

氏 名	瀬 戸 昭 せ と あきら
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 457 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 3 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 病 理 系 専 攻
学位論文題目	Comparative Studies of Aa1 Allotypic Specificity in IgG and IgM of Rabbits (家兎 IgG 及び IgM における Aa1 アロタイプ特異性の比較研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 花 岡 正 男 教 授 脇 坂 行 一 教 授 深 瀬 政 市

論 文 内 容 の 要 旨

家兎免疫グロブリンの a 群アロタイプ特異性は、IgG のみならず IgM, IgA, IgE いずれのクラスの免疫グロブリンにも存在する事が知られ、又、この特異性に関与するアミノ酸残基は、これらの免疫グロブリンの H 鎖上の可変部に所在する事が明らかにされている。H 鎖の可変部がすべてのクラスに共通な a 群のアロタイプ特異性を担う一方、H 鎖の不変部は各クラス特異のイソタイプ特異性を担っている事は、このポリペプチド鎖の生合成が少くとも 2 つの遺伝子によって支配されている可能性を示唆し、免疫グロブリンの生合成の遺伝支配に関して多くの議論を呼んでいる。

ここに報告する研究に於ては、IgG 及び IgM の担う Aa1 アロタイプ特異性について、免疫化学的分析が試みられ、両者の間に相違のある事が見出された。即ち、ゲル内沈降反応に於て IgG 単独の沈降線が認められ、IgG のみに存在し IgM には欠損していると思われるアロタイプ決定基の存在が証明された。この結果は、IgG と当該抗アロタイプ血清の沈降活性が IgM による吸収で除去されない事によって確認され、又更に、この沈降活性が IgG 又は Fab γ フラグメントによって吸収されるにもかかわらず、IgM のフラグメント (IgMs 又は Fab μ) によっては除去されなかった事から、IgG と IgM の間に認められるこのアロタイプ特異性の相違は、これらの免疫グロブリンの Fab フラグメント上に所在する構造上の違いによると考えられた。このアロタイプ決定基は Aa1 アロタイプ特異性と密接な関連を持ち、この決定基を持つ IgG はすべて Aa1 特異性を担う IgG の 1 つのバリエントに属し、又逆に、このバリエントに属する IgG はすべてこの決定基を持っている様である。又、「アロタイプ表現型発現阻止」の実験に於て、新生児期の家兎を抗 Aa1 アロタイプ血清で処置すると、Aa1 アロタイプ特異性の発現が抑制されると同時に、上述の IgG 特異のアロタイプ決定基の発現も抑制されていた。以上の結果から考察すると、この IgG 特異のアロタイプ決定基は、IgG の Aa1 特異性の一部を構成するものと考えられた。しかし、新生児期の家兎を IgG 特異のアロタイプ決定基に対する抗血清で処置すると、当該アロタイプ決定基を持つ IgG の産生のみならず、Aa1 特異性を担うがその決定基を持たない IgG 及び IgM の産生も抑制

され得る事が見出された。即ち、ある処置家兔群では、Aa1 特異性を担うすべての免疫グロブリンの産生が抑制され、又他の処置家兔群では、Aa1 特異性を担う IgG のみの産生が抑制され、IgM の産生は抑制されなかった。この結果から、IgG 特異の Aa1 アロタイプ決定基が新生児期の家兔の免疫適格細胞上に既に存在する事、及び、これらの免疫適格細胞は、この決定基を持つ IgG の産生のみならず、Aa1 特異性を担う他の免疫グロブリンの産生にも関与している事が示唆された。この処置を受けた家兔に於ては、その他、血清免疫グロブリン・レベルの変動、及び、IgG と IgM に於けるアロタイプの分布異常が認められ、これらの意義も論じられた。この他、IgG 及び IgM の担う Aa1 アロタイプ特異性の比較は、これらの免疫グロブリンの Fab フラグメントと 1 価の抗 Aa1 アロタイプ抗体で形成される可溶性結合物を、薄層ゲル濾過法で分析する事によっても行われた。この結果、Aa1 アロタイプ決定基の近傍の構造に於て、両免疫グロブリンの間で相違のある事が示唆された。

論文審査の結果の要旨

家兔免疫グロブリンの a 群アロタイプ特異性がすべてのクラスの免疫グロブリンに認められることから、この特異性を担う H 鎖の可変部は、すべてのクラスに共通の遺伝支配を受けていることが示唆されているが、著者は、a 群に属する a1 アロタイプ特異性に関して、IgG と IgM の間で本質的な相違のあることを一連の緻密な免疫化学的分析により明らかにした。これらの知見は、その相違の背景にあると考えられる分子構造上の化学的な差異の解明、即ち、このアロタイプ・マーカーの相違が μ 鎖と γ 鎖の可変部の一次構造の違いを反映するかどうかという重要な課題を解く手掛りを与えるものであり、さらにまた、免疫グロブリンの生合成の遺伝支配を考える上でも、きわめて重要な発見である。著者はさらに、このアロタイプ・マーカーの違いを応用したアロタイプ発現抑制の実験を行い、免疫適格細胞の分化、IgM 産生と IgG 産生の関連性、抗体産生調節に於けるアロタイプの意義等を究明する上に重要な知見をえた。

以上本論文は、学術上きわめて有意義であるのは勿論、免疫化学の分野に新しい重要な知見を加えたものである。

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。