

Title	抗免疫グロブリン抗体とT細胞因子によるヒトB白血病細胞の分裂と免疫グロブリン産生の誘導
Author(s)	吉崎, 和幸
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33598">https://hdl.handle.net/11094/33598</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 <a href="#">ご参照</a> ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	吉 <sup>よし</sup> 崎 <sup>さき</sup> 和 <sup>かず</sup> 幸 <sup>ゆき</sup>
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5816 号
学位授与の日付	昭和 57 年 10 月 6 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	<b>抗免疫グロブリン抗体と T 細胞因子によるヒト B 白血病細胞の分裂と免疫グロブリン産生の誘導</b>
論文審査委員	(主査) 教授 岸本 進 (副査) 教授 岸本 忠三 教授 木谷 照夫

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

正常 B 細胞は免疫グロブリン (Ig) レセプターを介する抗原刺激と T 細胞因子のヘルプのもとに抗体産生細胞へと分化する。この分化機構を生化学的レベルで解明しようとする時、リンパ球の多様性と複雑な T 細胞諸因子の混在が障害となる。今回我々はモノクローナルなヒト B 白血病細胞 (B-CLL 細胞) を用いて、抗 Ig 抗体と、機能的に分離した T 細胞因子とによって分裂分化が誘導されるかどうかを検討した。

#### 〔方法ならびに成績〕

用いた B-CLL 細胞はその細胞表面に IgM, IgG, IgD を表現し、細胞内に IgM を認めるのみで IgG は全く認められなかった。これら免疫グロブリンはイディオタイプ (idio) を有していた。B 白血病患者末梢血の単核球分画より羊赤血球によるロゼット法で T 細胞を除去して B 細胞分画を得た。B 細胞分画の 95% 以上は idio 陽性の細胞で占められていた。従ってこの細胞群はモノクローナルな細胞群と考えられた。ウサギで抗 Ig 抗体、抗 idio 抗体を作成し、IgG, F(ab')<sub>2</sub> そして F(ab') 分画を得、刺激に用いた。抗原非特異的 T ヘルパー因子としては、扁桃リンパ球を PHA-P で 48 時間刺激し、その上清を用いた。ゲル濾過にて M. W. 15,000~20,000 の分画を得て T cell factor (TF) とした。TF を更にクロマトフォーカシングによって、Interleukin 2 (IL-2) 分画 (T, B 細胞の増殖を促す) と T cell replacing factor (TRF) 分画 (B 細胞の分化を誘導する) に分離した。分裂能は培養 4 日目の <sup>3</sup>H-TdR の取り込みで、分化能は培養 6 日目に Reverse plaque 法にて Ig 産生細胞の数で測定した。

B-CLL 細胞の分裂誘導に関するシグナルについて検討した。B-CLL 細胞を抗 Ig 抗体で刺激

し、TFの存在下で培養を行なうと分裂が誘導された。抗Ig抗体のIgGとF(ab')<sub>2</sub>分画では誘導が認められたが、F(ab')分画では認められなかった。抗Ig抗体のみの刺激では全く分裂が誘導されなかった。又、抗Ig抗体の刺激がない場合は、TFが存在しても分裂誘導が認められなかった。次にB-CLL細胞の分化誘導について検討した。分裂の場合と同じ実験システムで行なったところ、Ig産生の場合も分裂の結果と同様な結果が得られた。即ち、抗Igのみ、或はTFのみの刺激ではIg産生細胞は出現せず、2種の刺激によって分化誘導が認められた。尚、得られたIg産生細胞はIgM産生細胞のみならずIgG産生細胞も出現し、同じidiotypicを有することがわかった。

以上のことからB-CLL細胞の分裂分化の誘導には抗Ig抗体のシグナルとT細胞因子のシグナルとが必要であることがわかった。しかしTFには分裂を促す因子と分化を促す因子が混在するため、次にクロマトフォーカシングによって分画したIL-2分画とTRF分画を用いて分裂分化を検討した。抗idiotypic抗体で刺激したB-CLL細胞にIL-2分画を加えるとTFの場合と同様に分裂が誘導されたが、TRF分画を加えても分裂は認められなかった。このことから、B-CLL細胞の分裂には抗Ig抗体による細胞表面のIgレセプターの架橋とIL-2分画との二者のシグナルが必要であることがわかった。次にIg産生細胞への分化について検討した。抗idiotypic抗体で刺激したB-CLL細胞にIL-2分画のみ或はTRF分画のみを加えても有意のIg産生細胞は出現しなかったが、両者を加えて刺激するとTFの場合と同様にIgM及びIgG産生細胞が誘導された。しかも、培養初期にIL-2分画を除くとIg産生細胞の発現は低下したが、TRF分画を初期に除いても発現の低下は認められなかった。この結果は、B-CLL細胞のIg産生細胞への分化誘導には3つのシグナル、抗Ig抗体、IL-2分画、そしてTRF分画が必要で、IL-2分画は分裂分化の過程の初期の段階に作用し、TRF分画はIL-2分画によって分裂したB-CLL細胞のIg産生細胞への分化過程の最後の段階に作用する事が示された。

#### 〔総括〕

今回の実験から、抗Ig抗体は細胞表面Igレセプターを架橋する事によって分裂誘導する事なく、静止B-CLL細胞を活性化し、活性化B-CLL細胞はIL-2分画中の分裂誘導因子によって分裂誘導され、分裂した細胞はTRFによってIg産生細胞へと分化が誘導されたと考えられる。このようにモノクローナルなB細胞と分離されたT細胞因子を用いることによって、正常B細胞の分裂分化のプロセスを段階的に解析することが可能となり、分子生化学的レベルでの解析へのアプローチも可能であることが示唆された。

### 論文の審査結果の要旨

本研究はBリンパ球のIg産生細胞への増殖分化機構を解析したものである。リンパ球の多様性と、それらの細胞間の複雑な相互作用のため、B細胞の分化増殖の研究は困難である。そこで本研究は、モノクローナルなヒトB白血病細胞を利用し、B細胞が抗Ig抗体の刺激を受けた後、T細胞由来の分

裂誘導因子により増殖し，次いで分化誘導因子によってIg分泌細胞へと分化することを明らかにしたものである。これらの成績はB細胞活性化機構に新しい知見を加え，更にB細胞分化の生化学的解析への方法を与えるものである。