



Title	抗AEDNH2キラーT細胞応答のnon-H-2遺伝子支配機構の解析
Author(s)	緒方, 正人
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35807">https://hdl.handle.net/11094/35807</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)	お 緒 方	がた 正	まさ 人
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	7918	号
学位授与の日付	昭和	62年12月9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	抗AED <sub>NH<sub>2</sub></sub> キラーT細胞応答のnon-H-2遺伝子支配機構の解析		
論文審査委員	(主査) 教 授 濱岡 利之		
	(副査) 教 授 岸本 忠三 教 授 岸本 進		

### 論文内容の要旨

#### [目的]

Cytotoxic T Lymphocyte (CTL) の応答性が、主要組織適合抗原系 (MHC, マウス H-2) に連鎖した遺伝的支配を受けていた事が従来から報告されている。近年、H-2以外の遺伝子群 (non-H-2 gene(s), 以下 background gene(s) と呼称する) もまた CTL の応答性を支配する事が示され、この点に関し我々は、2つのハプテン Trinitrophenyl (TNP) と 5-sulfo-1-naphthoxy acetic acid N-hydroxy succinimide ester (AED<sub>NH<sub>2</sub></sub>) を用いて、その secondary CTL 応答が H-2のみならず background gene(s) の支配を受ける事を見出した。CTL 応答は、抗原提示細胞からの抗原刺激を応答 T 細胞が受け取ることによって生ずると考えられているが、今回 background gene(s) の効果が明瞭な抗 AED<sub>NH<sub>2</sub></sub> CTL 系を用い、この background gene(s) の高応答性型が、抗原提示細胞又は応答細胞 (CTL precursor and/or helper T cell) そのもののいずれに表現されるかを検討した。さらに、もし T 細胞に表現されるならその応答性が骨髄細胞レベルで既に規定されているかどうかを radiation bone marrow chimera を用いて解析した。

#### [方法]

(1) リンパ球の培養と CTL の誘導；ハプテン修飾脾細胞 (0.5~1.0 M AED<sub>NH<sub>2</sub></sub> と 10 分間 37°C incubate による) で免疫後 7 日目以後のマウス脾細胞をハプテン修飾脾細胞存在下で 5 日間培養し、生成した CTL 活力を <sup>51</sup>Cr-release 法で測定した。(2) 抗原提示細胞の除去；Ly and Mishell の方法により Sephadex G10カラム、続いて Julius らの方法により nylon wool カラムを通過させて行った。(3) chimera mice の作成；骨髄細胞を抗 Thy-1.2 抗体 + 補体処理後、900 R 照射異系マウスに移入した (C3H/He

→BALB.Kの如くに表ずる)。

#### [成 績]

(1) 抗AED<sub>NH2</sub>-CTL応答のnon-H-2遺伝子支配; C3H backgroundマウス(C3H/He; H-2<sup>k</sup>, C3H, SW; H-2<sup>b</sup>)は同一H-2のBALB backgroundマウス(BALB.K; H-2<sup>k</sup>, BALB.B; H-2<sup>b</sup>)に比し高いCTL応答を示した。(2) C3H/He及びBALB.K脾細胞の抗原提示能; ①APC除去(C3H/He×BALB.K)F<sub>1</sub>(高応答性)脾細胞を応答細胞とし、抗原刺激として抗Thy-1.2抗体+補体処理したAED<sub>NH2</sub>修飾C3H/HeとBALB.K脾細胞を用いたallogeneic effectのない系で同程度のCTL応答が見られる事、②抗AED<sub>NH2</sub>-CTLのcold target inhibition assayにおいて、AED<sub>NH2</sub>修飾C3H/HeとBALB.Kの脾細胞が同程度の阻止活性を持つ事より両系統マウスの脾細胞に抗原提示能の差が認められない事が確かめられた。(3) 抗AED<sub>NH2</sub>-CTL応答性と骨髓細胞のgenotype; 低応答性マウス骨髓細胞を高応答性マウスに移入したキメラ(BALB.K→C3H/He), これとは逆の(C3H/He→BALB.K)キメラは各々高及び低応答性を示した。抗TNP-CTL応答は両者とも同程度の強い応答性を示した。キメラマウスの胸腺細胞Lyt-1アロタイプ, 生成したCTLのLyt-2アロタイプは共に移入した骨髓と同型であった。この結果CTLの応答性は骨髓genotypeではなく、それが成熟分化する宿主のgenotypeで決定される事が示された。(4) 抗AED<sub>NH2</sub>-CTL応答性と抑制性細胞活性; 高応答性の(BALB.K→C3H/He)キメラ脾細胞の抗AED<sub>NH2</sub>-CTL応答において、種々の割合でin vitro cultureに混合したBALB.K脾細胞による抑制は認められず、BALB.K脾細胞に抑制細胞活性は検出されなかった。

#### [総 括]

抗AED<sub>NH2</sub>-CTL応答性はH-2以外のbackground gene(s)によって支配されるが、高応答性マウスと低応答性マウスで抗原提示能の差が認められない。従ってbackground gene(s)による抗AED<sub>NH2</sub>-CTL応答の支配は抗原提示細胞のレベルでなく、応答T細胞のレベルでなされていると考えられる。さらに応答T細胞の抗AED<sub>NH2</sub>-CTL誘導でみた応答性は、骨髓細胞のレベルで既に決定されているのではなく、骨髓細胞がT細胞へと成熟分化する宿主の環境によって決定されることが明らかとなった。今回の結果から、background gene(s)の相違がT cellのsomatic selectionの過程におけるT cell repertoire diversificationの差を生じる結果、抗AED<sub>NH2</sub>-CTL応答性にgenetic differenceが現われる事が示唆される。

#### 論文の審査結果の要旨

抗AED<sub>NH2</sub>キラーT細胞応答系において、①同じH-2<sup>k</sup>遺伝子をもつC3H/He及びBALB.Kマウスがそれぞれ高及び低応答性を示すこと、②それぞれの骨髓細胞をX線照射した高及び低応答性を示すrecipientに移入し得られたT細胞の応答性は骨髓donor typeではなくrecipientの応答性を示すこと、③(C3H/He×BALB.K)F<sub>1</sub>マウスが高応答性であることから、non-H-2遺伝子による免

免疫応答の遺伝的支配が存在すること、このnon-H-2遺伝子の効果は自己non-H-2抗原に対する免疫寛容によるものではなく、むしろnon-H-2遺伝子が自己H-2遺伝子と共にT細胞のレパートリー形成過程に影響を与える結果である事が示された。

これらの知見は、T細胞レパートリー形成機構の一端を明らかにしたものであり、学位論文に値すると考えられる。