのhaptенを結合したMGGを2次抗原としてDNP-KLH(keyhole limpet hemacyanin)あるいはBPO-OVA(ovalbumin)で免疫された細胞群と共にX線照射したマウスに細胞移入し、DNP基あるいはBPO基特異的B細胞の反応性で測定した。Th及びTsの不活性化はhaptен基を結合したD-GL(D-Glu, D-Lysの60:40 mol%のco-polymer)の処置により行った。killer T細胞の出現の有無はX-5563骨髄腫(PC)を用い、それぞれの条件により免疫されたマウス脾臓中

に出現している killer T細胞の活性を $[^3\text{H}]$ -uridineで標識されたPCを標的細胞に *in vitro* cytotoxicity testを行うことにより測定した。

1. T-T細胞間相互作用によるヘルパーT細胞の出現増強効果

ThからThへの相互作用の有無について、すでに存在するThが他の特異性の異なるThの生成にどのように作用するかを検討した。すなわちBPO-MGGあるいはBPO-OVAで免疫し、3週間後にBPO-MGG-PABで追加免疫した。BPO-MGGで免疫されたマウスのPAB-Th活性は著明に増強されていたが、BPO-OVA免疫群ではまったく見られていないことから、抗BPO抗体あるいはBPO基反応性B細胞においては増強効果はなく、BPO-Thが抗原を介してPAB-Thの生成を増強したと考えられる。この際、BPO-Tsを不活性化する為にBPO-D-GLを前処置し、BPO-MGGで免疫するとさらにPAB-Thの生成が増強されていた。従って、すでに存在するThが他のThの生成を促進させた結論できる。

2. T-T細胞間相互作用によるヘルパーT細胞の免疫寛容誘導阻止効果

すでに存在する2つのThが、T-T細胞間相互作用を起すかどうかを、免疫寛容阻止という観点から検討した。すなわちPAB-MGGとDNP-MGGで免疫されたマウスに tolerogenとしてPAB-DGL-DNPを処置したが、PAB-Thはtoleranceに陥いらなかった。しかしPAB-MGGとDNP-KLHで免疫された群ではPAB-Thはtoleranceに陥いることから、抗DNP抗体あるいはDNP基反応性B細胞ではなく、DNP-Thがtolerogenを介してPAB-Thに働きかけた為にPAB-Thがtoleranceに陥いるのを予防したと考えられる。又hapten基をDNP基からBPO基にかえて行ったが、同様に阻止効果が成立した。従って、すでに存在するThがT-T細胞間相互作用を起しPAB-Thがtoleranceに陥いるのを阻止したと結論できる。

3. T-T細胞間相互作用によるkiller T細胞の生成増強効果

Thからkiller T細胞へのT-T細胞間相互作用を検討する為にTNP-MGGで免疫し、その後TNP基を結合したTNP-PCでさらに免疫した。これらのマウスでは、syngeneicな系においても allograft immunityにおいてもPCに対して著明なkiller T細胞が生成されていた。TNP-MGGのかわりにMGGあるいはTNP-HGG (ヒト γ -globulin)免疫群ではこの増強効果が見られず、又TNP-MGG免疫群ではTNP-Th活性及びTNP-Ts活性が認められることからTNP-Thを含むTNP基反応性T細胞がTNP-PCを介してkiller T細胞の生成を増強したと考えられる。この際、TNP-Tsを不活性化させる為にTNP-GLを前処置しTNP-MGGを免疫した群では、さらにkiller T活性が増強されていた。この方法を利用すれば抗腫瘍免疫の人為的増強も可能であると思われた。

〔総括〕

hapten基反応性T細胞をモデルにT-T細胞間相互作用を起こさせ、Thから他のThの生成促進、Thから他のThの寛容誘導阻止ばかりでなくhapten基反応性T細胞からkiller T細胞への生成増加を明らかにし、更にTsを不活性化させる事により抗腫瘍免疫の人為的増強をはかった。

論文の審査結果の要旨

本研究はハプテン・自己蛋白質結合物の免疫によって誘導されるハプテン反応性T細胞を利用してT-T細胞間相互作用を解析したものである。

その結果抗原分子上の1つのハプテン基に対するヘルパーT細胞が存在すると別のハプテン基に対するヘルパーT細胞の生成が増強されること、1つのハプテン基に対するトレランスの誘導は他のハプテン基に対するヘルパーT細胞の存在により阻止されること、腫瘍細胞のアロ抗原や腫瘍関連抗原に対するキラーT細胞の誘導は腫瘍細胞上のハプテン基に対するヘルパーT細胞が存在すると増強されることを明らかにした。

免疫応答の人為的制御へのアプローチに1つの実験的根拠を与えるもので、高く評価される研究である。