

氏 名	細 川 友 秀 ほそ かわ とも ひで
学 位 の 種 類	理 学 博 士
学 位 記 番 号	論 理 博 第 646 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 3 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	Studies on the B-cell memory in the immune response (免疫応答におけるB細胞記憶に関する研究)

論文調査委員 (主 査)
教 授 加 藤 幹 太 教 授 米 田 満 樹 教 授 日 高 敏 隆

論 文 内 容 の 要 旨

免疫応答の特徴は、抗原特異的な免疫記憶が成立することである。B細胞は抗体産生細胞の前駆細胞であるが、大多数の抗原に対する抗体産生にはT細胞のヘルパー作用を必要とし、そのような抗原は胸腺依存性あるいはT-依存性抗原とよばれる。また抗原のうちには、B細胞を直接刺激し、T細胞の助けをかりずに抗体産生を行わせるものがあり、これをT-非依存性抗原とよんでいる。

T非依存抗原に対する免疫記憶は、従来の研究結果では見かけ上成立しないことが多く、むしろ抗原の再刺激による二次応答が一次応答よりも低下していることが見られていた。従って、T非依存抗原がヘルパーT細胞の助けをかりることなくB細胞に免疫記憶を成立させ得るか否かは、一つの重要な課題となっている。

申請者はこの問題を解決する目的で研究を行なって、T非依存抗原でもB細胞に免疫記憶を誘導し得ること、ただし、その発現は一次応答の際に生産された抗体によって抑制されることを明らかにした。申請者は、T非依存抗原としてジニトロフェノール(DNP)をハプテンとして結合させたデキストラン(DNP-DE)を用いて、B細胞の抗DNP抗体産生を調べている。また、T依存抗原としてはDNPを結合させたKeyhole limpet hemocyanin(DNP-KLH)を用いている。T細胞の存在しないマウスとして先天的無胸腺マウス(nu/nu)を、正常マウスとしてはnu/+あるいはBALB/cを用いている。

結果の主なものは次のように列挙できる。

- (1) nu/nu でも nu/+ でも、ともに DNP-DE による免疫記憶は誘導されず、二次応答よりもかえって低下した。
- (2) DNP-DE で一次刺激しておいた nu/nu あるいは nu/+ マウスを、nu/+ にはそのまま、nu/nu にはT細胞を補給したのちに、DNP-KLH で免疫させると、DNP-DE で一次刺激を受けていない対照マウスよりも高い応答を示した。このことは、DNP-DE がT細胞の存在とは無関係にB細胞記憶を成立させ得ることを示している。

(3) DNP-DE で一次刺激したマウスより脾のB細胞を採取し、これをX線照射してリンパ球を死滅させた同系マウスに移植して、DNP-DE で二次刺激を行なうと、抗 DNP 免疫記憶が認められた。

(4) DNP-DE あるいはDEで免疫させたマウスより血清をとり、これを非免疫マウスに注射し、同時にDNP-DE で免疫させると、抗 DNP-DE 血清を注射されたマウスだけ抗体産生の低下が認められた。

参考論文1は、T依存抗原に対するB記憶細胞が、T細胞の存在しない条件でも形成されることを示したものであり、2及び3は、免疫応答におけるマクロファージの機能の個体発生に関するものであって、いずれも重要な知見を提供している。

論文審査の結果の要旨

免疫応答を行なうリンパ球には、胸腺由来のT細胞と非胸腺由来のB細胞とがあり、このうちB細胞は抗体産生細胞の前駆細胞であるが、大多数の抗原に対する抗体産生にはT細胞のヘルパー作用を必要とし、このような抗原はT依存抗原とよばれる。一方、抗原のうちには、この申請論文で用いられているデキストラン(DE)のように、同じ抗原決定基が規則的にくり返された構造をもつものがあり、このような抗原はB細胞を直接刺激し、T細胞の助けをかりずに抗体産生を行わせるので、一般にT非依存抗原とよばれる。

免疫応答の最大の特徴は、抗原特異的な免疫記憶が成立することである。T依存抗原で初回刺激した場合には、ヘルパーT細胞もB細胞も記憶細胞へと分化し、同じ抗原による再刺激に対して強く速かに応答するのが見られる。ところが、T非依存抗原に対しては、免疫記憶は見かけ上成立しないことが多く、逆に再刺激による二次応答が一次応答より低下していることも知られていた。

従って、T非依存抗原で刺激した場合に、T細胞の助けを要せずにB細胞に免疫記憶を成立させ得るかどうかは重要な課題である。申請者はこれを解決するために、T非依存抗原としてジニトロフェノール(DNP)をハプテンとして結合させたデキストラン(DNP-DE)を用い、先天的無胸腺マウスの利用や、細胞移植、X線照射などの方法を巧みに駆使して詳細な実験を行なった。

実験結果は、T非依存抗原 DNP-DE がT細胞の存在とは無関係にB細胞に免疫記憶を誘導し得ることを示している。すなわち、DNP-DE で一次刺激しておいた無胸腺マウスに、T細胞を補給したのちDNPをもつT依存抗原で免疫すると、DNP-DE で一次刺激を受けていない対照マウスよりも強い応答が見られた。またDNP-DE で一次刺激したマウスより脾のB細胞を採取し、これをX線照射した同系マウスに移植してから、同じ抗原で二次刺激を行なうと抗 DNP 免疫記憶が確認された。さらに、抗 DNP-DE 血清を注射したマウスでは、対照に比べて抗体産生の低下がみられることを知ったが、このことは、T非依存抗原で誘導された免疫記憶は、一次応答の際につくられた抗体によって抑制されることを示している。

申請者の研究は、免疫記憶について多くの新知見を提供しており、特にT非依存抗原がB細胞に記憶を誘導し得ること、しかし記憶の発現は抗体によって抑制されることを示し、従来見かけ上誘導できなかった理由をも明らかにしたものであり、高く評価できる内容をもっている。

参考論文3篇はいずれも主論文の研究に関連したもので、免疫学に新しい知見を与えている。

よって、本論文は理学博士の学位論文として価値があるものと認める。