



Title	ポリエチレングリコール修飾抗原によるサプレッサーT細胞誘導のメカニズムの解析
Author(s)	河村, 研一
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36642
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)	かわ 河	むら 村	けん 研	いち 一
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8 3 2 3	号	
学位授与の日付	昭和 63 年 8 月 9 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	ポリエチレングリコール修飾抗原によるサプレッサーT細胞誘導の メカニズムの解析			
論文審査委員	(主査)			
	教授	岸本	進	
	(副査)			
	教授	濱岡	利之	教授 和田 博

論文内容の要旨

〔目 的〕

抗腫瘍剤として臨床的に用いられている *E. coli* 由来の L-asparaginase (A-ase) はヒトに非経口的に投与する場合、それに対する抗体産生によりアレルギー反応が惹起される危険性と生物学的活性の不活性化という問題があり、これらの問題点を克服するために polyethyleneglycol (PEG) で修飾した PEG-A-ase が合成されている。我々は動物実験を通じてこの修飾酵素の免疫原性を調べ、未修飾酵素による場合と比較検討した。次にこのような PEG 修飾抗原が誘導する抗原特異的免疫抑制に関与するサプレッサーT細胞誘導に必要な諸条件を明らかにするため ovalbumin (OA) を PEG で修飾した PEG-OA を用いて解析した。即ち PEG-OA を用いて *in vitro* の系において OA 特異的にサプレッサーT細胞を誘導する系を作成し PEG 修飾抗原にみるサプレッサーT細胞誘導のメカニズムを検討した。

〔方 法〕

1) PEG-A-ase に対する免疫応答を検討するために PEG-A-ase を BALB/c マウスに投与することによる IgG, IgE 抗体産生をそれぞれ受身赤血球凝集反応 (PHA), 受身皮膚アナフィラキシー反応 (PCA) により調べた。抑制性細胞の検索のためにマウス脾細胞を無処理のまま或いはモノクローナル抗-Thy 1. 2. 抗体と補体で処理した後移入し、このマウスに A-ase を投与した場合の抗体産生を調べた。次に PEG-A-ase 投与したマウスに不完全アジュバントとともに、皮下投与で追加免疫した場合の遅延型過敏反応を足蹠反応にて検索した。又 PEG-A-ase 投与による抑制細胞の誘導が抗原特異的であることを示すために PEG-A-ase で感作したマウスに、A-ase 又は OA を投与し

て抗体産生をそれぞれ調べた。

2) OA及び Keyhole limpets hemocyanin (KLH) のPEG修飾は松島らの方法に準じて行ない Sephadex G-200で精製した。DNP-OAによる *in vitro* 抗DNP-PFCの誘導については、DNP-OAをFCAと共に *i. p* 投与したBALB/cマウスの脾細胞を4週間後にDNP-OAを加えて6日間培養しDNP-PFCを常法により測定した。PEG-OAによる抑制細胞の誘導は正常脾細胞をPEG-OAと共に6日間培養し得られた培養細胞をDNP-OA感作脾細胞に加えてDNP-OA抗原と共にさらに6日間の二次培養を行い誘導されるDNP-PFCを測定することにより検討した。マクロファージの除去はカルボニル鉄/磁石法によった。抗I-A抗体と補体による処理は単クローン抗体を用いた。

〔成 績〕

- 1) ①PEG-A-ase投与によるIgG, IgE抗体はほとんど認められなかった。
②PEG-A-ase前投与によりA-aseに対する抗体産出はほぼ完全に抑制された。
③寛容マウスの脾臓細胞移入により抗体産出はほぼ完全に抑制されたが脾細胞を抗Thy1. 2. と補体で処理したところ抑制効果は解除された。
④A-aseでは遅延型過敏反応が誘導されたがPEG-A-ase投与群では誘導されなかった。
⑤PEG-A-ase投与による抑制性細胞の誘導は抗原特異的であった。
- 2) ①正常脾細胞をPEG-OAと共に培養することにより抗原特異的のサプレッサーT細胞が誘導された。
②マクロファージの除去又は抗I-A抗体の添加によりPEG-OAによるサプレッサー細胞の誘導が消失した。
③IL-1, IL-2の添加はプレッサーの誘導に影響を与えなかったがサイクロスポリンの添加はサプレッサーT細胞の誘導を阻害した。

〔総 括〕

PEG-A-aseには免疫原性はなく抗原特異的のサプレッサーT細胞を誘導する寛容性が認められた。PEG-OAが *in vitro* の系において抗原特異的のサプレッサーT細胞を誘導することを明らかにした。又その誘導にはマクロファージが必要であることを明らかにした。

論文の審査結果の要旨

アスパラギナーゼ (A-ase) のような蛋白製剤を非経口的に治療に使用する際の問題点はアレルギー反応の惹起である。本研究はA-aseおよび卵白アルブミンをポリエチレングリコールで化学的修飾することによって抗原特異的のサプレッサーが誘導され免疫学的寛容が成立すること、さらに抗原特異的のサプレッサーT細胞の誘導にはマクロファージとI-A遺伝子産物の関与が必要であることを明らかにしたものである。