

氏 名	瀧 川 雅 浩 たき がわ まさ ひろ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 487 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	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	大腸菌リポ多糖体に対するヌードマウス脾細胞の <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> における反応

論文調査委員 (主査) 教授 濱島義博 教授 花岡正男 教授 太藤重夫

論 文 内 容 の 要 旨

大腸菌リポ多糖体 (LPS) はマウスB細胞ミトゲンであり T細胞非依存性抗原である。In vitro および In vivo の LPS 刺激によりB細胞は活発にDNA合成を行いつつ分裂し、IgM 産生細胞に成熟してゆく。この過程はT細胞及びマクロファージ (Mφ) の関与を必要としないとされてきた。私はヌードマウス脾細胞を用い、in vitro での LPS反応を ³H-チミジンとり込みと IgM 産生の点よりまた in vitro での組織反応を電顕、蛍光抗体法、オートラジオグラフを用いて検討してみた。ヌードマウスは機能的T細胞を欠損すると言われているが、θ-陽性細胞が少数ながら存在する。そこで抗θ血清と補体による細胞障害作用によるθ陽性細胞およびセファデックスG—10カラム (G—10) によるMφの除去効果を in vitro の反応系で調べてみた。マウスは BALB/C—nu/nu マウスを主として用いた。

nu/nu マウス浮游脾細胞を抗θ 血清 (コントロールとして正常 AKR マウス血清) とモルモット補体で処理した。一部の処理細胞はさらにセファデックス G—10カラムを通過させた。DNA 合成は細胞 2×10⁵ 個当り LPS 10μg 添加し、72時間目の³H-チミジンとり込みで、また IgM 産生は同様の培養細胞の96時間目の IgM 保有細胞の数を蛍光抗体法で調べた。結果は θ 陽性細胞および Mφ 除去前後で変らなかった。これらの所見は、in vitro LPS 反応における T 細胞、Mφ非依存性を示したものである。Mφによる in vitro LPS 反応の抑制は、胸腺を有するマウス、ラットではみとめられるとされている。ヌードマウス脾細胞中に存在するとされている LPS 反応の抑制T細胞についてはおそらく存在する絶対数が少ないため、私の実験条件下ではその作用をみとめることが出来なかったであろう。

次にヌードマウス脾の白脾髄における in vivo の LPS 腹腔内注入効果を胸腺を有する nu/+マウスと比較した。LPS注入後72時間までに幼若化現象がまた120時間目に IgM保有細胞の出現が、nu/nu マウスでは脾動脈周囲 (T細胞域) に、nu/+マウスでは脾胞部 (B細胞域) にみられた。電顕的にはこれらの細胞は nu/nu および nu/+マウスで類似していた。リンパ芽球は大きな核小体を有する核と多くのポリゾームをもち小胞体の発達は悪かった。プラズマ芽球はヘテロクロマチンを有する核をもちコル

ジ体の発達は良く、粗面小胞体は拡張している部分もあり、中に Ig と思われる物質を含んでいた。一般的にリンパ球は LPS 刺激後72時間までにリンパ芽球となりプラズマ芽球を経て120時間目にはプラズマ細胞になってゆく。しかしながらこの成熟過程は同調しておらず、例えば72時間目には、リンパ芽球、プラズマ芽球、プラズマ細胞が同時にみられた。B細胞は各種のB細胞ミトゲンに対する反応性によりいくつかの subset に分けられるが、LPS に反応する subset は nu/du マウスではT細胞域でまたnu/+マウスではB細胞域で増殖することが示された。

論文審査の結果の要旨

先天的胸腺形成不全のヌードマウス脾細胞の *in vitro* での大腸菌リボ多糖体 (LPS) に対する反応におけるT細胞、マクロファージ ($M\phi$) の役割を 3H -TdR とり込と IgM 産生細胞数で調べた。T細胞は抗 Thy 1.2 と補体処理により、 $M\phi$ はセファデックス G-10 カラム通過により脾細胞よりほぼ100%除去し得た。未除去細胞と除去細胞とでは LPS 反応性は変らなかった。これらの処理によっても除去されないB以外の細胞の効果も考えられるが、むしろT細胞、 $M\phi$ の関与は否定できよう。LPS 腹腔内投与により生じた脾におけるB細胞の増殖分化は、ヌードマウスでは胸腺依存域でまた正常マウスでは脾部でみられ、B細胞の LPS 反応性に違いがみとめられた。LPS 反応性B細胞が成熟B細胞であることより、ヌードマウスではこの subset が脾部より移動して胸腺依存域で増殖・分化したものと考えられた。この過程は胸腺依存域でみられることより少数のT細胞を必要とする可能性もあるが、*in vitro* の実験より否定されよう。

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。