

Title	細菌細胞壁アジュバントの免疫強化作用発現の動物種および系統差について
Author(s)	森崎, 市治郎
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32873
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 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)	もり 森	さき 崎	いち 市	じ 治	ろう 郎
学位の種類	歯	学	博	士	
学位記番号	第	5029	号		
学位授与の日付	昭和55年7月2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	細菌細胞壁アジュバントの免疫強化作用発現の動物種および系統差について				
論文審査委員	(主査) 教授	祖父江鎮雄			
	(副査) 教授	小谷 尚三	教授	鈴木不二男	助教授 長谷川 清
	助教授	村山 洋二			

論 文 内 容 の 要 旨

細菌細胞壁(ペプチドグリカン)の免疫強化作用が、学問的な興味、臨床ないし予防医学的な応用の可能性の両面から、生命科学における大きな課題の一つになり、活発な研究が行われている。最近この活性の最小有効単位がペプチドグリカンの分子構造の要めに当るN-アセチルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン(MDP)であることが明らかにされた。

しかし、細胞壁ないし関連合成物質の免疫強化作用、特に細胞性免疫を誘導する作用は、主としてモルモットを実験動物とした研究により明らかにされたものであり、免疫学領域で広く用いられているマウスを対象とした研究は少なく、また成果も乏しい。このような研究の立ち遅れは、細胞性免疫の代表的な表現形である遅延型過敏症(DTH)を評価する信頼できる検定法が十分確立されていない事実によるところが大きい。

著者はまず、DTHの検定法としての評価がモルモットにおいて定まっている角膜テストがマウスにも適用できるかどうかを検討した。ついで新しく工夫した技術を用いる角膜テストにより、種々の細菌種の細胞壁ならびに関連物質のマウスに対する免疫強化作用、特にDTH誘導アジュバント活性を比較した。なお、ラット、ハムスター、ウサギについても、角膜テストという同じ方法を用い、細胞壁関連アジュバント物質に対する反応性の動物種差を明らかにすることを試みた。

マウスにおけるDTHの検定法を検討する実験では、後述するように動物種、系統の差を問わず免疫強化作用が強い*Nocardia*の細胞壁をアジュバントとし、テスト抗原とした結晶卵白アルブミンとともに、鉱物油中水型(W/O)乳剤として足蹠皮下に注射して初回感作を行った。3週後に角膜テストを行い、さらに初回免疫と同じ免疫原を用いて追加免疫後、1週目に再度角膜の反応性を調べた。

肉眼判定で陽性反応を呈したマウスの角膜の一部については、その組織反応を卵白アルブミンのみを含むW/O型乳剤で感作した対照マウスのそれと比較した。

実験動物として、マウスではクローズドコロニーであるICR、ならびに近交系のBalb/cとC3H/Heを、ラットではSprague-Dawley(S. D.)とLewis系を供試した。また一部の実験では、白色ウサギとゴールデンハムスターをも使用した。なお内毒素性リポ多糖(LPS)に対する反応性の低いC3H/HeJマウスと、雌雄間でLPSに対する反応性が異なるCBA/N×Balb/cの交雑によるF1マウスについて、細胞壁関連アジュバントの免疫強化作用に対する反応性を比較した。

細胞壁アジュバントとしては、*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*などのグラム陽性菌、*Mycobacterium*, *Actinomyces*, *Nocardia*, *Streptomyces*などの放線菌目に属する菌種、ならびに一部の菌種では、ペプチドグリカン加水分解酵素による細胞壁の溶解物を供試し、さらに化学合成したMDPおよびその6-O-アシル誘導体(阪大・理・芝哲夫教授より恵与された)を検定に供した。

得られた研究成果は次のように要約できる。1) マウスについても、抗原を角膜内に注射した際に惹起される反応が、DTHの成立の有無、強度を調べる優れた検定法であることが示された。このことは、組織学的検索結果によっても支持された。一方、耳朶を用いる皮膚反応は、Arthus型の反応により少なからぬ影響を受けることを、反応の時間的推移を詳細に調べることにより、再確認した。2) 実験動物の種や系統間で、細胞壁および関連物質の免疫強化作用に対する反応性に明確な差があることが明らかにされた。すなわちハムスターを除く全ての供試動物が、ミコール酸を含む細胞壁の免疫強化作用には明確な反応性を示した。一方、ミコール酸を含まない菌種の細胞壁、酵素による細胞壁の溶解物や化学合成したMDPおよびその6-O-アシル誘導体には、動物種や系統間により免疫強化活性の発現に明瞭な差異が認められた。3) しかし、ミコール酸を含まない細胞壁にも、マウスに対して強いアジュバント活性を示すものがあり、他方合成および天然のミコール酸をムラミン酸残基のC6に結合させた6-O-ミコロイルMDPも、試みた限りの実験条件では、マウスには明確なDTHを成立させ得なかった。4) 細胞壁関連アジュバントに対する実験動物の反応性の強弱については、モルモット、Lewisラットとウサギは反応性が高く、S. D.ラットとICRマウスは反応性が低いという結論を得た。またこの研究で採用した実験条件の下では、ハムスターはミコール酸を含む細胞壁の強化作用にも反応しなかった。5) LPSに反応性がない、あるいは低いマウスに対しても、ミコール酸を含む*N. canicruria*の細胞壁、ならびにミコール酸を含まない*Streptomyces gardneri*細胞壁のリゾチームによる溶解物は明確な免疫強化作用を呈することが明らかにされた。

論文の審査結果の要旨

細菌細胞壁ならびに関連合成物質の免疫調節作用が、基礎および応用研究の両面から、最近頃に注目を集めている。しかし免疫強化作用、特に細胞性免疫誘導に対する反応性における動物の種差や系

統差については、不明な点が多い。

森崎市治郎君は、まず角膜反応が、手技に工夫を凝らすことによって、モルモット以外の動物種、特に免疫学的領域で実験動物として最も広く利用されているマウスにも適用しうることを、種々の角度から確認した。

ついで角膜反応という同じ判定法を用いて、細胞壁ならびに関連物質の DTH 誘導アジュバント作用に対する、各種動物の応答の差を比較し、この応答性に明確な差があること、しかしミコール酸を特殊構造として保持する細胞壁は最も幅広い DTH 誘導アジュバント作用を有すること、一方ムラミルペプチド系統の合成標品は 6-0-ミコイル-ムラミルジペプチドをも含めて、マウスでは明確な活性を発揮し得ないことなどの新事実を明らかにした。

以上のように、森崎君の論文は、DTH 誘導アジュバントの研究に新生面を開いたものであり、歯学博士の学位請求論文に値する優れたものであると、認める。