

Title	抗原結合ムラミルペプチド投与によるIgE抗体産生の選択的抑制
Author(s)	中西, 憲司
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32687
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)	中 西 憲 司
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5 2 1 3 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 内科系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	抗原結合ムラミルペプチド投与による IgE 抗体産生の選択的抑制
論文審査委員	(主査) 教授 岸本 忠三 (副査) 教授 伊藤利根太郎 教授 濱岡 利之

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

I 型アレルギー反応は、IgE 抗体により惹起されるわけであるが、IgE 抗体産生を人為的に抑制する実験的方法を作成することにより、アレルギーの有効な免疫学的治療法を開発することを目的とした。

[方法及び成績]

結核死菌にハプテン基 (2, 4-Dinitrophenyl 基) を結合させたもの (DNP-Tbc と略す) を、BALB/c マウスに前投与し、2 週後に DNP 結合卵白アルブミン (DNP-OA) で免疫すると、抗 DNP IgE 抗体産生の抑制が認められる。一方、抗 DNP IgG 抗体産生には、全く抑制が見られない。この現象が、DNP-Tbc 投与により、脾細胞中に DNP 基に反応し、かつ IgE クラスのみを選択的に抑制するサプレッサー T 細胞が誘導される為であることが、明らかとなった。更にその抑制機構についての詳細な解析がなされてきた (J. Immunol. 121 2106(78))。このように、結核菌に抗原を結合させたものを投与することにより、抗原に対する IgE 産生の抑制が認められるわけであるが、結核菌そのものを人に投与することは適当でない。そこで、結核菌のアジュバント活性因子である Muramyl dipeptide (MDP) に着目して、DNP 基を MDP に結合させたもの (DNP-MTP)、あるいは、結核菌細胞壁に特徴的な Mycolic acid を導入した Mycoloyl MDP を化学的に合成し、これに DNP 基を結合した DNP-Mycoloyl-MTP を用いても、DNP-Tbc の場合と同様に、DNP 基に反応する IgE クラス特異的なサプレッサー T 細胞が誘導され、IgE 抗体産生の選択的な抑制が認められるか否かについて検討した。更に、天然抗原に対する IgE 産生の選択的抑制についても検討を加えた。

合成ペプチド：N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutaminyl-L-lysine(MTP)は、楠本氏(阪大・理)より恵与された。DNP-MTPは、アルカリ性下で等モルのMTPとFDNB(1-fluoro-2,4-dinitrobenzene)を反応させて作り、DNP-Mycoloyl-MTPは等モルのMycoloyl-MDP サクシネートとDNP-Lys-OMe(メチルエステル)を、テトラヒドロフラン溶液中で反応させて作製した。卵白アルブミンにMTPを結合させたMTP-OAは、永松氏(福岡大・薬)より恵与された。

2週間前にDNP-MTP, DNP-Mycoloyl-MTPあるいはMTP-OAをそれぞれ100 μ g腹腔内に投与されたBALB/cマウスに、DNP-OAあるいはOAで免疫した後、DNP並びにOAに対するIgE及びIgG抗体産生を測定した。IgE抗体はPassive Cutaneous Anaphylaxis(PCA)反応により、IgG抗体は、Farr法及びSolid phase radioimmunoassay法により測定した。

DNP-MTP 100 μ gをwater in oilの型で前投与されたマウスでも、抗DNP IgE抗体産生の有意な抑制が認められたが、DNP-Tbcによる抑制のように完全な抑制は認められなかった。そこでDNP-Mycoloyl-MTP 100 μ gをoil in waterの型でマウスに前投与したところ、DNP-OAによる抗原刺激に対して、前投与群では非前投与群に比較し、抗DNP IgE抗体産生の完全な抑制が認められた。一方、抗DNP IgG抗体の産生は全く抑制されなかった。DNP基を結合していないMycoloyl-MDPだけでは抑制効果が認められなかったことより、非特異的な抑制ではなく、抗原特異的なものだと考えられる。この抑制機構を解析する為、細胞移入実験を行った。DNP-Mycoloyl-MTP前投与マウス脾細胞及びそのT細胞分画を、それぞれ 7×10^7 個、 1×10^7 個づつ、正常マウスに移入した。そしてDNP-OAで免疫し、抗DNP IgE及びIgG抗体産生を測定した。その結果、DNP-Mycoloyl-MTP前投与マウスの脾細胞及びそのT細胞分画移入群では、著明な抗DNP IgE抗体産生の抑制が認められた。しかし、このT細胞分画を600R X線照射すると、その抑制活性は完全に失われた。これらの事から、DNP-Mycoloyl-MTP投与より、IgEクラス特異的サプレッサーT細胞が誘導される事が明らかとなった。

次に、人のアレルギー性疾患治療のモデルとして、DNP基のような人工抗原ではなく、天然のアレルゲンとして、卵白アルブミン(OA)を選び、これに対するIgE産生の抑制を試みた。OAにMTPを結合させたMTP-OA 100 μ gをwater in oil型でマウスに前投与し、2週後にOAで免疫すると、抗OA IgE抗体の産生が著明に抑制された。この抑制機構についても、細胞移入実験により解析したところ、MTP-OA投与を受けたマウス脾細胞中のT細胞分画を移入することにより、抗OA IgE抗体産生の著明な抑制が認められたが、抗OA IgG抗体産生には、全く抑制効果は認められなかった。更にこの抑制活性をもつT細胞分画に600 R X線照射を施すと、その抑制活性は完全に消失した。

[総括]

IgE抗体の産生には、T細胞による調節作用が重要であるが、抗原結合ムラミルペプチドの投与により、人為的にIgEクラスのみを選択的に抑制するT細胞を誘導しうることが明らかとなった。この実験系は、アレルギー疾患に対する有効な免疫療法の開発に、又、サプレッサーT細胞誘導機構を解析する上に於て、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

本論文は、IgE抗体産生を人為的に抑制する実験的方法を作成することにより、アレルギー疾患の有効な免疫療法を開発することを目的となされた。結核菌アジュバンド活性の最小単位である Muramyl dipeptide(MDP)にハプテンを結合させたもの、あるいは実際のアレルゲンである卵白アルブミンを結合させたものを投与することにより、抗原に特異的に反応しかつIgEクラスのみを選択的に抑制するT細胞が誘導しうること、更にこの誘導において抗原とMDPとの共有結合が必須であることが明らかにされた。したがってこの論文は、アレルギー疾患の有効な免疫療法の開発に、又、抑制性T細胞誘導機構を解析する上に於て、有用な手段を提出したものとして評価される。