



Title	T細胞増殖因子を用いた、ヒト自己反応性T細胞のクローニングとその機能の解析
Author(s)	安波, 礼子
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32677">https://hdl.handle.net/11094/32677</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	安波礼子
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5224 号
学位授与の日付	昭和 56 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医学研究科 病理系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	T 細胞増殖因子を用いた、ヒト自己反応性 T 細胞のクローニングとその機能の解析
論文審査委員	(主査) 教授 山之内孝尚 (副査) 教授 岸本 忠三 教授 濱岡 利之

### 論文内容の要旨

#### [目的]

一般に免疫現象は、リンパ球が自己と非自己を識別し非自己に対して反応することを、その基盤としている。しかしながらヒト T 細胞は、放射線照射した自己の non-T 細胞分画と試験管内で培養すると、これに反応し増殖する。これを autologous mixed lymphocyte reaction (autologous MLR) という。はたしてこの現象は、T 細胞が何を認識して反応しているのか、あるいはこの反応する T 細胞はどのような機能をもった細胞なのか、また、autologous MLR は生体内でいかなる意義をもつか等は明らかにされていない。ただ、自己免疫疾患の患者についてこの反応が低下することが報告されている。そこでこの研究においては、autologous MLR に関する T 細胞の状態を明らかにするため、T 細胞増殖因子を用いて、autologous MLR によって活性化された自己反応性 T 細胞を試験管内で長期にわたって増殖させ、クローニングし、このようにクローニングされた自己反応性 T 細胞について免疫学的機能を解析した。

#### [方法ならびに成績]

autologous MLR で活性化された自己反応性 T 細胞を得る為、ヒト T 細胞  $5 \times 10^5 / ml$  を放射線照射した自己 non-T 細胞  $1 \times 10^6 / ml$  の存在下で 5 ~ 7 日間培養する。その後、クローニングする目的で、auto-reactive T 細胞を T 細胞増殖因子 (TCGF) を含む培養液中に移し、長期培養を試みた。実験に用いたリンパ球はすべてヒト扁桃腺より分離したものである。また T C G F は、扁桃リンパ球  $1 \times 10^6 / ml$  を P H A を混じた培養液中で 36 時間培養した培養上清である。T C G F を用いると、活性化された T 細胞は著しく増殖し、増殖率は培養開始時には 3 ~ 4 日で 5 ~ 10 倍に達するがしだいに低下して

ゆき、1カ月後にはほとんどTCGFに反応しなくなり増殖は停止する。そこで放射線照射した自己リンパ球 $1 \times 10^6 / ml$ を10~14日毎に添加すると、増殖率の低下をみるとなく、TCGF中での長期の培養維持が可能となった。このようにして1カ月以上培養維持したT細胞を、限界希釈法でクローンングしauto-reactive T細胞株を樹立した。そこで、このT細胞株についてその機能を検索したことろ、次のことが明らかになった。ヒトB細胞は、ポークウイードマイドーゲン(PWM)によりT細胞の存在下で活性化され免疫グロブリンを産生することが知られているが、この培養中に上に述べたauto-reactive T細胞株を混じると、免疫グロブリンの産生が抑制された。扁桃T細胞と同数あるいはそれ以上のauto-reactive T細胞を加えることにより、抑制は完全となる。一方、扁桃より得た正常T細胞を、このauto-reactive T細胞株と混合培養すると、扁桃T細胞の著明な増殖が誘導された。確立されたT細胞株は、TCGFを含む培養液で培養維持されているのであるが、この増殖の誘導が、T細胞株と共に培養中にもちこまれたTCGFやPHAによるものではないということは、このT細胞株に放射線を照射すると、増殖の誘導が低下することから明らかである。正常T細胞における増殖誘導のピークは、培養後4~5日目であり、この間TCGFの存在しない条件下では、auto-reactive T細胞株はほとんど増殖せず死滅する。従って増殖が誘導されたのは正常T細胞であることがわかる。このようにクローン化されたauto-reactive T細胞の添加により増殖を誘導されたT細胞を、前述のPWMによる抗体産生系に加えると、auto-reactive T細胞株を直接加えた時と同様に、免疫グロブリンの産生が阻止されることが明らかとなった。この結果は、次のように解釈しうる。

すなわち、auto-reactive T細胞は正常T細胞のうちの抑制性T細胞の前駆細胞に作用し、これを活性化する。つまり、抑制性T細胞の誘導に関与するT細胞サブセットである。

#### [総括]

autologous MLRで活性化されるT細胞はサプレッサーT細胞の前駆細胞に作用し、サプレッサーT細胞の誘導を促す。これにより自己免疫疾患の患者や類似の異常を有するマウスで、autologous MLRが低下しているという現象及びサプレッサー機能が低下しているという報告とを連関して説明する事ができる。TCGFを用いてサプレッサー誘導機能をもつT細胞の長期培養とそのクローン化に成功したのはこれが最初であり、このような細胞のクローン化により、サプレッサーT細胞が機能を異にするT細胞間の相互作用により活性化されることを、明らかにすことができた。この細胞株は、サプレッサーT細胞活性化機構の解析に、有用な手段を提供するものと思われる。

#### 論文の審査結果の要旨

この論文は、自己反応性T細胞を、T細胞増殖因子を用いて長期に培養して株化し、その免疫学的機能を検索したものである。その結果、このようにして確立された自己反応性T細胞株は、正常T細胞の増殖を促し、又、抗体産生系に添加すると抑制効果を示す。すなわちこの細胞株は、正常T細胞中のサプレッサー前駆細胞サブセットを刺激し、サプレッサー細胞を誘導するという機能を有する可能性が示唆された。このようにして確立された細胞株は、ヒトの免疫応答調節機構の解析に、有用な手段を提供するものと思われる。