



Title	特定のT細胞分画の除去によって自然発症するマウス自己免疫性甲状腺炎。I . 甲状腺炎の誘導におけるLyt-1dull L3T4bright正常T細胞の役割
Author(s)	杉原, 茂孝
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36487">https://hdl.handle.net/11094/36487</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照</a> 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)	すぎ	はら	しげ	なか
	杉	原	茂	孝
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8410	号	
学位授与の日付	昭和63年12月26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	特定のT細胞分画の除去によって自然発症するマウス自己免疫性甲状腺炎。I. 甲状腺炎の誘導における Lyt-1 <sup>dull</sup> L3T4 <sup>bright</sup> 正常T細胞の役割			
論文審査委員	(主査)	教授 濱岡 利之		
	(副査)	教授 岸本 進	教授 垂井清一郎	

### 論文内容の要旨

#### 〔目 的〕

自己免疫疾患の発症機序に関して、自己抗原に対するクローンが常に正常固体に存在するのか、またもし存在するならば、それらが活性化されない制御機構とはいかなるものかといった本質的な問題は、いまだ未解決である。臓器特異的自己免疫疾患においても、多くの実験モデルが開発され、自己寛容の成立に調節性T細胞の関与を示唆する成績が得られてきているものの、その詳細はなお不明である。今回、積極的に自己抗原を免疫することなしに高頻度で自己免疫性甲状腺炎を発症する新たなマウス実験モデルを樹立し、その発症を担うT細胞の検討、即ち甲状腺炎発症の細胞性機構の解析を行った。

#### 〔方法ならびに成績〕

マウスは、C3H/He および (C57BL/6 × C3H/He) F1 (B6C3F1) を用いた。6週令にて胸腺を摘出し、2日後ウサギ抗胸腺血清を注射し、さらに3週後、850R X線照射を行なうと共に同系骨髓細胞で reconstitute してT細胞欠如Bマウスを作成した。正常同系マウスの脾及びリンパ節細胞を各種モノクローナル抗体と補体で処理し、 $1 \times 10^8$  個をBマウスに静注した。その後、血中抗マウス thyroglobulin (MTg) 抗体をELISA法にて測定するとともに甲状腺の組織検索を行った。細胞移入を受けないBマウスはもとより正常リンパ球全画分、抗Thy1.2、抗L3T4または抗Lyt-2 + 補体処理細胞移入群いずれにも甲状腺炎は惹起されなかった。一方、抗Lyt-1 + 補体処理細胞移入群では、高率に抗MTg自己抗体の産生を伴う甲状腺炎の発症を認めた。この甲状腺炎を発症したマウスにおいて、胃、脾等の他臓器には典型的な炎症像を認めず、また自己抗体産生も著名な抗MTg抗体の産生に対して、総IgG量の増加や抗DNA抗体の産生は認められず、今回検討したC3H/He及びB6C3

F1 マウスでは、甲状腺に選択的に自己免疫炎症反応が惹起されることがわかった。抗 MTg 自己抗体は細胞移入後 4 週間後から血中に検出され始め、抗体価はその後さらに増強を続けた。また細胞移入後 6～8 週で甲状腺の組織検索を行った結果、甲状腺への単核球の浸潤の程度と抗 MTg 抗体価に相関が認められた。

次に、甲状腺炎の発症を担うエフェクター細胞の表面フェノタイプを検討した。flow microfluorometry によって、正常脾及びリンパ節細胞の抗 Lyt-1 + 補体処理後に有意な数の Lyt-1<sup>dull</sup> 細胞の存在が確認された。これら Lyt-1<sup>dull</sup> 細胞は Lyt-1<sup>bright</sup> T 細胞と同量の L3T4 あるいは Lyt-2 抗原を表現していた。抗 Lyt-1 + 補体処理の後にさらに抗 L3T4 あるいは抗 Lyt-2 抗体による処理を加えた細胞を B マウスに移入する実験により、甲状腺炎の発症には、Lyt-1<sup>dull</sup> Lyt-2<sup>+</sup> 細胞ではなく、Lyt-1<sup>dull</sup> L3L4<sup>+</sup> 細胞の移入が必要であることが明らかとなった。また、抗 Lyt-1 + 補体処理細胞を B マウスに移入後、抗 L3T4 抗体を *in vivo* 投与することにより甲状腺炎の発症が抑制されることより、Lyt-1<sup>dull</sup> L3T4<sup>+</sup> 細胞が甲状腺炎の誘導を担うことがさらに確認された。

#### 〔総括〕

Lyt-1<sup>bright</sup> T 細胞を除去した正常リンパ球を C3H/He 及び B6C3F1 の T 細胞欠如 B マウスに移入することにより、著名な抗 MTg 自己抗体の産生を伴う甲状腺炎がきわめて高率に発症した。さらに抗 Lyt-1 + 補体処理後に残存する Lyt-1<sup>dull</sup> 細胞の中で、L3T4<sup>+</sup> 細胞が甲状腺炎の発症を担うことが明らかとなった。以上の結果より、健康な正常固体にすでに自己免疫性甲状腺炎を発症させる potential をもった Lyt-1<sup>dull</sup> L3T4<sup>+</sup> の自己反応性クローンが存在しており、この T 細胞の活性化及びその機能発現が、正常リンパ系臓器に共存する Lyt-1<sup>bright</sup> T 細胞によって制御されていると考えられる。本実験系は、正常固体における自己反応性クローンの分化や機能の解析、さらにその活性化を制御する機構の解析に有用なモデルとなる。

### 論文の審査結果の要旨

自己免疫疾患の発症機序に関して、自己抗原に対するクローンが常に正常固体に存在するのか、また、もし存在するならば、それらが活性化されない制御機構とはいかなるものかといった本質的な問題は、いまだ未解決である。

本研究は積極的に自己抗原を免疫することなしに、高頻度で自己免疫性甲状腺炎を発症する新たなマウス実験モデルを樹立し、その発症の細胞性機構の解析を行ったものであるが、C3H/He あるいは B6C3F1 マウスにおいては、健康な正常個体にすでに甲状腺炎を発症させる potential をもった Lyt-1<sup>dull</sup> L3T4<sup>+</sup> の自己反応性クローンが存在しておりこの T 細胞の活性化及び、その機能発現が正常リンパ系臓器に共存する Lyt-1<sup>bright</sup> T 細胞によって制御されていることを明らかにしたものであり、医学博士の学位論文に値するものである。