

| | |
|---------|------------------------------------------------|
| 氏名 | 浅本 仁 あさもと ひとし |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 論医博第735号 |
| 学位授与の日付 | 昭和53年5月23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 | マウス胸腺リンパ球及び末梢リンパ節におけるT, Bリンパ球のフリーズフラクチャー法による観察 |

論文調査委員 (主査) 教授 濱島義博 教授 田中春高 教授 西占 貢

論文内容の要旨

免疫学的監視機構や免疫応答の主役としてのリンパ球の研究は最近急速に進歩し、特にその機能や機能的発現に対する種々の subpopulation の相互協力等の分野には目を見はるものがある。しかし形態的にはリンパ球は長い間、特徴に乏しい細胞と見られ、依然飛躍的な研究の進歩は見られない。

リンパ球に、機能的に異なる2つの大きな subpopulation すなわちT細胞とB細胞のあることはよく知られている。Polliack らや Lin らは、走査電顕を用いると、これらは、表面の形態によって区別出来ると報告し注目されたが、最近ではこれに反対の立場をとる研究者も少なくない。

一方、Singer と Nicolson による細胞膜に対する“Fluid mosaic model”の提案以来、細胞膜は外界との情報交換の場として注目されて来た。すなわち細胞膜の脂質二重層の内面には、可動性の蛋白質があり、その少なくとも一部は receptor site と考えられ、リンパ球では、これらは膜直下の microfilament や microtubule によって control されている。この様な細胞膜内や膜直下の構造あるいは、蛋白質を中心とする組成の相違が、リンパ球の各 subpopulation における機能の相違と関連すると思われる。

フリーズフラクチャー法は、この様な膜構造や細胞の立体構造を観察する上に有効であり、私は西占教授の試作によるフリーズレプリカ装置を用いて、昭和45年より主にヒト及びマウスの胸腺並びに末梢リンパ球の形態を観察して来た。

マウスは AKR 及び BALB/C を背景とする nu/nu 及び nu/+マウスを用いた。胸腺及びリンパ節はエーテル麻酔後、摘出し、single cell suspension を作り、胸腺は Ficoll-Urografin 比重遠沈法で上層より Fr I, Fr II, Fr III の3種類の細胞に分離し、各々を観察した。又リンパ節細胞は Nylon column を通過して得られた細胞(T細胞)と Rabbit anti mouse brain associated antigen とモルモット血清との混合により生き残った細胞(B細胞)とを用いた。これらの細胞群のフリーズフラクチャーにより、細胞の形態、核小孔の密度、細胞膜内顆粒の分布及び密度について定量的観察を行った。その結果はおよそ次の通りである。

1. リンパ球の細胞表面は、胸腺組織自体のフラクチャーではすべて平滑であるが、細胞の Fraction を行った後では突起が出現することがある。又成熟した胸腺リンパ球 (Fr I 及び髄質リンパ球) は、より不整形の形態を示し、Fr I は突起の出現率が高い。この様に突起の出現頻度は、細胞の生理的条件、温度等の外界の状態、固定の仕方等でも変化すると言われるが、室温で遠沈後の固定では末梢リンパ球のうち、B細胞ではT細胞より突起の多いものが多い。しかし、これによって両者を鑑別することは困難である。
2. 細胞膜内顆粒 (IP) は、固定しない場合、胸腺リンパ球と末梢T細胞に高頻度に集簇性顆粒を形成するが、B細胞や nude マウスリンパ球では、その頻度が低い。IP の集簇は凍結防止剤としてのグリセリンに基因するという意見もあるが、これを使用しない場合でも、同様の結果が得られ、これはT細胞とB細胞とにおける細胞膜内の蛋白質の動きをコントロールする膜直下の microfilament や microtubule の相異に基づくものではないかと考えた。
3. IP 及び核小孔の平均密度は nu/+マウスで PHA や LPS の投与後増加し細胞の代謝活性あるいは成熟度と関連していると考えられる。又同一系マウスでは、これらはB細胞よりT細胞に、成熟胸腺リンパ球より未熟胸腺リンパ球に平均でやや多い様に見える。しかしこれはさらに細胞数を増やして検討する必要がある。

PHA や LPS による細胞の形態転換の際、細胞膜内に新しい糖蛋白の導入の生ずることや、IP の中心に化学的物質を通過させる小孔の存在するという文献は、本論文の結果と合わせて興味深い。

FACT II の開発により、正確なリンパ球の種々の subpopulation の分離が可能となったこともあり、リンパ球の細胞膜の形態的分析は今後大いに期待される分野と思われる。

論文審査の結果の要旨

主にフリーズレプリカ法を用いてマウスの胸腺リンパ球、T enriched, B enriched population さらに Mitogen である LPS や PHA 投与後のリンパ球、さらに副腎皮質ホルモン投与後の胸腺細胞について、各々の超微立体的構造の比較を試みた。

1. 表面形態は、同一条件では、胸腺細胞や T 細胞では平滑B細胞では絨毛状の傾向であるが、絶対的な差ではない。
2. 約 90 Å の膜内顆粒は、その中央に、生化学的物質の通路と見られる小孔状の構造がある。この顆粒の密度は、T細胞がB細胞より平均でやや高い。又 PHA や LPS 投与後著明に増加する。しかし、ヌードマウスでは LPS により変化を見ない。顆粒の増加と、形態転換の際生ずる細胞膜内への新しい糖蛋白の導入との間に相関がある様に見える。
3. T細胞や胸腺細胞では、生のままでしばしば膜内顆粒の集簇が起るがB細胞ではまれである。これは、膜内顆粒の動きを調節する膜直下の microtubule 等の構造差によるかも知れない。
4. 核小孔の密度も膜内顆粒のそれと同様の傾向である。これらの点に基づき、リンパ球の各タイプにつき、形態的比較を明らかにしリンパ球機能の解明に貢献するところ大である。

したがって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。