

氏名	池原進 いけ はらすすむ
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第483号
学位授与の日付	昭和52年3月23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	医学研究科病理系専攻
学位論文題目	Restoration of T cell functions by a thymus factor in nude mice (ヌードマウスにおいて胸腺因子によるT細胞機能の回復)
論文調査委員	(主査) 教授 花岡正男 教授 安平公夫 教授 濱島義博

論文内容の要旨

T cell の分化の或る段階に働き、成熟した免疫担当 T cell へと分化を誘導する多くの胸腺液性因子(胸腺ホルモン)は存在するが、先天性に胸腺を欠くヌードマウスで T cell の機能を回復できる胸腺液性因子の報告は、ほとんど見当たらない。又 in vitro の assay 系では、細胞内の cAMP の濃度を上昇させる物質によっても骨髄の幹細胞分画に働いて T cell marker を有する細胞へと短時間で分化させることができるとの報告があり、T cell marker の出現で胸腺液性因子を精製することには問題があることが判明した。そこで我々は胸腺因子(TF)の活性を in vitro で allogeneic tumor の rejection を指標として確かめ、この活性のある TF をヌードマウスに長期間投与することにより T cell の誘導並びに T cell の機能の回復を証明したので報告する。TF の抽出方法は、子牛胸腺を 0.15 MNaCl で homogenate し遠沈上清を 80℃10分間熱処理し、上清を50%確安分画し、沈渣を生食に溶解し、Sephader G-25 で脱炭素し蛋白分画を集めこれを TF とした。tumor は C3H/He(H-2^k) origin の MCA-induced fibrosarcoma を用いた。先ず A/S(H-2^d) マウスを生後 24 hr 以内に胸腺別除(Tx)し、次の日より 0.2 mg の TF を10回皮下注射後 2×10⁵ の fibrosarcoma cells を移植し、さらに20回注射後 tumor の development を調べた。control 群(BSA 投与群や spleen extract (SE) 投与群)では wasting disease で死亡したもの以外は全例に tumor を認めたが TF 投与群では tumor を認めなかった。次に生後 3~5 日の間に Tx した A/J マウスに tumor を移植し、tumor の直径が 5-10 mm に達した後、TF, BSA, SE を毎 0.5 mg 20回皮下注射(tumor の rejection を試みた所、TF 投与群では 91% rejection できたが、control 群ではいずれも無効であった。ヌードマウスでは前もって TF を 0.5 mg, 60回皮下注射したものでないと tumor の development を阻止できなかった。さらに in vitro の microcytotoxicity test でリンパ球による tumor cell の破壊を確認した。このリンパ球は anti-θ serum と補体に sensitive で、これらの結果はヌードマウスにおいて TF により killer T cell が流導されたことを示している。又これら TF 長期投与ヌードマウスの脾リンパ節の T 依然領域へのリンパ球の集簇並びに anti θ serum と補体を用いた in

in vitro の細胞障害試験でも脾で23%, リンパ節で39%の θ 陽性の細胞を認めた。次に TF 投与ヌードマウスの helper T cell の活性を調べるため 4×10^8 の SRBC を腹腔内へ注射し5日目の直接, 間接の PFC を測定した。TF 投与群では nu/+ とほぼ同様の PFC を示した。最後に TF 投与ヌードマウスの脾の T cell mitogen に対する反応性をみると PHA に対しては BALB/c マウスとほぼ同様の反応を示したが conA に対しては control 群より反応するが BALB/c マウスに比べて反応は弱かった。以上の結果よりこの TF をヌードマウスに長期間投与することにより, θ 陽性で PHA に良く反応し, helper 並びに killer function を有する T cell が誘導可能な事が判明した。現在この TF は nude でいくつかの因子の混合から成り, いかなる因子が T cell の分化のどの段階に特異的に働くかを in vitro の新しい assay 法を用いて検討中である。

論文審査の結果の要旨

胸腺因子 (TF) をヌードマウスに長期間投与することにより, TF が T-cell の分化を誘導することを証明した。

TF の抽出方法は子牛胸腺の homogenate を遠心し上清を80°C10分間熱処理し上清を50%硫酸で分画, 沈渣を生食で溶解し Sephadex G-25 で脱硫酸し蛋白分画を集めてこれを TF とした。先ず胸腺剔出マウスに TF を投与し allogeneic tumor の rejection で TF の活性を確認した。ヌードマウスでは前以って TF を0.5 mg 60回皮下注射したものでないと tumor の development を阻止できなかった。さらに in vitro の microcytotoxicity test でリンパ球による tumor cells の破壊を確認し, このリンパ球は anti θ serum と補体に sensitive で killer T-cell が誘導されていることを示している。又これら TF 長期間投与ヌードマウスの θ 陽性細胞の数は脾で23%リンパ節で39%でそれぞれのT依存領域へのリンパ球の集簇も確認した。又 SRBC に対する抗体産生で helper T-cell の誘導を確認した。Mitogen response では, PHA に対しては BAL B/C マウスと同様に良く反応したが Con A に対しては弱かった。

これらの結果は TF がT細胞の分化に極めて重要な因子である事を証明した。

よって, 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。