

氏 名	宗 村 庚 修 そう むら やす のぶ
学 位 の 種 類	理 学 博 士
学 位 記 番 号	理 博 第 188 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 45 年 5 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 動 物 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	Studies on the adjuvant action of mineral oil adjuvant and bacterial endotoxin on antibody response in mice (鉱物油アジュバントと菌体内毒素のマウスにおける抗体産生に対するアジュバント作用の研究)

(主 査)
論文調査委員 教授 加藤 幹太 教授 加藤 勝 教授 岡田 節人

論 文 内 容 の 要 旨

抗体の産生を促進，増強または持続させる効果をもつ免疫補助剤すなわちアジュバントは，免疫学において実際的には広く使用されているにもかかわらず，その作用機構は未だに明らかにされていなかった。申請者は，非特異的に免疫反応を促進する作用を有する代表的な2種類のアジュバントとして，鉱物油アジュバントと菌体内毒素（エンドトキシン）を用いて，アジュバント作用の実体とその機構を解析することを目的に研究を進めた。主論文は3部より成り，これを総合すると未知の問題を開拓した成果が浮かびあがる。

第1部では，この2種類のアジュバントの作用様式の差異を検討した。まず抗原感作の時期とアジュバント投与時期との関係を詳細に調べ，次に血流中の抗体価とアジュバント作用との関係を分析した。この結果，この2種のアジュバントは抗体産生を促進する点では似ているといっても，その作用様式は全く異なるものであることが示された。すなわち，エンドトキシンは抗原感作と同時あるいは1日後に投与したときのみ効果を示し，しかも IgM タイプの抗体産生が主に促進されるのに対して，フロイント型の鉱物油アジュバントは，抗原感作と同時あるいはそれ以前に与えたときに有効であり，しかもこの場合には IgG タイプの抗体産生が促進されることが明らかになった。また両アジュバントを同時に投与すれば，抗原投与の5日前から5日後までの間抗体産生が促進される。この作用様式の差異は，作用機構に暗示を与えると共に実用的価値から見ても興味がある。

第2部は，抗原が集積される部位，いわゆる抗原デポに関して鉱物油アジュバントとエンドトキシンの作用を比較検討したものである。その結果，フロイント型の鉱物油アジュバントが抗原デポを形成する能力を強く持っていることは明白にされた。このデポから抗原は徐々に血流中へ放出され抗体産生が持続される。手術によりこのデポを除去すると，抗体レベルは減少し，抗原デポの形成がこのアジュバントの抗体産生促進効果の一つの原因であることを示している。一般に一定量の抗原を投与するときに，一回の注射によって与える場合よりも分割して何回かにわたって与える方が生成される抗体量ははるかに高いレベ

ルに達する。このことは、アジュバント作用がゆっくりした持続的な抗原の放出ということに強く結合されていることを示している。鉱物油アジュバントとは異なって、エンドトキシンは抗原デポを形成する能力は明示されなかった。

第3部では、申請者は移植免疫におけるアジュバント作用の問題を取扱っている。この研究には細胞移植法とX線による局部照射法とを用いており、細胞としてはリン巴節細胞を材料としている。フロイントのアジュバントと抗原とで局所的に免疫状態を成立させたリン巴節細胞を、脚部に部分照射した非免疫マウスに足裏から移植し、移植細胞の特異抗体産生を経時的に調べた結果、リン巴節細胞におけるアジュバント効果が、移植されたマウスにおいて良く持続されること、および第2次抗原感作によってそれをさらに高い抗体産生へと誘導し得ることを明らかにした。また、この移植細胞が脾臓細胞ではこの能力は見られず、エンドトキシンと抗原の組合わせでもこの移植免疫は成立しないことが分った。

以上の研究により、2種類のアジュバントの作用様式の差異、その作用機構などが、とくにフロイントの鉱物油アジュバントに関して、著しく進展された。

参考論文2編は、抗体産生における放射線感受性と食細胞の動態に関するものであり、主論文の研究と不可分の内容を持ち、申請者の研究の進展を示している。

論文審査の結果の要旨

免疫生物学の研究において、免疫補助剤すなわちアジュバントは古くから實際上の目的で広く利用されていたにもかかわらず、その作用機構に関しては単なる推測の域を出ず、これを分析した研究はほとんど見当らない。

申請者はこの問題を種々の角度から探究して多くの知見を得て考察を行なっている。論文は3部より成り、それぞれ異なった視点を異なった研究方法を用いて分析している。

第1部では、非特異的に免疫反応を促進する作用を有する代表的なアジュバントとして、鉱物油アジュバントと菌体内毒素（エンドトキシン）との作用様式の差異を調べている。その結果、この2種類のアジュバントは作用の様式が全く異なるものであることを初めて明らかにした。すなわち、エンドトキシンは抗原感作の時期より後に投与するときに有効であって、しかもこの際に産生が促進されるのはIgM型の抗体であるのに対して、フロイント型の鉱物油アジュバントは抗原感作の時期より前に投与するときに有効でIgG型の抗体産生が促進されることが分った。

第2部では、抗原の蓄積部位、いわゆる抗原デポの形成に関するアジュバントの効果を検討している。その結果、鉱物油アジュバントは抗原デポを形成する強い能力を有していることが明らかにされた。これを手術により切除すると抗体産生が減退することも示されており、アジュバント作用が緩徐な持続的な抗原の放出ということと強い関連性を有することが明らかになった。従って抗原デポの形成ということがアジュバントの抗体産生促進作用の一つの原因であると言える。

第3部においては、申請者はアジュバント効果を細胞移植法を用いて解析している。この研究は、アジュバントと抗原とで局所的な免疫状態を成立させたリン巴節細胞を、X線の部分照射を行なった非免疫マウスに移植し、移植細胞の特異抗体産生反応を経時的に追跡する方法をとっており、技術的には高度の修練

を要求される技術を巧みに利用している。その結果、リンパ節細胞におけるアジュバント効果が、移植されたマウスにおいて良くその効果を持続させ得ること、およびそれを2次感作によりさらに高い抗体産生機能を誘導し得ることを示した。これはアジュバント作用を細胞単位で研究し得る一つの系を確立した意義も大きい。

以上のように、3部から成る主論文に盛られた内容は、免疫補助剤アジュバントの効果について、第1部では全身的な問題を、第2部では局所的な問題を、第3部では細胞単位の問題を、それぞれ長期にわたり詳細に分析した点は高く評価され着実な研究内容とともに実用的な価値も高いものと言える。

参考論文2編は、いずれも申請者が免疫生物学および放射線生物学の分野において、すぐれた研究能力を示したもので、その内容は高い水準にある。

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。