

氏 名	津 久 井 和 夫 つ く い かず お
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	理 博 第 476 号
学位授与の日付	昭 和 52 年 7 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	理 学 研 究 科 化 学 専 攻
学位論文題目	<b>Influenza virus-induced interferon production in mouse spleen cell culture: T-cells as main producer</b> (マウス脾細胞培養系におけるインフルエンザウイルスの刺戟によるインターフェロン産生: 主産生細胞としてのT-細胞の同定)
論文調査委員	(主査) 教 授 川 出 由 己 教 授 香 月 裕 彦 教 授 波 多 野 博 行

### 論 文 内 容 の 要 旨

動物個体のウイルス感染にたいして、インターフェロンが防御のために重要な役割をもつことは、多くの研究で推論されていることであるが、それが体内でどのように生産され、どのように機能するかなどの具体的な知見はまだとぼしい。岩崎・野島は最近の研究において、マウスのA型インフルエンザウイルスの一次感染にさいして、インターフェロンが感染初期に重要な防御効果をもつこと、その生産にリンパ球 T 細胞の存在が必要であることを示した。本申請論文の研究は、これをさらに発展させ、リンパ球によるインターフェロン産生を、ガラス器内細胞培養系において解析したものである。

実験にはすべて非感染マウス(免疫されてない)をもちいた。まず種々のリンパ系臓器から得た細胞を比較したところ、インフルエンザウイルスを作用させたときにインターフェロン産生がもっとも高いのは脾細胞であったので、以下の実験にはすべて脾細胞をもちいた。インターフェロン産生の最適条件を検討した結果、加えるウイルス量としては細胞1個あたり1—100卵感染価の範囲をもちい、感染後16—20時間の培養の上清をとってインターフェロン力価の測定をおこなうことにした。この培養上清に出現する抗ウイルス活性をインターフェロンであると考えた理由は、それがマウス由来の細胞(L細胞・胎児由来せんい芽細胞)にはきくが、ヒト・ニワトリ由来の細胞にはきかないこと、ウイルスの種類を問わず阻害すること、トリプシンで失活すること、などである。

脾臓からとり出される細胞は、多種類の血球系細胞をふくむが、インターフェロン産生反応に関して重要なものは、リンパ球の T・B 両種細胞とマクロファージであると推定される。そこでこれらの細胞をその生理活性をたもったまま分別することにより、インターフェロン産生細胞を同定することを試みた。

まず、ガラス面への附着性の差によって脾細胞をリンパ球とマクロファージに分別し、それぞれにインフルエンザウイルスを感染させた。両者ともインターフェロン産生の能力のあることがわかったが、その産生の状況・脾細胞中での両者の割合から、脾細胞中ではリンパ球が主要な産生細胞であると結論

された。またこのとき、インターフェロンをもっとも多く産生するためには、リンパ球の数の約1/10のマクロファージの共存が必要であることが示された。

つぎに、リンパ球の T・B どちらの細胞が重要かを検討した。T 細胞に特異的に作用する抗血清を用意し、補体とともに脾細胞を処理して、T 細胞を選択的に破壊除去すると、インターフェロン産生能が極端に減少した(生細胞の数を同じにして比較)。さらに、ナイロンウールへの附着性の差を利用して、脾リンパ球を T・B 両細胞に分別したところ、T 細胞分画のほうがインターフェロン産生能が顕著に高かった。B 細胞分画にも産生能がみとめられたが、この分画を T 細胞に特異的な抗血清で処理して、混入している T 細胞を除去すると、この分画の産生能はさらに減少した。

これらの結果から、脾細胞のうちで、インフルエンザウイルスの攻撃に反応してインターフェロンを産生する細胞として、もっとも重要なのはリンパ球の T 細胞であると結論された。これは T・B 両リンパ球の機能的特性のちがいをあきらかに示すものであり、また生体防御における T リンパ球の機能の一面が示されている。

参考論文はいずれもインターフェロンに関するもので、3篇は主として精製と化学的性質の研究、1篇は迅速で精度のよい微量定量法を記したものである。

#### 論文審査の結果の要旨

インターフェロンは、脊椎動物の細胞が、ウイルスの感染をうけたときにつくりだす蛋白質で、他の細胞に作用してウイルスにたいする抵抗性を獲得させるはたらきをもつ。動物個体のウイルス感染にたいする防御機構のひとつとして重要であると考えられているが、実際に感染にさいしてどのようにそれが生産され、どのように感染経過に影響するかについてはあまりわかっていない。最近岩崎らはマウスのインフルエンザウイルス感染において、抗体出現以前の早い時期に、インターフェロンがウイルス増殖抑制に重要な役割をもつこと、その産生がリンパ球 T 細胞の存在に依存することを見出した。申請者の研究はこれをさらに発展させ、リンパ球によるインターフェロン産生をガラス器内細胞培養系において解析したものである。

まずリンパ系臓器から取出した細胞に、ガラス器内でインフルエンザウイルスを感染させ、インターフェロン生産の状況・条件を検討した結果、脾細胞が実験系としてえらばれた。脾細胞には多種類の血球系細胞がふくまれるが、インターフェロン産生反応に関して問題となるのは、T・B 両リンパ球とマクロファージと考えられる。これらの細胞を、ガラス面への附着性、ナイロンせんいへの附着性の差を利用して分別し、それぞれのインターフェロン産生能をしらべた。また T 細胞に特異的に作用する抗血清をもちいて T 細胞を破壊除去して生産をしらべた。これらの実験の結果、脾細胞のうちでインフルエンザウイルスの刺激によるインターフェロン産生に関して主役を演じるのはリンパ球 T 細胞であることがあきらかにされた。

T 細胞・B 細胞ともウイルスの吸着に関しては差がみとめられないので、上記の結果は両種のリンパ球の機能的特性のちがいをあきらかに反映するものであり、また生体のウイルス感染防御における T 細胞の機能の一面を示すものとして興味ふかい。ウイルスとリンパ球との相互作用は、一般に個体の感

染の経過を左右する重要な局面のひとつと考えられるが、その解析はまだきわめて不十分であり、本研究はその方向へ道をひらいたものとしても評価できる。

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。