The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Neuraminidase処理アロリンパ球の静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)	佐野, 栄紀
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36006
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、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

【38】

氏名・(本籍)	佐野栄紀（さの しげとし）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8115 号
学位授与の日付	昭和63年3月25日
学位授与の要件	医学研究科内科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**Neuraminidase処理アロリンパ球の静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 吉川 邦彦 (副査) 教授 濱岡 利之　教授 岸本 進

論文内容の要旨

［目　的］

肝は網内系における最大の臓器として大量の抗原を捕捉処理する能力を有するが，免疫応答機構における肝の役割については殆ど不明であり，消化器門脈経路より肝にもたらされる外来抗原に，免疫学的に如何に対応するかは実に興味深い点である。この点に関し我々はこれまで異系（アロ）脾細胞を門脈内移入する事により，静脈内投与ではみられないアロ抗原特異的遅延過敏症（DTH）反応の免疫寛容が誘導される現象を明らかにしてきた。今回はアロ脾細胞をneuraminidase処理する事により静脈内移入によっても肝に選択的にtrapされる事を利用して，この系によって門脈内投与と同様にアロ抗原に対する免疫寛容が誘導され得るか否かを検討した。

［方法ならびに成績］

動物；BALB／c，C3H／He，(C3H×BALB／c) F1 (C3CF1) 及びC57BL／6マウスを用いた。細胞のneuraminidase（Nase）処理；脾細胞 5×10^7 に対しNase 0.5U／mlの濃度で30分incubateした。アロ抗原に対する免疫；アロ抗原の静脈内感作後7日目にアロ脾細胞（10^7）をrecipientマウスの背部皮下に投与する事で誘導した。DTH対応；免疫マウスの後肢足蹠に10^7個のアロ脾細胞を惹起注射する方法（direct challange）か，或いは免疫脾細胞10^7個をアロ脾細胞 2×10^6 個と混じ，正常同系マウスの足蹠に惹起注射する方法（local adoptive transfer）を用いて，何れも24hr後の足蹠腫脹を測定する事によりDTH反応を評価した。 (1) 無処理アロ脾細胞は皮下免疫は元より静脈内移入によっても抗アロDTH反応を誘導出来る。一方Nase処理アロ脾細胞は皮下投与では著明なDTH反応を誘導するが，静脈内感作後同じアロ脾細胞で皮下免疫を施しても抗アロDTH反応がみ

られなくなる。この事よりNase処理アロ脾細胞の静脈内移入が抗アロＤＴＨの免疫寛容を誘導する事が明らかになった。 (2) この免疫寛容の誘導の為に必要な静脈内前感作するNase処理アロ脾細胞の数，及び寛容成立の時期と持続期間を検討したところ，10^6以上のNase処理アロ脾細胞によって，前感作後４日目より２ケ月に渡り持続する安定した免疫寛容が誘導される事がわかった。 (3) ＢＡＬＢ／ｃマウスに，Nase処理Ｃ３ＣＦ１脾細胞静脈内投与或いはNase処理Ｃ３Ｈ／He脾細胞を2000Ｒ照射した後に静脈内投与をしても，同様に抗Ｃ３ＨＤＴＨ反応の寛容が誘導された。この結果より，Nase処理アロ脾細胞静脈内移入による免疫寛容はGraft vs Host反応によってもたらされる様な非特異的免疫抑制によるものではない事を示唆している。 (4) Nase処理Ｃ３Ｈ／He脾細胞を静脈内前感作したＢＡＬＢ／ｃマウスにＣ３Ｈ／Heで皮下免疫を行うと抗Ｃ３ＨＤＴＨ反応は寛容に陥る一方，Ｃ57ＢＬ／６で皮下免疫を行うと，Ｃ57ＢＬ／６に対するＤＴＨ反応の誘導には何らの抑制効果を示さなかった。即ちNase処理アロ脾細胞静脈内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。 (5) 次に，静脈内前感作後各時期（４，７，14日目）の寛容マウスの脾細胞を600ＲＸ腺照射同系recipientマウスに移入し，recipientマウスでの抗アロＤＴＨ誘導性をみる系においても，すべての寛容時期のリンパ球にアロ反応性が消失している事が確かめられた。 (6) 免疫寛容がサプレッサー細胞により担われているか否かを確かめる為，寛容各時期の脾細胞を正常同系recipientマウスに静脈内移入し，その後アロ抗原で免疫した。その結果，寛容早期においてのみサプレッサー細胞活性が検出され，その活性は７日目をピークとし14日目にはほとんど検出されなかった。

［総　　括］

アロ脾細胞を門脈投与する方法に代わり，Nase処理アロ脾細胞を静脈内投与する事によって，肝臓により多くのアロ抗原をtrapさせることを利用して，アロ抗原特異的ＤＴＨ反応の免疫寛容が誘導出来た。その寛容の成立は静脈内投与後４日目より認められ，２ケ月の長期にわたる事が明らかとなった。さらに寛容マウスの脾細胞中には早期においてのみ一過性にサプレッサー細胞活性が検出された。しかしこれらの結果より重要な事は，アロ抗原反応性のＤＴＨクローンそのものが寛容成立後速やかに除去され，その状態が長期に持続するという，経門脈内投与による免疫寛容系とも共通する機能の存在である。本実験系は肝の免疫学的役割を解析する上で有益なモデルとなるばかりでなく，抗アロ免疫寛容による実際の臓器移植への応用の可能性を示唆する。

論文の審査結果の要旨

アロ脾細胞を門脈内投与する方法に代わり，neuraminidase処理アロ脾細胞を静脈内投与する事によって，肝臓により多くのアロ抗原をtrapさせる事を利用して，アロ抗原特異的ＤＴＨ反応の免疫寛容が誘導出来た。その寛容の成立は静脈内投与後４日目より認められ，２ケ月の長期にわたることが明らかになった。さらに寛容マウスの脾細胞中には早期においてのみ一過性にサプレッサー細胞活性が検出された。しかしこれらの結果より重要な事は，アロ抗原反応性のＤＴＨクローンそのものが寛容成立後速や

かに除去され，その状態が長期に持続するという，経門脈内投与に上る免疫寛容とも共通する機構の存在である。本実験系は肝の免疫学的役割を解析する上で有益なモデルとなるばかりでなく，抗アロ免疫寛容による実際の臓器移植への応用の可能性を示唆する。よって本研究は，医学博士の学位に値すると認定した。