



|              |  |
|--------------|--|
| Title        | Concanavalin A反応性T細胞の活性化におけるIa抗原の役割  |
| Author(s)    | 水落, 利明   |
| Citation     | 大阪大学, 1980, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/32660">https://hdl.handle.net/11094/32660</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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">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

|         |  |       |    |          |
|---------|--|-------|----|----------|
| 氏名・(本籍) | 水  | 落     | 利  | 明        |
| 学位の種類   | 医  | 学     | 博  | 士        |
| 学位記番号   | 第  | 4902  | 号  |          |
| 学位授与の日付 | 昭和   | 55年   | 3月 | 25日      |
| 学位授与の要件 | 医学研究科                                      | 生理系専攻 |    |          |
|         | 学位規則第5条第1項該当                               |       |    |          |
| 学位論文題目  | <b>Concanavalin A反応性T細胞の活性化におけるIa抗原の役割</b> |       |    |          |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教授                                 | 浜岡    | 利之 |          |
|         | (副査)<br>教授                                 | 坂本    | 幸哉 | 教授 岸本 忠三 |

### 論文内容の要旨

#### [目的]

種々の免疫担当細胞の相互作用は、主要組織適合性抗原を支配する遺伝子群内に存在するI領域遺伝子産物(Ia抗原)により調節されていることが明らかにされている。たとえば、抗原特異的なproliferative T cellとantigen-presenting cell(APC)の相互作用は、両者がIa抗原特異性と同じにする場合のみ有効に行なわれるが、この現象は、T細胞が一次免疫の際に、抗原のみでなくAPC表面のIa抗原の特異性を同時に記憶するために、異なったIa抗原の特異性を有するAPCによっては有効な抗原情報を受け取り活性化されることができないと解釈できる。つまりAPC表面のIa抗原が、T細胞の反応性を決定する上で重要な役割を演じていることが示唆される。

Concanavalin A(Con A)は、強力なT細胞Mitogenとして知られているが、最近、Con AによるT細胞活性化の際でも、Ia抗原を有するAPCの存在が不可欠であることが示してきた。一方、一般的に蛋白抗原とは異なりCon AによるT細胞活性化の場合はT細胞と同系のAPCでなく異系のAPCによっても同等の反応性が引きおこされることから、APC表面のIa抗原そのものがT細胞の活性化に寄与するかどうか不明である。本研究ではCon AによるT細胞の活性化をモデルとして、抗原認識におけるIa抗原の果たす役割を検討することを目的とし、同種(同系および異系のマウス)、異種(モルモット)のT細胞とAPC、および、それぞれに特異的な抗Ia抗血清を使用して実験を行なった。

#### [方法]

BALB/c(H-2<sup>a</sup>)、C3H/He(H-2<sup>k</sup>)、A·TH(H-2<sup>t2</sup>)、およびA·TL(H-2<sup>t1</sup>)の各マウスと、

モルモット (Strain 13) を使用した。T細胞は、リンパ節細胞を Sephadex G-10とNylon Wool カラムを続けて通したもの用い、APCとしては、Mitomycin C処理 ( $50\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $37^\circ\text{C}$ , 1hr) をした脾細胞を用いた。T細胞の proliferation assay はマイクロプレート (Falcon, #3040) を用い、wellあたり  $2 \times 10^5$  個のT細胞と  $1 \times 10^5$  個のAPCを加えた。Con A は soluble ( $0.1\sim10\mu\text{g}/\text{ml}$ )、またはAPCにpulse ( $50\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $37^\circ\text{C}$ , 1hr) した状態で加えた。harvest (通常はday 3) の18~24時間前に<sup>3</sup>H-Thymidineを加え、細胞内に取り込まれた<sup>3</sup>Hのカウントを測定してT細胞の活性化の指標とした。抗Ia抗血清は、A·TH およびA·TL アウス、strain 2 および strain 13のモルモットをお互いに免疫して作成した。抗H-2K/D 抗血清として、N.I.H. より供与されたD-13 [(B10×L.P.R III) F<sub>1</sub> anti-B10·A (5R): anti-D<sup>a</sup>] およびD-28 [(A·CA×B10·BR) F<sub>1</sub> anti-A·SW; anti-K<sup>I</sup>D<sup>s</sup>, anti-D<sup>a</sup>] を用いた。

[結果] (1) リンパ節細胞を Sephadex G-10 およびNylon Wool カラムの両者を通すことにより purify されたT細胞は、それ自身ではCon A ( $1\mu\text{g}/\text{ml}$ ) に対してほとんど反応性を示さないが、 APCとしての脾細胞を加えるとその反応性は完全に回復する。この場合、T細胞に対して同系および異系のAPCは同等に反応性を回復させた (Fig. 1)。

