

Title	ハプテン基特異的抑制性T細胞の誘導及びその受容体イデオタイプの解析
Author(s)	河, 面孝
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32691
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、 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

【1】

氏名・(本籍)	河 面 孝
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4997 号
学位授与の日付	昭和 55 年 5 月 31 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	ハプテン基特異的抑制性 T 細胞の誘導及びその受容体イデオタイプの解析
論文審査委員	(主査) 教授 坂本 幸哉 (副査) 教授 浜岡 利之 教授 岸本 忠三

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

免疫応答の調節は、種々の機能を異にした T リンパ系細胞により司られている事が明らかにされつつある。B 細胞に存在する抗原受容体は細胞表面上の抗体分子であるという事はほぼ確定されているが、一方、T 細胞のそれは依然不明確な点が多い。しかし、近年 T 細胞には、B 細胞あるいは抗体と同一のイデオタイプ (抗体の可変部領域により構成される抗体の型) が存在し、受容体分子の一部を構成している可能性が報告され、又このイデオタイプを介する免疫応答調節機構に関する研究が脚光を浴びつつある。本研究は、抗体産生に対し抑制的に働くハプテン基特異的 T 細胞をモデルに、T 細胞の抗原受容体イデオタイプを検索すると共に、この抑制性 T 細胞の誘導に関与する因子について解析する事を目的にしたものである。

〔方 法〕

BALB/c マウスにおける抗フォスフォルコリン (PC) 抗体は、その 90% 以上が同系由来の骨髓腫蛋白 TEPC-15 (IgA, k) と交叉反応性イデオタイプを有している。そこで PC に特異的な抑制性 T 細胞を誘導し、その T 細胞のもつ受容体イデオタイプについての検討した。マウスは BALB/c Cr 6 ~ 8 週令を用いた。抑制性 T 細胞を誘導する抗原として、para-diazonium phenylphosphoryl choline を、マウスの脾細胞にホウ酸緩衝液中で結合させた PC 化脾細胞 (PC-Sp), あるいは同系マウス γ グロブリン (MGG) と結合させた PC-MGG を用いた。更に TEPC-15 骨髓腫蛋白、及び抗 PC 活性を有するがイデオタイプを異にする MOPC-167 骨髓腫蛋白を、PC-BSA-Sepharose 4B immunoadsorbent column にて精製し、これを家兔に免疫して得られた抗体を、それぞれ異系正常マ

ウス血清あるいは脾細胞にて吸収し、更にTEPC-15-あるいはMOPC-167-Sepharose 4B immunoadsorbent columnにて精製して得られた抗T 15, 抗M 167イデオタイプ抗体(抗T 15Id抗体, 抗M 167Id抗体)も抑制性細胞を誘導する際の抗原として用いた。抑制性T細胞の活性は、DNP-KLHで免疫されたBALB/cマウス脾細胞を、抑制性細胞の存在下に2次抗原PC-KLH-DNPと共にin vitroで培養し、5日目の抗DNP IgG産生細胞の抑制で測定した。

[結果ならびに考察]

①PC-Sp $50\sim 70\times 10^6$ 個を静脈内に投与する事により、7日後の脾細胞内にPC基反応性抑制細胞活性が誘導できた。②なお、この抑制性細胞の中にはPC特異的及び非特異的抑制性細胞活性の両者が検出されたが、Azobenzene arsonate (ABA)-BSA-Sepharose 4B columnの通過でPC非特異的抑制性細胞活性は除去され、結果としてPCに特異的なもののみを得る事ができた。この事は、抑制性細胞活性の中にはPCハプテンを結合させた際に生じる共通構造(phenyl-diazo構造)にその特異性が向かったものも誘導されているが、ABA-BSAカラムでこれが選択除去され、結果としてPC特異的抑制性細胞活性のみが得られる事を示している。③これらPC反応性抑制性細胞は、抗Thy 1.2抗体と補体との処理によりその活性が失われる事、及び家兎抗マウスIg抗体に吸着されない事からT細胞である。④なお、上記方法でPC特異的なsubsetに分離する前のPC基反応性T細胞は、抗T 15 Id抗体と補体との処理でその活性の変化は殆んどみられなかったが、PC特異的にした細胞を処理すると、大部分の活性が失われた。しかし、後者の場合でも、抗M 167 Id抗体と補体との処理では抑制活性は殆んど失われなかった。すなわち、PC基に特異的な抑制性T細胞に分離する事により、T細胞上にB細胞と同様なT 15イデオタイプの存在が証明できた。⑤全く同様な抗イデオタイプ抗体の抑制性T細胞に対する阻害効果は、in vitro培養系に抗T 15 Id抗体を加える事により再現された。一方、主要組織適合性抗原系を規定する遺伝子はBALB/cマウスと同一であるが、それ以外の遺伝的背景(V_H 遺伝子等)を異にするB10D2マウスの場合、PC化したB10D2脾細胞の静脈内投与で誘導した抑制性T細胞の活性は、PC特異的な細胞に分離しても抗T 15 Id抗体による阻害はみられなかった。即ち、T 15イデオタイプを遺伝的にもたない系統では、PC特異的抑制性T細胞にもT 15イデオタイプが発現されていない事を示す。以上の結果から、イデオタイプがT細胞の抗原受容体に存在し、T細胞の機能を発揮する上で重要な構成成分となっている事が示された。一方興味ある事には、⑥PC-Sp投与のみでなく、PC-MGG $100\mu\text{g}$ をBALB/cマウスにAlum 2mg と共に腹腔内に投与しても、胸腺中にPC反応性抑制性T細胞活性の誘導ができ、この場合は、特別な分画操作なしでも培養系に抗T 15 Id抗体を加える事により、その活性は有効に阻害された。しかし抗M 167 Id抗体ではその活性は殆んど阻害されなかった。更に、⑦抗T 15 Id抗体 $67\mu\text{g}$ をBALB/cマウスに1日1回、3日間静注してもPC特異的抑制性T細胞の誘導ができたが、抗M 167 Id抗体の投与では、このような抑制性T細胞の誘導はできなかった。

[総括]

以上、BALB/cマウスにおいて同系脾細胞或いはMGGにPCを結合させて免疫後誘導されるPC特異的T細胞は、殆んど全てT 15イデオタイプを有し、このような抑制性T細胞はイデオタイプに

相補的な抗イデオタイプ抗体の免疫によっても誘導することができた。この事より、抗原であるハプテン、ハプテン基特異的T細胞が保有する抗原受容体イデオタイプ、及び抗イデオタイプ抗体間での生理的な免疫応答調節機構の存在が示唆される。

論文の審査結果の要旨

本研究は、ハプテン化自己成分で誘導されたハプテン基反応性抑制性T細胞のうち、Immunoadsorbentカラムを用いた分画操作によりハプテン基に特異的なもののみを分離し、このT細胞の抗原セレプターの特異性の解析をしたものである。その結果、抑制性T細胞の抗原結合性レセプターはB細胞と同一のイデオタイプを示している事が明確に示された。更に、イデオタイプに対する抗体（抗イデオタイプ抗体）の免疫によってもこのような抑制性細胞活性を誘導できる事が確められた。この事は、イデオタイプを介する生理的な免疫応答調節機構の存在を示唆すると共に、現在の免疫学に於て重要な課題であるImmune Network Systemの作用機構の解明に良好な実験モデルを提供するものである。