



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | In vitroでの2, 4-dinitrophenyl結合結核菌感作T cellによるImmunoglobulin E特異的抑制機構の解明                                                                          |
| Author(s)    | 末村, 正樹                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 1980, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/32945">https://hdl.handle.net/11094/32945</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">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)    | <sup>すえ</sup> 末 <sup>むら</sup> 村 <sup>まさ</sup> 正 <sup>き</sup> 樹                       |
| 学 位 の 種 類   | 医 学 博 士                                                                              |
| 学 位 記 番 号   | 第 5 0 3 1 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 | <i>In vitro</i> での2,4-dinitrophenyl結合結核菌感作 T cell<br>による Immunoglobulin E 特異的抑制機構の解明 |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査)<br>教 授 岸本 忠三<br>(副査)<br>教 授 天野 恒久 教授 浜岡 利之                                      |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

種々のアレルギー疾患の発症においてImmunoglobulin E (IgE) 抗体が極めて重要な役割をはたしていることはよく知られているが、IgE 抗体産生の調節機構を *in vitro* のモデルを用いて解明することはアレルギー疾患の治療へのアプローチとして極めて有効であると考えられる。我々はすでにマウスを用いてハプテン結合結核菌により誘導されるハプテン特異的Tcellが抗ハプテンIgE 抗体産生を選択的に抑制することを明かにし、IgE 抗体産生を調節するTcellとIgG 抗体産生を調節する Tcellは異なる可能性を示唆した。ここでは *in vitro* の抗体産生系において、ハプテン結合結核菌により誘導されるIgE 特異的suppressor T cellの抑制機構を解明することを目的として以下のような解析を加えた。

### 〔方法ならびに成績〕

1) 2,4-dinitrophenyl (DNP) — 結核菌感作細胞による *in vitro* IgE 抗体産生の選択的抑制。

マウスのリンパ球による *in vitro*での抗体産生系として以下のシステムを用いた。予じめ1  $\mu$ g のDNP-ovalbumin (OA) を alum と共に免疫した BALB/c マウスより脾細胞を得、*in vitro*で再びDNP-OAで刺激し、Marbrookのシステムで培養することにより有意な抗DNP IgE 及びIgG 抗体が誘導される。この免疫応答系に正常あるいはDNP化した結核菌 (DNP-Tbc) により感作したBALB/c マウスの脾細胞を混合し、DNP-OAで抗原刺激を行うと、正常細胞を混合した場合は対照と変わらず抗DNP IgE 及びIgG 抗体が産生されるが、DNP-Tbc感作細胞を混合培養した場合、IgE 抗体産生の選択的抑制が認められた。しかしIgG 抗体産生に対しては抑制が認められなかった。

## 2) IgE 抗体産生の抑制に関与する細胞

このようなIgE 特異的抑制に関与する細胞がいかなる性質の細胞か検討を加えた。まずDNP-Tbc 感作細胞からB cell を抗マウスIg カラムで除きT cell 分画を得、DNP-OA 感作細胞に加えDNP-OA と共に培養すると、抗DNP IgE 抗体産生の特異的抑制が認められた。しかしDNP-Tbc 感作細胞を抗Thy 1 抗体と補体により前処理を行うと抑制は解除された。これらの結果はいずれもIgE 抗体産生の抑制はT cell によりひきおこされていることを示している。

## 3) DNP—結核菌感作T cell に由来する可溶性因子による抑制効果

次にDNP-Tbc 感作T cell によるIgE 抗体産生の抑制が可溶性因子により媒介されている可能性を追求した。DNP 基に反応するT cell を有効に刺激するため、予じめDNP-human serum albumin で BALB/c マウスのマクロファージをパルスしておき、正常あるいはDNP-Tbc 感作細胞と24時間培養した。得られた上清 (CFS) をDNP-OA 感作細胞の培養系に加えると、DNP-Tbc 感作細胞を刺激して得られたCFS を加えた場合にはIgE 抗体産生の特異的抑制が認められたが、正常細胞より得られたCFS によっては全く影響が認められなかった。この結果はDNP-Tbc により誘導されるDNP 特異的 suppressor T cell がDNP 基により刺激されることによりIgE に特異的な抑制因子を遊離することを示す。

## 4) IgE 特異的抑制因子の性状

DNP 特異的 suppressor T cell より遊離するIgE 特異抑制因子が抗原に対する特異性を有するの否かを明かにするため、DNP 抗原で吸収した後、DNP-OA 感作細胞の培養系に加えるとやはりIgE 抗体産生のみが抑制された。この結果は抑制因子はDNP 基に対する親和性を持たないことを示している。又抑制因子を抗マウスIg カラムを通した後もその活性は全く吸収されずIgE 特異的抑制因子はIg 決定基を持たないことが明かとなった。

さらにこの因子がマウス主要組織適合遺伝子群 (H-2) の I 領域でコードされる抗原物質を含む可能性について検討を加えた。IgE 特異的抑制因子を含む培養上清をBALB/c マウスの I 領域抗原に対する抗体で吸収を行うと抑制活性は消失した。この結果は抑制因子には I 領域でコードされた抗原が含まれていることを示唆する。

[総括]

*in vitro* の抗体産生系を用いて、DNP—結核菌により誘導されたDNP 感作細胞による抗DNP IgE 抗体産生の選択的抑制の機構の解析を行った。抑制にはT cell が関与しており可溶性因子により媒介されていることを明かにした。又抑制因子は抗原親和性をもたず、Ig 決定基を有しないが、I 領域でコードされる抗原を含むことが明かとなった。

## 論文の審査結果の要旨

IgE 抗体産生の調節機構を解明することは即時型アレルギー疾患の治療にとって重要である。本研

究においては、抗原決定基（DNP基）結合結核菌により誘導されるDNP特異的T cellが、可溶性因子を介して、*in vitro*における抗DNP IgE抗体産生を選択的に抑制することを明かにした。このIgE抗体に特異的な抑制因子は抗原親和性をもたず、Ig決定基を有しないが、免疫応答遺伝子でコードされる遺伝子産物を含んでいる。

これらの知見は、IgE抗体産生を調節する抑制因子の存在を明かにし、*in vitro*で定量する方法を確立したものであり、基礎免疫学における抗体産生の調節機構の解明に重要な情報を提供すると共に、IgE抗体産生を人為的に抑制物質を用いて制御し、アレルギーを治療する可能性を開いた点において評価される。