

Title	B細胞分化因子B151-TRF2による自己抗体産生誘導の免疫遺伝学的解析
Author(s)	村上, 伸也
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35947">https://hdl.handle.net/11094/35947</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

【10】

氏名・(本籍)	むら 村	かみ 上	しん 伸	や 也
学位の種類	歯	学	博	士
学位記番号	第	8142	号	
学位授与の日付	昭和63年3月25日			
学位授与の要件	歯学研究科歯学臨床系専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	B細胞分化因子B151-TRF2による自己抗体産生誘導の免疫 遺伝学的解析			
論文審査委員	(主査)			
	教授	岡田	宏	
	(副査)			
	教授	作田	正義	講師 柴田 聡明 講師 高田春比古

論文内容の要旨

SLE (systemic lupus erythematosus) の基本的病態としてヒトおよびマウスにおいて自己抗体産生を伴う多クローン性B細胞活性化の異常亢進が認められる。その原因としてT細胞が産生するB細胞分化因子 (BCDF) が重要な役割を果たすことが明らかにされている。一方、濱岡研究室 (大阪大学医学部) にて樹立されたマウスT細胞融合株B151K12より産生されるB細胞分化因子B151-TRF2はこのようなBCDFの1つと考えられている。また、自己免疫疾患は多くの免疫応答を支配する主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) と連鎖することが明らかにされているが、その遺伝子支配機構に関しては不明である。本研究では、B151-TRF2により誘導される自己抗体産生を伴う多クローン性B細胞分化機構の免疫遺伝学的解析を行った。

実験系として、抗原非感作マウスB細胞をB151-TRF2と共に5日間培養し、出現する多クローン性IgM産生細胞 (PFC) を、Protein A結合羊赤血球 (SRBC) を用いたリバーソPFC法、またはTNP (trinitrophenyl基) 結合SRBCを使用した直接抗-TNP PFC法により検出した。一方自己抗体に関しては、抗-Bromelain処理マウス赤血球 (BrMRBC) IgM PFCを、或いはELISA法にて培養上清中の抗-ssDNA抗体を測定することにより検出した。

H-2遺伝子 (マウスのMHC) だけが異なるH-2 congenicマウス、或いは免疫グロブリン (Ig) 遺伝子のみが異なるIgh congenicマウスの抗原非感作脾臓B細胞を用いて、B151-TRF2により誘導されるリバーソPFC、抗-TNP PFC、及び抗-BrMRBC PFCを比較検討した結果、H-2遺伝子内のI領域遺伝子のハプロタイプがI<sup>s</sup>であるB10.S, S.J.L, S.J.A及びA.THマウスのB細胞では、抗-BrMRBC PFCの選択的な低応答性が認められた。なお興味あることに、これらI<sup>s</sup>のハ

プロタイプを有するマウスB細胞は他系統の正常マウスB細胞と同程度の抗-ssDNA抗体を産生することが示された。更に抗-BrMRBC P F C高応答性のB10 (H-2<sup>b</sup>)及び低応答性のB10.S (H-2<sup>s</sup>)マウスのB細胞を用いて、限界希釈法によりBrMRBC特異的B細胞のクローンサイズを測定したところ、B10.SはB10の約1/5のクローンサイズであり、この差がB10.SのBrMRBCに対する低応答性に反映されていることが示された。

抗-BrMRBC P F C高応答性B10マウスと低応答性のS J L及びB10.Sマウスとの交配で作成した(H-2<sup>b</sup> x H-2<sup>s</sup>) F1マウスの抗-BrMRBC P F C応答性は、それぞれの親の中間値を示した。この際驚くべき事には、F1 B細胞はそれぞれの親のI領域遺伝子産物(Ia分子)を共優性に発現しているにもかかわらずその反応性は抗-Ia<sup>s</sup>抗体の培養系への添加によっては阻害されず、抗-Ia<sup>b</sup>抗体によってのみ阻害されることが示された。これ迄の解析でB151-T R F 2による多クローン性IgM P F C誘導過程にIg以外の分子による自己Ia分子の認識を介したB-B細胞間相互作用が介在しており抗-Ia抗体の添加によりその応答性が特異的に阻害される事、及びB151-T R F 2応答性F1 B細胞はそれぞれの親のIa分子を認識する細胞亜集団に分画されることが明らかにされている。従って上述の現象はF1 (H-2<sup>b/s</sup>) B細胞集団の中でもIa<sup>s</sup>分子を認識するB細胞亜集団が抗-BrMRBC P F C産生の選択的低応答性を示す可能性が考えられた。そこで(H-2<sup>b</sup> x H-2<sup>s</sup>) F1 B細胞を、それぞれの親B細胞をpoly-L-lysineでplastic dishに固定したmonolayerに対する結合能により分画し、B151-T R F 2に対する応答性を検討したところ予想通りH-2<sup>b</sup> monolayerに付着性F1 B細胞画分(Ia<sup>b</sup>認識特異性を示す)ではリバースP F C、抗-T N P P F C、及び抗-BrMRBC P F Cの産生が認められたが、H-2<sup>s</sup> monolayer付着性F1 B細胞画分(Ia<sup>s</sup>認識特異性を示す)では、抗-BrMRBC P F Cの選択的低応答性が認められた。

以上の結果よりB細胞分化因子B151-T R F 2により誘導されるリバース、抗-T N P、抗-BrMRBC P F C応答、及び抗-ssDNA抗体産生においてIa<sup>s</sup>のハプロタイプを有するマウスは、抗-BrMRBC P F Cの選択的低応答性を示し、その低応答性はIa<sup>s</sup>分子認識特異性を示すB細胞集団において、BrMRBC特異的B細胞のクローンサイズが非常に小さいことに起因することが示された。この事は、B細胞に発現される自己Ia認識特異性がある特定の自己抗原に対するB細胞クローンの生成に重要な役割を果たすという全く新しいB細胞免疫応答の遺伝子支配機構の存在を示すものである。

## 論文の審査結果の要旨

自己免疫疾患の基本的病態の1つは自己抗体産生を伴う多クローン性B細胞活性化の異常亢進であり、その発症は主要組織適合遺伝子複合体(MHC)と連鎖することが知られている。

本論文はマウスの系を用いて、ある種の自己抗原に対する免疫グロブリンレパートリーの形成にB細胞の示す自己MHC内I領域遺伝子産物に対する認識特異性が深く関わっていることを明らかにしたものである。

この業績はB細胞免疫応答の全く新しい遺伝子支配機構の存在を示すものであり、歯学博士の学位請求に十分値するものと認める。