

Title	Tolerance induction of allo-class I H-2 antigen-reactive Lyt-2+ helper T cell and prolonged survival of the corresponding class I H-2 disparate skin graft
Author(s)	吾妻, 達生
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/39516
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	あづま たつお 吾妻達生
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 12570 号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Tolerance induction of allo-class I H-2 antigen-reactive Lyt-2 ⁺ helper T cell and prolonged survival of the correspond- ing class I H-2 disparate skin graft (アロクラスI H-2抗原反応性Lyt-2 ⁺ (CD8 ⁺)T細胞に対す る免疫寛容誘導と皮膚移植片の生着延長効果)
論文審査委員	(主査) 教授 岡田 正 (副査) 教授 濱岡 利之 教授 門田 守人

論文内容の要旨

【目的】

アロ抗原に対する特異的免疫寛容の誘導は臓器移植において拒絶反応を抑制する理想的な方法である。アロ抗原を人為的に静脈内移入することによって、免疫抑制が誘導される場合と逆に抗原に感作される場合とがある。アロ抗原の静脈内移入によりT細胞サブセットがどのような影響を受けるかを解析することは、抗アロ免疫応答を研究する上で重要である。

本研究では、C57BL/6 (B6) マウス及びそのクラスIミュータント・マウスであるB6-C-H-2^{bm1} (bm1) の組み合わせの系で (1)アロbm1脾細胞の静脈内移入がクラスI反応性CD8⁺T細胞におよぼす影響 (2)アロbm1脾細胞の静脈内移入が実際の皮膚移植において移植片の生着延長に及ぼす効果 (3)皮膚移植後のCD8⁺T細胞動態について検討した。

【方法ならびに成績】

C57BL/6 (B6) マウス及びそのクラスIミュータント・マウスであるbm1の組み合わせの系で、このB6マウスにアロbm1脾細胞10⁷個を静脈内投与し、7日後に採取したリンパ節細胞を用い以下の検討を行った。

(1)アロbm1脾細胞の静脈内移入が抗体bm1 CD8⁺T前駆細胞に及ぼす影響を限界希釈法により解析し、また抗bm1 CD8⁺T細胞応答(MLR, IL-2産生, CTL活性)について検討した。

アロbm1脾細胞10⁷個を静脈内投与した前感作マウスの増殖性T前駆細胞, IL-2産生前駆細胞の頻度は、ともに検出感度以下(1/4×10⁵)で検出されなかった。またCD8⁺T細胞の増殖応答(MLR, IL-2産生)は抗原特異的に抑制されていた。一方CTL前駆細胞は正常マウスに比べ若干の頻度の低下はあるが有意にbm1反応性CTL前駆細胞が検出され、CTL活性も誘導された。

このことからアロbm1脾細胞の静脈内移入によりCD8⁺T細胞の増殖応答が抗原特異的に抑制され、この免疫寛容は増殖性およびIL-2産生T細胞クローンのほぼ完全な除去あるいは機能不全によるものであり、一方CTL応答は静脈内前感作のみでは強い抑制を受けないことが明らかになった。

更に、前感作マウスではCD8⁺ヘルパーT細胞機能が抑制され、アロbm1抗原刺激に対してIL-2産生が検出されないにも拘わらずCTL活性が誘導されるが、このCTL活性はIL-2と無関係に誘導されているのかどうかについて検討した。IL-2産生を阻害するサイクロスポリン(CsA)存在下で正常マウスおよび寛容マウスのC

CTL活性を測定すると、CsA濃度依存性にCTL活性は低下する。しかしCsA存在下に、同時にrIL-2を添加するとCTL活性は完全に正常マウス・レベルにまで回復した。すなわち寛容マウスでのCTL誘導には培養上清中に測定感度以下の微量のIL-2が産生され、ごく微量のIL-2がCTL誘導に関与していることが示唆された。

(2)アロbm1脾細胞の静脈内移入による抗bm1 CD8⁺ヘルパーT細胞機能の選択的抑制が、実際の皮膚移植片の生着延長に有効であるかどうかを検討した。

正常B6マウスおよびアロbm1脾細胞10⁷個を静脈内投与後7日目の前感作マウスにbm1マウスの皮膚を移植すると、静脈内前感作マウスでは移植片の著しい生着延長がもたらされ、平均生着期間は無処理対照群の11.8日の約3倍34.9日に延長した。

アロbm1脾細胞の静脈内移入によるCD8⁺ヘルパーT細胞の免疫寛容誘導が実際の皮膚移植片の生着延長に有効であることが明らかになった。

(3)正常マウスおよびアロbm1脾細胞の静脈内移入後7日目の前感作マウスに皮膚移植し、移植後経時的に宿主マウスのリンパ節細胞を採取し、個々のマウスのbm1抗原に対するMLR、IL-2産生及びCTL活性を検討した。

正常マウスに移植した群では移植後常にMLR、IL-2産生及びCTL活性は正常マウスと同程度に認められた。前感作マウスに移植した群では、移植片が生着している間はMLRおよびIL-2産生は引き続きほぼ完全に抑制されている。この抑制は移植片の拒絶とともに回復し、移植片拒絶マウスでは正常マウスと同程度にまで回復している。一方前感作処置のみでは強い抑制を受けなかったCTL活性は、移植片が生着しヘルパーT細胞機能が抑制されている前感作マウスでは2次的にほぼ完全に抑制され、移植片拒絶とともに正常レベルに回復することが明らかになった。

【総括】

MHCクラスI抗原の異なるアロbm1脾細胞の静脈内投与によって、クローンの除去あるいは機能不全によりCD8⁺T細胞の増殖応答およびIL-2産生は抗原特異的に抑制され、一方CTL応答は影響を受けにくいことが明らかになった。またCD8⁺ヘルパーT細胞の免疫寛容誘導は実際の皮膚移植において、移植片の生着延長に有効であった。さらに移植片が生着している寛容マウスではCD8⁺ヘルパーT細胞機能の抑制が継続し、その免疫寛容に伴って前感作処置のみでは抑制されないCTL活性のほぼ完全な抑制が誘導されることが明らかになった。

以上、C57BL/6 (B6) マウス及びそのクラスIミュータント・マウスであるbm1の組み合わせの系では、CD8⁺ヘルパーT細胞機能の免疫寛容誘導が皮膚移植片の生着延長にもっとも重要であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、C57BL/6 (B6) マウスおよびそのクラスIミュータント・マウスであるbm1の組み合わせで、アロbm1脾細胞をB6マウスに静脈内投与(静脈内前感作)することによって、(1)アロクラスI反応性CD8⁺ヘルパーT細胞(増殖型およびIL-2産生T細胞)機能は、クローンの除去あるいは機能不全により抗原特異的に抑制される(2)CD8⁺ヘルパーT細胞機能の免疫寛容誘導は実際の皮膚移植において、皮膚移植片の著しい生着延長効果をもたらす(3)移植片が生着しているマウスではCD8⁺T細胞機能の抑制が継続し、前感作処置のみでは抑制されなかったCTL活性が抑制されることを明らかにし、これよりCD8⁺ヘルパーT細胞機能の免疫寛容誘導が移植片生着に一義的に重要であることを明らかにした。

本研究が抗クラスIアロ免疫応答においてCD8⁺T細胞の機能を初めて明らかにしたことは高く評価され、臓器移植の臨床応用において拒絶反応の制御に重要な意義をもつものである。この意味においてこの論文は学位に値するものと認める。