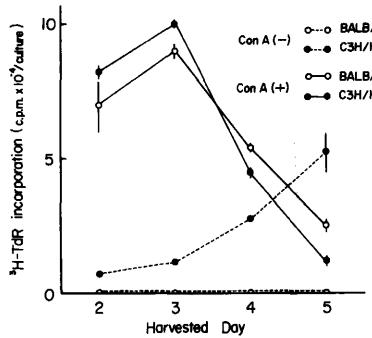


Fig. 1

Table 1

| Effect of anti-Ia antiserum on T cell proliferative response induced by Con A-pulsed syngeneic and allogeneic APC |                                |                            |                                 |                          |                 |
|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|--------------------------|-----------------|
| Purified T cells from   | Con A-pulsed spleen cells from | Antiserum added in culture | <sup>3</sup> H-TDR cpm on day 3 | spleen cells pulsed with | Suppression (%) |
| A·TL  | A·TL                           | NMS                        | 312                             | 16,452                   | —               |
|   |                                | A·TH anti-A·TL             | 144                             | 5,197                    | 68.4            |
| A·TL  | A·TH                           | A·TL anti-A·TH             | 216                             | 9,943                    | 39.6            |
|   |                                | NMS                        | 890                             | 17,964                   | —               |
| A·TH  | A·TH                           | A·TH anti-A·TL             | 724                             | 14,220                   | 20.8            |
|   |                                | A·TL anti-A·TH             | 557                             | 6,542                    | 63.6            |
| A·TH  | A·TL                           | NMS                        | 461                             | 8,467                    | —               |
|   |                                | A·TH anti-A·TL             | 226                             | 5,435                    | 35.8            |
| A·TH  | A·TL                           | A·TL anti-A·TH             | 125                             | 3,798                    | 55.1            |
|   |                                | NMS                        | 673                             | 13,981                   | —               |
| A·TH  | A·TL                           | A·TH anti-A·TL             | 255                             | 3,540                    | 74.7            |
|   |                                | A·TL anti-A·TH             | 319                             | 8,423                    | 39.8            |

$2 \times 10^5$  purified T lymphocytes from each strain were cultured with  $1 \times 10^5$  Con A-pulsed or non-pulsed spleen cells from each strain in the presence of  $1\mu\text{g}/\text{ml}$  normal mouse serum (NMS) or antiserum as indicated.

(2) このAPCによるT細胞の反応性の回復が、Ia抗原を介するものであるかを検討するために、同系および異系のT細胞とAPCの組み合わせで、それぞれに特異的な抗Ia抗血清を使用すると、T細胞に対する抗Ia抗血清はほとんど抑制作用を示さないが、APCに対する抗Ia抗血清の存在により、T細胞のCon Aに対する反応性は著明に減少した。(Table 1)，またAPCに対する抗H-2K/D 抗血清は全く抑制効果を示さなかった。つまり異系のAPCによるT細胞の活性化の場合もAPC上のIa抗原が重要と思われる。

(3) 以上のように、同系でも異系のAPCでもそれらのIa抗原を認識してT細胞の活性化が起きるが、Con Aに反応するT細胞は異種のAPC上のIa抗原をも認識して活性化されるだろうか。この点を検討するために、種々のwild miceをAPCとして用いるとBALB/cのT細胞は同系のAPCを用いた時と同等のCon Aに対する反応性を示した。しかし、これに反して xenogeneic なモルモットのAPCを用いた場合には、同系のAPCを用いた場合に比べると1/3~1/4程度の反応性しか回復されなかつた (Fig. 2)。逆にモルモットのT細胞を用いると、モルモットのAPCでは強い活性化が見られるが、マウスのAPCでは低い反応性しか見られなかつた。したがってT細胞は同種内のAPCの

Ia抗原の差異は区別しないが、異種のAPCのIa抗原は区別すると考えられる。

(4) xenogeneicなAPCによって活性化されるT細胞の反応性はわずかにしか見られないが、その反応はAPCに特異的な抗Ia抗血清により完全に抑制された。つまり、この弱いT細胞の反応性は、xenogeneicなAPCのIa抗原を認識した結果によるものと考えられる。

#### [結論]

Con Aに対するT細胞の反応性も、蛋白抗原の場合と同様に、APC上のIa抗原により調節されている。T細胞は同系および異系のAPCを区別しないが、異種のAPCは区別して認識する。また異系の場合も異種の場合も、APC上のIa抗原がT細胞の反応性を決定していることが明らかとなった。

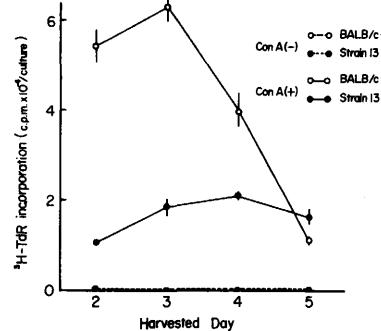


Fig. 2

### 論文の審査結果の要旨

本論文は、免疫応答におけるT細胞の抗原認識過程を解析するために、マイトーゲン(Con A)を用い、T細胞活性化の際のaccessory細胞上のIa抗原の役割について検討した。T細胞は同系と異系のIa抗原は区別せずに認識するが、異種のIa抗原は明らかに区別することがわかった。この結果は、T細胞レセプターの特異性についての有用な知見を与えると考えられる。