

氏 名	川 口 進 かわ ぐち すずむ
学 位 の 種 類	理 学 博 士
学 位 記 番 号	理 博 第 156 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 44 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 induction of immunological paralysis to bovine γ-globulin in adult mice (成体マウスにおけるBGGに対する免疫麻痺誘導に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 岡 田 節 人 教 授 加 藤 幹 太 教 授 加 藤 勝

論 文 内 容 の 要 旨

主体動物の体内に異種タンパクを抗原として投与すると、ふつうは特異抗体が産生されるが、ある実験条件においては、かえってその抗原に対する抗体の産生のみを特異的に抑制することができる。この状態を免疫パラリシスとよぶ。パラリシスは大量の抗原を免疫機能の低い状態（たとえばX線照射動物や新生児）に与えたときに容易に誘導されるが、それは未熟な抗原感作細胞に多量の抗原が集積されることによって、細胞の麻痺、あるいは死滅が起こるからであるといわれていた。ところが、パラリシスを誘導するには必ずしも大量の抗原が必要ではなく、たとえばウシ γ グロブリン (BGG) の食塩水溶液を超遠沈して分子凝集塊を除いた上清の単分子溶液 (sBGG) は、免疫反応を刺激しないが、少量でパラリシスを誘導することが知られている。申請者はすでに参考論文において、sBGG をマウスに投与した場合には、正常の動物とX線照射動物の間にはパラリシス誘導の難易は殆んど差がなく、パラリシスの誘導は抗原感受細胞あたりの抗原の量よりもむしろ抗原の質に依存していることを示した。

主論文 I において、申請者はBGGの溶液を熱変性させて凝塊状にしたもの (aBGG) が抗体産生を強く刺激する免疫原性をもつことに着目し、aBGG の免疫原作用と sBGG の抑制原作用との間には量的にも時間的にも拮抗性のあることを確かめた。その結果、抑制原も免疫原も同一の抗原感受細胞に作用するのであって、従来の一つの仮説であったパラリシスが免疫未熟細胞において起こる現象であるとする考えを否定した。ついで、X線照射動物では、sBGG によるパラリシスの誘導は正常動物に比べて容易にならないが、aBGG に対する免疫反応が低下することを確認した上で、以下の実験を行なった。正常動物に sBGG と aBGG を併せて与えると免疫反応が起るが、X線照射動物ではそれらの投与によってパラリシスが誘導されうる。これはX線照射動物では免疫原としての aBGG に対する反応力が低下しているが、sBGG の作用はX線照射の影響を受けないからである。このことから、申請者は、免疫原は食細胞系によって適当に修飾され、その修飾産物が抗原感受細胞を刺激して抗体産生を起こし、一方、抑制原は可溶状態のゆえに食細胞に捕食されにくく、直接に抗原感受細胞に到達し、抗原感受細胞の修飾免疫原受容体を先取し

て、その細胞の特定の抗原に対する反応力を低下させてしまうことによってパラリシスが誘導される、と推論している。

主論文Ⅱでは、X線とは作用機構は異なるが、免疫抑制剤の一つであるサイクロフォスファミド (cy) を用いて、パラリシス誘導の難易を正常動物の場合と比較した。結果の概要はほぼX線の場合と同様であるが、cy はX線にくらべ作用が一特的であって回復はやく、そのため、パラリシス誘導時のみに免疫力を低下させ、その為のテスト時にはcyの影響は考慮しなくてもよいがX線にくらべて実験に有利な点である。実験の結果、cy 投与の助けをかりても、aBGGによってパラリシスは絶対に誘導されず、抑制原としてのsBGGのみが効果があることが確かめられた。これらのことから、X線やcyによって免疫能力が低下した動物でパラリシスが誘導されやすいと従来いわれていたのは、免疫原と抑制原の混在している状態のものを動物に投与し、前者の作用が抑えられ、後者の作用のみが発揮されるのがその原因であったことが明らかにされた。

論文審査の結果の要旨

体内の異物に対して免疫反応を行なう動物には、自己の体物質を免疫反応の対象から除外しておかねばならず、どの様にして、動物体が自己と非自己を識別するのかは免疫生物学における重要な研究課題である。免疫パラリシスは、この状態を実験的に再現したものであり、パラリシスの誘導機構を解明することは上述の課題を解決するための唯一の手段である。そのため世界中で多数の研究者がこの問題にとりくんでおり、多くの研究結果が報告されているが、統一的理解に到るには、未解決の点が残っている。

申請者は、このように難解な課題にとりくむ際に、抗原を抑制原と免疫原との二つの側面からとらえ、更にX線やサイクロフォスファミドなどの非特異的免疫抑制作用を実験にくみこむことによって、パラリシスの誘導機構を、抗原の物理化学的状态と生体の免疫反応力の二つの要因の相互作用として把握している。その結果、パラリシスの誘導について、従来報告されていたいろいろの実験結果は、申請者実験結果にもとづく仮説によってほぼ統一的に理解されるようになり、申請者実験計画と結果はこの方面において高く評価されると考えられる。とくに、抑制原と免疫原が同一の標的細胞に作用することを、刻明な実験によって立証したことは、Burnetのクローン選択説と対立することになり、大きな問題を提起している。

主論文における実験技術は正確で緻密であり、そのデーターの信ぴょう性は高い。その上、この論文の提起した仮説は、今後のさらに深い解析の方向を示していて、この分野の研究に多くの示唆を与えるものである。これらのことを総合し、本論文は理学博士の学位を受ける価値があるものと結論される。