



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、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

氏名・(本籍) 佐藤 総一郎
 学位の種類 医学博士
 学位記番号 第 8409 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 I H-2 アロ抗原反応性 Lyt 2⁺ ヘルパー T 細胞サブセットの特性 ; クラス I H-2 disparate 異系細胞の静脈内投与による 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 L3T4⁺Lyt 2⁻ (L3T4⁺) 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 Lyt 2 抗原を有す T 細胞即ち L3T4⁻Lyt 2⁺ (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 I H-2 K ミュータントである B6-C-H-2^{bm1} (bm1), クラス II H-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 F₁ [(B6 × bm1) F₁, (B6 × bm12) F₁] 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 Lyt 2⁺, L3T4⁺ 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 10⁷ 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B A L B/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(G V H)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ても正常リンパ球の抗 bm 1 M L R 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 I L - 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 I L - 2 を産生する能力が抑制されていることがわかり、M L Rのみならず I L - 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⁺C T L 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⁺C T L 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 M L R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⁺C T L 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M L Rや I L - 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 bm12M L Rや I L - 2 産生は影響されなかつた。又、抗 bm 1 M L Rや I L - 2 産生抑制下でも正常T細胞と同様の抗 bm 1 C T L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⁺C T L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 M H C 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D S T 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 M H C 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 M H C 反応性キラーT細胞やアロクラスII M H C 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CD8⁺ヘルパーT細胞の特性を明らかにすると共にCD8型又はCD4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。