

氏名	桂 義 元 かつら よしもと
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	論 理 博 第 391 号
学位授与の日付	昭 和 47 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	<b>Studies on <math>\gamma</math>M and <math>\gamma</math>G antibody response of mice to bovine serum albumin</b> (マウスのウシ血清アルブミンに対する $\gamma$ M及び $\gamma$ G抗体産生に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 加 藤 幹 太 教 授 加 藤 勝 教 授 白 上 謙 一

### 論 文 内 容 の 要 旨

一般に高等脊椎動物では抗原の刺激に反応して先ず高分子の  $\gamma$ M(IgM) 抗体が一過的に作られ、ついで低分子の  $\gamma$ G(IgG) 抗体が比較的持続して産生されることが知られている。ところが、これら両抗体はいつも一定の割合で産生されるものではなく、動物の種類、抗原の種類、抗原の物理化学的性状、投与径路、投与量、助剤(アジュバント)の種類などの諸要因によって反応様式は多種多様である。従来、これらの諸要因と  $\gamma$ M および  $\gamma$ G 抗体産生との関係を調べた研究はあるが、いずれも一つあるいは二つの要因についてのみ調べたものであり、系統的に行なった調査結果は見当らない。このようなことは免疫生物学における最も基本的に重要なものの一つであるはずである。

申請者の論文は2部から成っているが、その第1部では、抗原の性状、投与量、投与径路の組合わせによって20の条件を設定し、さらに抗原と直接には結びつかないが、抗体産生を高める作用のあるグラム陰性菌のエンドトキシンをそれらの条件に加えることにより、合計40の条件下における  $\gamma$ M 抗体と  $\gamma$ G 抗体の産生の様相を日を追って追跡した。なお、実験動物には現代の免疫生物学で最もよく用いられている CBA 系マウスを、抗原には、これも最も多用されているウシ血清アルブミンが用いられている。その結果、 $\gamma$ M 抗体は  $\gamma$ G 抗体に必ず先行して産生され、 $\gamma$ M 抗体産生細胞は  $\gamma$ G 抗体産生細胞の前駆細胞であるというある程度一般的な理解は必ずしも正当ではなく、条件の如何によって、 $\gamma$ M のみ、 $\gamma$ G のみ、あるいは両者ともなど両抗体はいろいろの割合いで産生されることが明らかにされている。端的な例を挙げれば、同一抗原を熱変性させて静脈注射を行なった場合はほとんど  $\gamma$ M 抗体のみが、抗原を単に鯊物油と共に乳濁液として皮下注射した場合には  $\gamma$ G 抗体のみが、或いはミョウバン沈澱に吸着させた抗原を静脈注射した場合には  $\gamma$ M と  $\gamma$ G の両抗体がともに強く産生することなどが示されている。

一方において動物がなにゆえ自己の体構成物質に対して抗体を作らないかという免疫トレランスの問題が申請論文の第2部を構成している。抗原として用いたウシ血清アルブミンを用いてトレランスを誘導する際の諸条件と、トレランスによって  $\gamma$ M 抗体産生と  $\gamma$ G 抗体産生の抑制の関係を綿密に調べたもので

ある。申請者は、トレランスを誘導するために抗原の食塩水液を超遠心分離し、その上清の単分子溶液を静脈注射し、投与量およびスケジュールを数多く設定して、その後、非トレランス動物には  $\gamma$ M 抗体も  $\gamma$ G 抗体も強く産生させる免疫条件を論文第 1 部より選んでチャレンジし、そのチャレンジに対する免疫反応の低下から種々の結論を導き出している。

参考論文の第 1 部は、トレランスの標的細胞が骨髄由来細胞なのか、あるいは胸腺由来細胞なのかについての現在の疑問に関する研究が中心になっており、第 2 部は、カンジダ感染を免疫学的に簡単に判定しうることを示したものである。

### 論文審査の結果の要旨

申請者の提出論文は、抗体産生に関する機構および免疫トレランスの誘導における抗原の与え方についての基礎的なデータを、それぞれ詳細にわたる系統的な研究によって提供したことが大きな特徴になっている。主論文の第 1 部において、 $\gamma$ M 抗体と  $\gamma$ G 抗体が、一つの共通な祖先細胞に由来するか否かの問題について、絶対的に確実とはいえないまでも、相当重要な示唆を与えていることは確かである。すなわち、これまでの主張によれば、抗原が胸腺由来リンパ球によって異物であると認識され、その特異情報がなんらかの方法で骨髄由来リンパ球に伝達されると、このリンパ球は抗体産生細胞へと増殖しながら分化して先ず  $\gamma$ M 抗体を産生し、その  $\gamma$ M 抗体が刺激となって次に  $\gamma$ G 抗体が産生されてくるので、一般には  $\gamma$ M 抗体→ $\gamma$ G 抗体というように抗体の産生順序が確立されていることになっている。ところが、申請者は、広汎な系統的研究の結果から抗原投与の条件次第では、必ずしもいわれているような順序の見られないことを明らかにし、 $\gamma$ M 抗体産生細胞と  $\gamma$ G 抗体産生細胞は、少なくとも生体ではそれぞれ別個の前駆細胞に由来するのではないかという示唆を与えている。

主論文第 2 部では、免疫トレランスの研究が中心で、トレランスの誘導条件が最も重要であることは当然であるが、それと同じくチャレンジの方法も重要であることを明らかにしている。チャレンジには、 $\gamma$ M 抗体および  $\gamma$ G 抗体をともに強く産生させ得る条件を設定しなければ、両抗体のいずれがトレランスによって強く抑制されるのかという疑問には答えられない。申請者が、主論文の第 1 部の結果から、ミョウバン沈澱に吸着させた抗原とグラム陰性菌（この実験では大腸菌）のエンドトキシンを併用することが最も目的に合致することを知り、それをチャレンジのために用いたことは、厳密な実験を行なう際のすぐれた方法として評価されている。すなわち現在では抗原によるトレランスを誘導する方法として、N. A. Mitchison によって確立されている超遠心分離しない液での週 3 回注射の方法が世界的にも常用されているのに対し、申請者は超遠心分離後の上清の単分子溶液を用いて更に能率的にトレランスを誘導しうることを示した点は高く評価されている。

参考論文の第 1 部は、免疫トレランスの標的細胞を明らかにしたものである。現在、リンパ球は胸腺由来細胞と骨髄由来細胞の少なくとも 2 種類の細胞から成り、前者は抗原の非自己性を認識し、後者は前者からその旨の情報を受け取って自ら抗体産生細胞へと増殖分化して行くことは明らかにされているが、これら両者のうち、どちらがトレランス誘導の標的細胞であるかについては、一般的定説が未だ形成されていない。申請者らの報告によれば、たとえば  $100 \mu\text{g}$  の抗原を 5 回静脈注射してトレランスを誘導した場

合には主として胸腺由来細胞が抑制され、5000  $\mu\text{g}$  を1回注射して上述のトレランスより不完全なトレランスを誘導した場合には胸腺由来細胞、骨髄由来細胞、ひいては胸腺内細胞および骨髄内細胞もトレランスになりうるということを明らかにしている。これらの結果は、トレランスの標的細胞がいずれであるかについて一応の終止符を打つものとして高く評価されるべきであろう。

参考論文の第2部は、カンジダ感染を免疫学的に簡単に判定し得ることを示したもので、申請者のこの分野での研究能力を示している。

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認める。