

氏名	中 村 一 郎 なか むら いち ろう
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	理 博 第 151 号
学位授与の日付	昭 和 44 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	理 学 研 究 科 動 物 学 専 攻
学位論文題目	Cellular Basis of the heterogeneity of antibodies and of the change in antibody affinity (抗体の不均一性および抗体結合能変化の細胞レベルにおける基礎)
論文調査委員	(主 査) 教 授 岡 田 節 人 教 授 加 藤 幹 太 教 授 竹 内 郁 夫

論 文 内 容 の 要 旨

本論文の内容は、単一細胞の抗体産生の検出を、Jerne 法を巧妙に改良することによって、各細胞の産生する抗体の親和力についての研究を行なったものである。まず、ウシのガンマグロブリン (BGG) と dinitrophenyl (DNP) を結合させ、これをアジュバントと共にラットに注射して、感作させる。感作後一定日数を経てからリンパ結節をとり出して、その細胞の浮遊液をつくり、単一細胞について、抗原である BGG-DNP の、DNP という単一ハプテンに対する抗体を産生している細胞を検出する。これはヒツジ赤血球を DNP と結合させたものを寒天培地上に植えこみ、これに上述の被感作ラットのリンパ結節細胞を一定数まくと、DNP ハプテンに対する抗体をつくっている細胞の周辺にプラークが生ずることによってわかる。そして、一つの寒天一赤血球板の中に生ずるプラークの数を算えることによって、リンパ結節中における抗体産生細胞の数が明らかにされるわけである。この数は感作後の日数によって変化するが、一週後に最高に達し、このときリンパ結節細胞 1×10^6 のうちの 72.8 ないし 243.7 が、抗 DNP 抗体をつくっている細胞である。

このような、寒天一赤血球板中に ϵ -DNP-Lysine を加えると、プラークの形成は特異的に抑止される。これは、この物質の存在によって、細胞の産生する抗 DNP 抗体と、赤血球上の DNP との抗原抗体反応が抑制されたからである。この ϵ -DNP-L-Lysine による抑制効果は、濃度によって直線的に増加するが、このことは、各細胞のつくる抗体に、抗原との親和力の差があるため、親和力の強い抗体をつくっている細胞の周辺では、相当高濃度の ϵ -DNP-Lysine を加えても、なおプラークの形成がみられるということになる。そして、抗体を産生するという点については同じ機能をもった細胞であっても、そのおのこの産生する抗体の性質は、少なくとも親和力においてかなりの差がある。

感作後一定の日数をおいて、リンパ節細胞の作る親和力を上記の方法で検することができる。これは ϵ -DNP-Lysine を加えないコントロールに生ずるプラーク数の半数を抑制するのに必要な ϵ -DNP-Lysine の濃度によって表現することが可能である。感作に用いた BGG-DNP 抗原量が低い場合であると、感作

後の5日目から18日目にかけて約25倍に増加する。つまり感作後の日時を経るにつれて漸次、高い親和力をもった抗体を産生するような細胞の割合が、全抗体産生細胞中で高くなることを示すものである。しかし、感作に用いた抗原量が高い場合であると、7日から12日目にかけて、この濃度の増加は5倍であって、低量の場合ほどにはこの変化は著しくない。また、低量の抗原で感作した場合であると、感作後日数を経るにつれて、親和力に関しては、段々と不均一な細胞の集団に移行することが明らかにされている。

以上の実験結果から、各抗体産生細胞の産生している抗体分子は、その抗原との親和力において差があること、そして、このような親和力のちがった抗体をつくる細胞は、感作後の日数と共に量的に変化してゆくものであると結論されている。

論文審査の結果の要旨

最近免疫現象の基礎的な研究は非常に注目を集めており、数多くの報告がなされているが、それらは、1) 抗体を産生する細胞についての生物学的研究、生化学的研究の二つに大別することができよう。申請者の論文は、前者の立場に立ちながら、巧妙な方法を駆使することによって、一つ一つの細胞についての産生された抗体分子の性質を、その抗原親和力という性質において把握することによって成功し、2) の立場の研究にも重要な足掛りを与えたものである。

このような免疫学の研究において、最も大きな技術上の困難は、ある特定のハプテンに対する抗体を産生する細胞のみを検出することにあつた。各細胞が抗体を産生しているか否かは、Jerneのプラーク法によって検出できるのであるが、この場合では、抗原としてヒツジ赤血球を使用するので、多種類のハプテンに対する抗体を産生している細胞はすべて一様に反応するので、上述の困難は克服されていなかった。申請者は、感作抗原としてDNP-BGGを、プラーク形成のための抗原としては、DNP-ヒツジ赤血球を使用するという方法を開発することによって、DNPという単純な、かつ単一のハプテンに対する抗体を産生している分子のみを検出することに成功している。

同じ抗体分子であっても、抗原と結合する親和力においてかなりちがいがあるのではないか、という点を最近いくらかの研究で示唆され、注視されてきたのであるが、その方法の不完全さによって、証明されていなかった。申請者は、上述の方法によって、抗DNP抗体の検出に成功したから、この抗体とDNP-ヒツジ赤血球との反応が ϵ -DNP-L-Lysineを加えることによって、拮抗的に抑制されることを示し、しかも、この抑制効果を量的に表現することによって、各細胞の産生する抗体の抗原との親和力に多様性が存在することを完全に証明し得た。主論文においては、このような親和力の異なった細胞が感作後にどのように出現してくるかの経過についても詳細に記述されている。このことから、感作後のある一定日数以後は抗原との反応に極めて親和力の高い、つまり抗体としての機能能率のよい抗体分子を産生する細胞が増加することを知り得ている。

親和力の物理化学的本性については明らかにしていない。しかし、化学的には一様とみられる抗体分子であっても、その機能において著しい差のあるものの存在することが証明され、免疫生物学上重要な貢献をなし得たものといえる。また、この主論文で明らかにされた諸点は、単に抗体産生の問題にとどまら

ず，細胞によるタンパク合成一般の問題について，興味ある示唆を与えるものである。よって，本論文は理学博士の学位論文として価値あるものと判定する。