

Title	クラスIH-2アロ抗原反応性Lyt2+ヘルパーT細胞サブセットの特性：クラスIH-2disparate異系細胞の静脈内投与によるLyt2+ヘルパーT細胞の増殖能とIL-2産生能の抑制
Author(s)	佐藤，総一郎
Citation	大阪大学，1988，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36630
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら 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

氏名・(本籍)	佐 藤 総 一 郎
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 8 4 0 9 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	クラスⅠH-2アロ抗原反応性 $\text{Lyt } 2^+$ ヘルパーT細胞サブセットの特性; クラスⅠH-2 disparate 異系細胞の静脈内投与による $\text{Lyt } 2^+$ ヘルパーT細胞の増殖能と IL-2 産生能の抑制
論文審査委員	(主査) 教 授 濱岡 利之 (副査) 教 授 岸本 進 教 授 園田 孝夫

論文内容の要旨

〔目 的〕

抗アロ免疫応答は一般抗原と同様にヘルパーT細胞のアロ抗原認識によって一連の免疫反応が開始される。従来、ヘルパーT細胞のフェノタイプは $\text{L } 3 \text{ T } 4^+ \text{ Lyt } 2^-$ ($\text{L } 3 \text{ T } 4^+$) とされていたが、近年、これまでキラーT細胞マーカーと考えられていた $\text{Lyt } 2$ 抗原を有すT細胞即ち $\text{L } 3 \text{ T } 4^- \text{ Lyt } 2^+$ ($\text{Lyt } 2^+$) T細胞集団にもヘルパー機能を有する亜集団が存在する事が報告され、抗アロヘルパーT細胞の Heterogeneity が明らかにされてきた。一方、アロ抗原を静脈内移入した場合の生体の免疫応答は複雑で、抗アロ免疫応答が誘導される場合と、逆にドナー特異的移植前輸血 (DST) に代表される様に免疫抑制が誘導される場合が知られている。そこで、本研究ではアロ抗原の静脈内移入によってそれぞれのT細胞集団、特にヘルパーT細胞サブセットの免疫応答能がどの様に修飾されるかを検討した。

〔方法ならびに結果〕

マウスは C57BL/6 (B6), BALB/c および B6 マウスのクラスⅠH-2 K ミュータントである B6-C-H-2^{bm1} (bm1), クラスⅡH-2 I-A ミュータントである B6-C-H-2^{bm12} (bm12) ならびにそれぞれの F_1 [(B6 × bm1) F_1 , (B6 × bm12) F_1] を用いた。抗アロ免疫応答は、リンパ球混合培養による増殖反応 (MLR), IL-2 産生及びCTL誘導を調べた。

I. MLR により B6 抗 bm1 及び B6 抗 bm12 反応においてはそれぞれ $\text{Lyt } 2^+$, $\text{L } 3 \text{ T } 4^+$ 各サブセットが選択的に応答していることを明らかにした。

II. bm1 の脾細胞 10^7 個を B6 マウスの静脈内に移入し、1週間後そのマウスのリンパ節細胞および脾細胞の bm1 に対する反応性を MLR で調べた。その結果、bm1 の脾細胞で静脈内感作されたマウスの

Lyt 2⁺T細胞集はbm 1に対する反応性を失っていたが、他のアロ抗原であるbm12やBALB/cに対しては正常マウスのリンパ球と同様に反応した。この様な静脈内前感作したアロ抗原に特異的な免疫抑制は10⁶個以上の静脈内移入でみられ、なおかつ3週間以上持続した。宿主に対して免疫反応を示さない(B 6 × bm 1) F₁マウス脾細胞を静脈内移入に用いてもbm 1の場合と同様にbm 1アロ抗原特異的な免疫抑制がみられ、単に移植片対宿主反応(GVH)によるものではないことが明らかとなった。さらに正常マウスのリンパ球に静脈内前感作されたマウスのリンパ球を加えても正常リンパ球の抗bm 1 MLRは抑制されず、サプレッサー細胞の誘導によるものではないことが証明された。

Ⅲ. 正常B 6マウスのリンパ球はbm 1抗原を認識してIL-2を産生する。ところがbm 1で静脈内前感作されたB 6マウスのリンパ球はbm 1刺激によってもIL-2を産生する能力が抑制されていることがわかり、MLRのみならずIL-2産生能においても抗bm 1 Lyt 2⁺T細胞分画が免疫寛容に陥っていることが明らかとなった。

Ⅳ. 一方、興味深いことにLyt 2⁺CTL誘導に関しては、bm 1抗原で静脈内前感作されたB 6マウスのリンパ球からも正常リンパ球からと同程度の強い抗bm 1 Lyt 2⁺CTLが誘導された。

Ⅴ. bm12マウスの脾細胞10⁷個をB 6マウスの静脈内に移入し、bm12に対する反応性を調べた。その結果、L 3 T 4⁺T細胞によって惹起される抗bm12 MLRにおいては明らかな抑制は認められなかった。

以上の結果より、アロ抗原(アロ脾細胞)の静脈内前感作によりアロクラスI反応性Lyt 2⁺CTLやアロクラスII反応性L 3 T 4⁺ヘルパーT細胞は何ら影響を受けなかったのに対し、アロクラスI反応性Lyt 2⁺ヘルパーT細胞は免疫寛容に陥る事が明らかとなった。

[総括]

bm 1の脾細胞を静脈内投与することによって3週間にわたってbm 1特異的にMLRやIL-2産生が抑制されたが、bm12脾細胞静脈内投与によっては抗bm12MLRやIL-2産生は影響されなかった。又、抗bm 1 MLRやIL-2産生抑制下でも正常T細胞と同様の抗bm 1 CTLの誘導がみられた。これらの結果より、アロ脾細胞の静脈内前感作によってLyt 2⁺ヘルパーT細胞が選択的に抑制され、Lyt 2⁺CTLやL 3 T 4⁺ヘルパーT細胞には影響を与えない事が明らかとなった。本研究よりアロクラスI MHC反応性Lyt 2⁺(CD 8⁺)ヘルパーT細胞の特性が明らかとなった。この結果は種々のcombinationにおけるDSTの効果の差異を証明することに役立つものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

抗アロ免疫応答においてはこれまでL 3 T 4⁺Lyt 2⁻(CD 4⁺)ヘルパーT細胞やL 3 T 4⁻Lyt 2⁺(CD 8⁺)キラーT細胞の存在が知られていたが近年CD 8⁺ヘルパーT細胞の存在も明らかとなってきた。本研究によって、アロ脾細胞を静脈内前感作することにより移入したアロ抗原特異的にアロクラスI MHC反応性CD 8⁺ヘルパーT細胞が選択的に抑制され、アロクラスI MHC反応性キラーT細胞やアロクラスII MHC反応性ヘルパーT細胞には影響を与えないことが明かとなった。これらの知見

はアロクラス I MHC 反応性 $CD 8^{+}$ ヘルパー T 細胞の特性を明らかにすると共に $CD 8$ 型又は $CD 4$ 型 T 細胞が反応する各々の Combination における donor-specific transfusion の効果の差異を証明することに役立つものと考えられ医学博士の論文に値すると考えられる。