

Title	Induction of anti-allo class I H-2 tolerance by inactivation of CD 8+ helper T cells, and reversal of its tolerance through introduction of third-party helper T cells
Author(s)	北川, 悟
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/37191
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	きた 北	がわ 川	さとの 悟
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	9701	号
学位授与の日付	平成3年3月26日		
学位授与の要件	医学研究科 外科系専攻 学位規則第5条第1項該当		
学位論文題目	Induction of anti-allo class I H-2 tolerance by inactivation of CD8 ⁺ helper T cells, and reversal of its tolerance through introduction of third-party helper T cells (アロ抗原静脈内前感作による拒絶反応抑制の機序の解明—CD8 ⁺ ヘルパーT細胞の不活性化による抗MHCクラスIトレランスの誘導と第3者抗原に対するヘルパーT細胞の活性化による破綻—) (主査)		
論文審査委員	教授 森 武貞 (副査) 教授 濱岡 利之 教授 岡山 孝夫		

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

移植片拒絶反応は、その機能、表面形質や抗原特異性の異なる種々のT細胞間の相互作用によって生じる複雑な反応である事が知られている。一方、近年アロ抗原の静脈内前感作がこの拒絶反応の抑制に有効な場合のある事が報告されているが、そのメカニズムは明らかではなく臨床的に拒絶反応の制御に応用し得る方法とはなっていない。本研究はアロ抗原の静脈内前感作によって誘導される抗アロMHCクラスIトレランスが移植片上に共存する他の移植抗原に対する免疫応答によっていかなる影響を受けるかを解析する事から、このトレランスの細胞性機序を明らかにすると同時に、人為的な抗アロ免疫寛容誘導を試みる場合の移植片拒絶反応に関与するT細胞間の相互作用を明らかにする事を目的とした。

(方法ならびに結果)

マウスはC57BL/6 (B6), BALB/c及び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 1-AミュータントであるB6-C-H-2^{bm12} (bm12) 並びに (bm1×bm12) F1を用いた。宿主B6マウスをbm1脾細胞10⁷個で静脈内前感作し、7日後に宿主背部にbm1の皮膚移植を行った。また同時にbm1移植片の対側にbm12もしくは(bm1×bm12) F1の皮膚移植を行った。各々の場合の移植片生着期間を観察すると同時に、宿主の抗bm1免疫応答能をヘルパーT細胞(Th)機能(増殖応答能, IL2産生能)とキラーT細胞(CTL)機能の面から検討した。

I. bm1脾細胞の静脈内前感作により宿主B6マウスの抗bm1 Th機能は消失したが抗bm1 CTL機能は残存した。また無処置B6マウスがbm1移植片を急速に拒絶するのに対して前感作B6マウ

スでは bm 1 移植片が著明に生着延長した。

- II. 脾細胞静脈内前感作の効果は bm 1 抗原特異的で、抗 bm12Th 機能は影響されなかった。したがって bm 1 前感作 B 6 マウスのリンパ球を (bm 1 × bm12) F 1 脾細胞で刺激した場合に誘導される抗 bm 1 CTL 活性は bm 1 脾細胞刺激の場合と同等以上であった。すなわち抗 bm12 Th が抗 bm 1 CTL に作用し得る事が示唆された。
- III. 前感作 B 6 マウスに bm 1 移植片と同時に bm12移植片を移植した場合の bm 1 移植片は前感作のみの場合と同様に著名に生着延長したが、同時に (bm 1 × bm12) F 1 皮膚移植を行った場合には bm 1 移植片が急速に拒絶された。この (bm 1 × bm12) F 1 皮膚移植により bm 1 移植片生着が阻害された宿主には抗 bm 1 Th 活性は検出されなかったが、生着延長した宿主の場合と異なり強い抗 bm 1 CTL 活性が認められた。
- IV. 宿主に抗 CD 4 抗体を投与する事によりこの (bm 1 × bm12) F 1 皮膚移植による bm 1 移植片の生着延長阻害と抗 bm 1 CTL 活性の出現は認められなくなった。すなわち、前感作宿主に bm 1 移植と同時に (bm 1 × bm12) F 1 皮膚移植を行うと、抗 bm12 CD 4⁺ Th 細胞が抗 bm 1 CD 8⁺ CTL を活性化する結果、bm 1 移植片が拒絶されると考えられた。
- V. 同様の移植片生着延長の阻害効果は MHC 抗原のみならず H-Y 抗原が移植片上に共存する場合にも認められた。

(総括)

bm 1 脾細胞静脈内前感作による bm 1 移植片生着効果は、他の抗原 (Helper determinant) が共存する移植片を bm 1 移植片と同時に移植する事によって完全に阻害された。この bm 1 移植片生着延長効果の阻害は共存する他の Helper determinant に反応する CD 4⁺ ヘルパー T 細胞が抗クラス I (bm 1) エフェクター T 細胞を活性化するために起こる事が示された。この事から脾細胞静脈内前感作による移植片生着延長の細胞性機序が、反応する抗クラス I エフェクター T 細胞の不活性化ではなく、抗クラス I ヘルパー T 細胞の不活性化である事が明かとなった。同時に本研究で明かとなった T 細胞相互作用による免疫寛容の阻害は、複雑な抗原性の違いにもとずいた拒絶反応を抗原特異的に抑制する方法を開発する上で検討されなければならない重要な問題を示すものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

移植片拒絶反応の機構は、抗原及び反応細胞が複雑であるため、これまで詳細な解析が困難であった。本論文は突然変異によって生じた単純なアロ抗原を用いることで、拒絶反応に関与する T 細胞の種類とその相互作用を明らかにした点が評価される。

本論文で明かとなった移植片拒絶機構及び拒絶反応の抑制機構に関する基礎的な知見は、今後の移植片拒絶反応の研究にとって重要な基盤を提供するものと考えられるので、本論文は学位に価するものと認められる。