The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Bリンパ球亜集団の生成及びレパートリー形成における胸腺の役割
Author(s)	平山, 文也
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36057
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

【15】

氏名・(本籍)	平山文也（ひらやまふみや）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 8585 号
学位授与の日付	平成元年3月24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	**Bリンパ球亜集団の生成及びレパートリー形成における胸腺の役割**
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 岸本 進

論文内容の要旨

〔目的〕 哺乳類の成体では，Bリンパ球の生成，成熟は骨髄においてなされる。また，in vitroの培養系においてもBリンパ球前駆細胞の維持，成熟に骨髄微小環境，特に骨髄間質細胞が重要な役割を担っている事が明らかにされている。しかし，一方では，X染色体連鎖免疫不全（xid）マウスのBリンパ球の生成には胸腺が不可欠である事が明らかにされている。従って正常マウスのBリンパ球の生成過程を考える上で胸腺依存性を示すBリンパ球亜集団の有無及びその性状を明らかにする事は重要である。また，ある種のBリンパ球亜集団のレパートリーは他の亜集団のそれとは異なる事が知られているので，胸腺があるBリンパ球亜集団の生成を制御する事によりひいてはBリンパ球のレパートリーの形成にも影響を与えている可能性が考えられる。そこで，本研究では先天的に胸腺を欠如したヌードマウス（nu／nu)と対照マウス（nu／+）とを比較し，Bリンパ球亜集団の生成及びレパートリー形成における胸腺の果たす役割について検討した。

〔方法ならびに成績〕

1）BALB／c nu／nu マウス及びnu／+マススの抗原非感作脾臓Bリンパ球を多クローン性Bリンパ球分化誘導能を有するTリンパ球由来リンホカインB151－TRF2あるいはlipopolysaccharide（LPS）と共に培養し，多クローン性活性化の一部として誘導される抗－TNP抗体，抗－NP抗体，抗－（T－G）－A－L抗体などの非自己成分に対する抗体産生及び抗－ブロメライン処理マウス赤血球（Br MRBC），抗－ssDNA，抗－サイログロブリン，抗－type Ⅱコラーゲン自己抗体の産生を測定した所，nu／nu マウスBリンパ球は，抗－Br MRBC抗体産生の選択的低応答性を示した。ここで，

この低応答性はkineticsの差やactive suppressor mechanismに起因するものではない事，またnu／nu マウスBリンパ球にnu／+マウスからのTリンパ球を加えた培養条件下でも低応答性は回復しない事からnu／nu マウスはBr MRBC特異的Bリンパ球の機能的欠損を有する事が示された。

2）抗－BrMRBC抗体産生の選択的低応答性はC57BL／10 nu／nuマウス，AKR／J nu／nu マウス，NZB／W F1 nu／nu マウス及び，成体時に胸腺摘出を行ないX線照射後同系の骨髄細胞を移入して人為的に作成したTリンパ球除去マウス（ATX－BMマウス）においても認められた。

3）限界希釈法によるfrequency analysisを行ないBrMRBC特異的Bリンパ球前駆細胞のclone sizeを検討した所，BALB／c nu／nuマウスではnu／+ マウスの約25％のsizeであり，BrMRBC特異的Bリンパ球の生成の差が応答性に反映されている事が示された。

4）BALB／c nu／nu マウスの側背皮下に同系マウスの生後24時間以内の胸腺を移植するとnu／+マウスとほぼ同程度の抗－Br MRBC抗体産生を示すようになった。また，nu／nuマウスに成体マウスの胸腺細胞，或いは脾臓細胞より精製したTリンパ球を移入しても抗－Br MRBC抗体産生の回復が認められた。以上の結果より胸腺やTリンパ球はBr MRBC特異的Bリンパ球の in vivo での生成に重要な役割を果たす事が明らかとなった。

5）Bリンパ球をあらかじめ抗－Ly 1抗体と補体にて処理すると抗－Br MRBC 抗体の産生がほぼ完全に消失する事からBr MRBC特異的Bリンパ球はLy 1^+B リンパ球亜集団に属する事が示された。一方，BALB／c nu／nuマウスとnu／+マウスの脾臓Ly 1^+Bリンパ球の割合をflow cytofluorometryを用いて解析した所，nu／nuマウスではnu／+マウスの約半数のLy 1^+B リンパ球しか認められなかった。

〔総括〕 BrMRBC特異的Bリンパ球はLy1^+Bリンパ球亜集団に属しており，その生成は胸腺・Tリンパ球に依存している事が明らかとなった。この結果より胸腺・Tリンパ球はLy 1^+Bリンパ球を含めたある特定のBリンパ球亜集団の in vivoでの生成を制御する事により，Bリンパ球レパートリーの形成に参与しているものと考えられ，近年注目されている，自己免疫疾患自然発症マウスにおけるTリンパ球の役割を別の新しい側面から考える上で重要な知見を与えるものと思われる。

論文の審査結果の要旨

本論文は，正常マウスのBリンパ球の in vivoでの生成及びレパートリー形成における胸腺の役割について解析し，Bromelain処理マウス赤血球（BrMRBC）特異的Bリンパ球及び一部のLy-1^+ Bリンパ球亜集団の生成は，胸腺・Tリンパ球に依存している事，ならびに胸腺・Tリンパ球は，この様にある特定のBリンパ球亜集団の生成を制御する事により，Bリンパ球のレパートリー形成に参与している事を明らかにしたものである。

Ly-1^+ Bリンパ球亜集団から抗－BrMRBC抗体をはじめ，多くの自己抗体が産生される事，さらに

マウスのLy−1^{+} Bリンパ球に相当するヒトのCD5^{+} Bリンパ球からリウマチ因子が産生される事が知られているので，本論文での知見はBリンパ球の生成機構のみならず，自己免疫疾患の発症機構の解明に重要な糸口となるものと思われる。