

氏 名	馬 場 満 男 ば ば みつ お
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 716 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 52 年 11 月 24 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	Studies on delayed hypersensitivity in mice —Physicochemical and biological properties of preferential antigens for inducing delayed hypersensitivity in mice— (マウスに於ける遅延型過敏症の研究 —マウスに於ける遅延型過敏症誘導に効果的な抗原の物理化学的及び生物学的性質)
論文調査委員	(主査) 教 授 花 岡 正 男 教 授 濱 島 義 博 教 授 安 平 公 夫

論 文 内 容 の 要 旨

化学修飾された蛋白抗原を使用すると、マウスに於いても遅延型過敏症がよく惹起される事が、Crowle 等のモデルにより明らかとなった。著者は種々の抗原の足蹠反応を観察し、これをマウスに於ける遅延型過敏症として確立すると共に、その抗原の物理化学的、生物学的性質と、遅延型過敏症成立との関係について考察を加えた。

(成績)

1. 足蹠反応—遅延型過敏症の定量化：

Freund 完全アジュバントに混じた各種抗原液を左足蹠皮下に注射してマウスを感作する。12日後、右足蹠（感作マウスの対側足蹠）に 0.1 % 抗原溶液の 0.02ml を注射し、注射前及び注射24時間後の右足蹠の厚さを実体顕微鏡下で測定し、その差を足蹠反応として定量化した。

2. 足蹠反応——各種抗原による反応：

マウスの足蹠反応は、カルボキシル基をメチル化したメチル化人血清アルブミン (MHSA)、メチル化牛血清アルブミン (MBSA) によって、最も強く惹起され、メチル化卵白アルブミン (MOA)、PHA-P 等でも相当強い反応が認められた。これらの反応は組織学的に遅延型過敏症の特徴的所見を呈していた。

3. メチル化蛋白抗原の抗体産生能：

MHSA で感作されたマウスの局所リンパ節及び脾に於いては、螢光抗体法直接法を用いて検索すると、抗体産生細胞をほとんど認める事ができなかった。

4. 抗原の物理化学的特性：

メチル化すると蛋白は強塩基性となり、電気泳動で陰極に泳動する。またマウス血清蛋白を沈降するが、これは PHA-P にみられる性質と同様である。またメチル化によって蛋白は疎水性となり、水に難溶となる。

5. 抗原の腹腔マクロファージ刺激性：

遅延型過敏症をよく惹起させる抗原，即ち MHSA, MBSA, MOA, PHA-P 等は，マウス腹腔マクロファージを刺激して，試験管内でその形態を変化させる。フェリチン，カラゲニン，熱変性牛ガンマグロブリン (Δ BGG) も同様の刺激性を示すが，後者の場合は毒性とみなされるもので，その形態を非可逆的に変化させる。

6. 抗原のマクロファージ細胞膜への親和性：

螢光色素を結合させた MBSA を試験管内のマクロファージに接触させると，MBSA は細胞膜に強い親和性を示し，また強く細胞質内に取り込まれる。

7. 抗原の免疫担当細胞障害性：

遅延型過敏症をよく惹起させる MHSA, MBSA, MOA, PHA-P 等は，マクロファージ刺激性の他に，胸腺細胞，脾細胞に対し強い毒性を持つ。またマクロファージに対し毒性を示したフェリチン，カラゲニン， Δ BGG等は，胸腺細胞，脾細胞には何ら毒性を示さない。

(結論)

遅延型過敏症をよく惹起させる抗原として，MHSA, MBSA, MOA, PHA-P 等がみつけれられた。これらの抗原は，塩基性蛋白で，正常マウス血清と反応して沈降物を作り，腹腔マクロファージに対しては刺激性，免疫担当細胞に対しては毒性を示す。これらの物理化学的，生物学的性質が，遅延型過敏症の成立に重要な意味を持つものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

遅延型過敏症をおこし難いとされていたマウスにおいても，化学修飾された蛋白抗原の使用により皮膚の遅延型反応を惹起し得ることが知られてきた。著者はマウスの足蹠反応を観察することにより遅延型過敏性を定量化することに成功し，これによって種々の蛋白の抗原性を検索した。その結果人血清アルブミン，牛血清アルブミン，卵白アルブミン等のカルボキシル基をメチルで置換したメチル化蛋白，その他 PHA-P 等が，遅延型過敏症の惹起抗原となり得ることが明らかにされた。これらの抗原は総て塩基性蛋白であり，正常マウス血清と結合して沈降物を生じ腹腔マクロファージに対しては刺激性を，またリンパ球に対しては傷害性を示し，且つ *in vivo* の抗体産生系を殆んど刺激しないという特性をもつ。またこれらの抗原で惹起された遅延型反応の組織像は一般に知られている遅延反応のそれと殆んど同じ特徴をそなえていた。

以上の成績は，遅延型過敏症の発生機序を解析する端緒ともなり得るものである。

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。