



Title	胸腺非依存性抗原刺激で骨髄中に検出される抗体産生細胞の起源とX染色体連鎖免疫不全CBA/NマウスにおけるB細胞遊走能の異常
Author(s)	三宅, 健介
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36005
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 >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【18】

氏名・(本籍)	三宅健介
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8095 号
学位授与の日付	昭和 63 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医学研究科生理系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	胸腺非依存性抗原刺激で骨髄中に検出される抗体産生細胞の起源と X染色体連鎖免疫不全 CBA/N マウスにおける B 細胞遊走能の異常
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〕

一般に抗原の投与により、所属リンパ節、脾臓のみならず骨髄中にも抗体産生細胞 (PFC) が出現する事が知られている。しかしながら、骨髄で検出される PFC は骨髄で分化が誘導されたものか、あるいは骨髄外のリンパ系組織で活性化された B 細胞または PFC が骨髄に遊走したものなのか明らかではない。また、PFC の生体内での分布は B 細胞の成熟度と関連性がある事が示唆されている。そこで、抗原としてトリニトロフェニル化リボ多糖体 (TNP-LPS) を用いて、正常マウス及び X 染色体に連鎖した B 細胞機能異常を示す CBA/N マウスに投与し、上記の可能性を検討した。

〔方法ならびに成績〕

種々の量の TNP-LPS を BALB/c マウスの腹腔内に投与し、脾臓と骨髄における抗-TNP IgM PFC を Jerne のプラーク法により測定したところ、至適抗原は $20\mu\text{g}$ である事が示された。また抗原投与後の kinetics では、脾臓で 3~4 日後、骨髄では 5 日後にピークがみられた。そこで以後の実験は両臓器で十分な反応がみられる時期、すなわち TNP-LPS $20\mu\text{g}$ 投与後 5 日後の PFC を測定する事により行なった。また投与経路として静注、腹腔内、皮内を比較したところそれぞれの投与経路における所属リンパ節においてのみならずいずれの投与経路においても、脾臓及び骨髄で抗-TNP IgM PFC の誘導が認められた。そこで、以後の実験では、脾臓及び骨髄でともに高い抗-TNP PFC 応答が認められる腹腔内投与を用いて行った。

骨髄で検出される PFC が骨髄内の B 細胞に由来するのか、あるいは骨髄外の B 細胞に由来するのかを検討する為に BALB/c マウスの脛骨を厚さ 6 mm の鉛板で遮閉して 400 R の X 線全身照射を行ない、

抗原投与後の遮閉された脛骨髓でのPFC応答を調べたところ著しく低下していた。なお、遮閉骨髓へのX線の影響がない事を確認する目的で、同様の条件で得られた脛骨髓細胞 5×10^4 個を700RX線照射同系マウスに移入し8日後に脾臓に出現するコロニー(CFU-S)を測定したところ、正常骨髓細胞を移入した場合とほぼ同数のコロニーが検出された。この実験からTNP-LPSで誘導される骨髓でのPFCは骨髓外のX線感受性B細胞に由来する事が示された。つまり、TNP-LPSによるB細胞活性化の過程において、末梢から骨髓への遊走の存在を意味する。

次に、B細胞の機能異常を有するCBA/NマウスについてTNP-LPS刺激による脾臓、骨髓でのPFC応答を調べた。脾臓では正常BALB/cマウスと同程度の抗TNP PFC応答が認められるにもかかわらず、骨髓での抗TNP PFCが認められなかった。更にこの減少がX染色体に連鎖したのか否か確認する為に、(CBA/N $\times$ C57BL/10)F1の雄及び雌マウスについて同様の実験を行なったところ、F1の雄にのみ骨髓でのPFCが認められなかった。したがってこの現象はX染色体に連鎖し劣性に遺伝する事が明らかにされた。そこで、CBA/Nマウスでみとめられる活性化B細胞の骨髓への遊走の障害が宿主の遺伝環境に影響されるか否か検討する為に細胞移入実験を行なった。600R照射した正常B10.BR(H-2^k)マウスにB10.BRまたはCBA/N脾細胞 8×10^7 個をそれぞれ移入したTNP-LPSを投与し、脾臓及び骨髓でのPFCを調べた。その結果B10.BR脾細胞をCBA/Nに移入しても、同系のB10.BRマウスに移入した場合と同様にPFCが骨髓で認められた。一方CBA/Nの脾細胞を移入した場合は、宿主の遺伝的背景とは無関係に骨髓におけるPFCが検出されなかった。この事実よりCBA/Nマウスの骨髓におけるPFCの欠損はB細胞自身の遊走障害に起因している事が明らかになった。

[総 括]

今回の実験により正常マウスへのTNP-LPS投与により誘導される骨髓での抗TNP PFC応答は、末梢で活性化されたB細胞の骨髓への遊走に起因している事が示された。また、CBA/Nマウスでは、B細胞の遊走能に障害がある事が示された。成熟B細胞を選択的に欠損するCBA/Nマウスの脾細胞を用いた細胞移入実験において、脾臓での抗TNP PFC応答は認められるが骨髓では検出されないという今回の実験結果は、PFCの骨髓或いは脾臓への分布が単なる活性化B細胞のランダムな遊走によるものではなく、選択的な遊走機構の存在を示唆し、かつそれは、CBA/Nのすでに報告されているB細胞機能異常と考えあわせると、B細胞の成熟や機能と密接に関連している可能性が考えられる。本実験で明らかにした、CBA/NB細胞の骨髓への遊走能の欠損はB細胞の成熟度と遊走能との関連性をさらに進めてゆくうえで、非常に有用な知見をもたらすものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

抗原トリニトロフェニル化リポ多糖体(TNP-LPS)投与により誘導される骨髓での抗TNP抗体産生細胞は、末梢で活性化されたB細胞の骨髓への遊走に起因しており、X染色体に関連して成熟B

細胞が選択的に欠損しているCBA/Nマウスでは、骨髄での抗TNP抗体産生細胞が検出されず、それは骨髄へのB細胞の遊走の欠損に起因する事が示唆された。この知見は、B細胞の成熟過程において獲得される活性化B細胞の骨髄への遊走能がX染色体により規定される事を示しており、医学博士の論文に値すると思われる。