

Title	アロ抗原の経門脈内投与によるアロ抗原特異的遅延型過敏症応答の免疫寛容の誘導
Author(s)	銭, 家華
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35412">https://hdl.handle.net/11094/35412</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">〈a href="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="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 【8】

氏名・(本籍)	銭	家	華
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	7 3 3 4	号
学位授与の日付	昭和 61 年 5 月 12 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	アロ抗原の経門脈内投与によるアロ抗原特異的遅延型過敏症応答の 免疫寛容の誘導		
論文審査委員	(主査)		
	教 授	濱岡 利之	
	(副査)		
	教 授	垂井清一郎	教 授 坂本 幸哉

## 論 文 内 容 の 要 旨

## [目 的]

移植前輸血の移植腎生着に及ぼす有効性は1973年 Opelz の報告以来多数の報告がみられる。しかしながら、その機構解析のモデルとしてマウスに異系脾細胞を静脈内投与した実験系では投与したアロ抗原に特異的な免疫寛容が導入される場合と逆に免疫が誘導されるという相反する実験結果があり、アロ抗原の静脈内投与による寛容導入への効果はいまだ確定的なものではない。この点、アロ抗原に対する免疫寛容を再現性よく誘導する実験系の確立は、臨床応用（臓器移植）に対してはもとより免疫寛容導入の機構解析に貢献するところ大である。そこで今回我々は肝移植が臓器移植の中で生着率がよいこと、又種々の抗原が経口的に或いは門脈内に投与された時、抗原特異的な免疫寛容が誘導されやすい現象等を考慮に入れアロ抗原の門脈内移入による allogeneic immunity の免疫寛容誘導の可能性について検討した。

## [方 法]

動物；6～8週令のBALB/C, C3H/He, 及びC57BL/6マウスを用いた。アロ抗原の経門脈前感作；エーテル麻酔開腹下で0.1mlの脾細胞浮遊液を門脈内に注射した。アロ抗原に対する免疫；アロ抗原の経門脈前感作後12日目にアロ脾細胞（ $1 \times 10^7$ ）をBALB/Cマウスの皮下に投与することで誘導した。遅延型過敏症（DTH）反応；免疫マウスの後肢足蹠に $1 \times 10^7$ 個の免疫に用いたアロ脾細胞を惹起注射し、24時間後の足蹠の腫脹を測定することにより行った。

## [成 績]

(1)  $10^7$ 個のC3H/He脾細胞をBALB/Cに静脈内投与すると皮下投与と同程度の強い抗C3H

DTH反応が誘導された。一方同じアロ脾細胞を門脈内に投与したところDTH反応は誘導されないのみならずその後引き続き皮下投与による適切な免疫操作を施してもDTH反応は誘導されず、アロ抗原の経門脈感作はアロ抗原に対するDTH反応を寛容に導く事が明らかとなった。

- (2) この免疫寛容の誘導に必要とされるアロ脾細胞の量及び経門脈感作後の寛容の持続期間を検討したところ $10^4 \sim 10^8$ 個の脾細胞によって1ヶ月以上持続する安定した寛容が誘導されることがわかった。
- (3) C3H/He脾細胞を経門脈投与したBALB/CマウスにC3H/Heの代わりにC57BL/6脾細胞を皮下免疫したところC57BL/6に対するDTH反応の誘導に何らの抑制効果を示さない事から経門脈投与によって誘導される免疫寛容はアロ抗原特異的である事が明らかになった。
- (4) この寛容誘導の系における抑制性細胞活性の関与をみる為C3H/He脾細胞を門脈内に移入され免疫寛容に陥ったBALB/Cマウスの脾、リンパ節細胞を正常BALB/C recipientマウスに静脈内移入したところ、このrecipientマウスはその後の皮下免疫により対照群と同程度の強い抗C3H/He DTH反応を誘導した。又600RX線照射したBALB/C recipientマウスに、正常脾細胞と共に免疫寛容BALB/Cマウス脾細胞を静脈移入した場合も、強い抗C3H/He DTH反応が誘導され、免疫寛容マウスに抑制性細胞活性が検出されなかった。

#### [総括]

DTH反応を指標にした場合、アロ脾細胞の門脈内投与により、静脈内投与に比しはるかに強くかつ再現性の高いアロ抗原特異的免疫寛容が誘導された。又、アロ抗原に対する寛容は必ずしも抑制性細胞活性の誘導と相関せず、むしろ抗アロDTHクローンの機能的障害によることが示された。本実験系はアロ免疫応答の寛容誘導手技の臓器移植への応用の可能性を示すとともに、外来性抗原の寛容導入における肝臓の役割を解析するためにも有用なモデルを提供するものと考えられる。

### 論文の審査結果の要旨

本研究はアロ抗原の門脈内移入によるAllogeneic immunityの免疫寛容誘導の可能性について検討したものである。

その結果、アロ抗原を経門脈内に投与すると経静脈投与と異なり、アロ抗原特異的な遅延型過敏症応答の免疫寛容が誘導された。なお本実験でみられた免疫寛容では抑制性細胞の活性は検出できず、むしろclonal deletionによるものであった。

本実験系での免疫寛容誘導の手技は臓器移植への将来の応用の可能性を示すとともに、外来性抗原の寛容導入における肝臓の役割を解析するためにも有用なモデルを提供するものと考えられる。

よって、本研究論文は博士の学位申請に値するものと思われる。