

氏名(本籍)	いわさきひでお	岩崎秀生(茨城県)
学位の種類	医学	博士
学位記番号	博甲	第389号
学位授与年月日	昭和61年	3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当	
審査研究科	医学研究科	
学位論文題目	Recognition of alloantigen by cytotoxic T cell precursors' is independent of the function of Ia <sup>+</sup> cells (キラー前駆細胞の抗原認識とIa陽性細胞の関連)	
主査	筑波大学教授	医学博士 柏木平八郎
副査	筑波大学教授	医学博士 添田周吾
副査	筑波大学教授	医学博士 眞崎知生
副査	筑波大学助教授	医学博士 阿部 帥
副査	筑波大学助教授	医学博士 藤田 禎三

## 論文の要旨

キラーT細胞(CTL)の誘導には、従来よりIa抗原をもつaccessory cell(Ia陽性細胞)の存在が必要である事が知られていたが、Ia陽性細胞がキラー前駆細胞(PCTL)からCTLへの誘導におけるどの過程で必要とされ、どのような機能を担っているかは不明であった。著者らはこの点に注目し、PCTLの抗原認識とIa陽性細胞の関連を、マウスのin vitro CTL誘導系を用いて解明しようとした。

### (2) 方法

マウスはC57BL/6(B6), BALB/C, C3H, B10.D2, DBA/2, A.TH., A.TL, およびA.ALを用いた。同種抗原に対する各種の抗体は、一部は単クローン性抗体を用い、一部はマウスに免疫して作成した。CTLの誘導およびCTL活性の測定は、混合リンパ球培養の原理に基づき反応細胞とX線照射した刺激細胞を5日間混合培養した後、<sup>51</sup>Crを標識した標的細胞を加えて反応させ、誘導されたCTLにより傷害された標的細胞より放出される放射活性を計測して測定した。Ia抗原陰性細胞としては、抗Ia抗体と家兎補体を用いてIa陽性細胞を除去した残りの細胞を用いた。

### (3) 結果

#### 1) CTLのin vitro誘導におけるIa陽性細胞の必要性。

互いに主要組織適合抗原(MHC)の異なる反応細胞と刺激細胞を各種の条件で混合培養する

と、反応細胞と刺激細胞の双方よりIa陽性細胞を除去した場合にのみCTLは誘導されず、いずれか一方にIa陽性細胞が存在すればCTLは誘導された。

2) CTLの誘導はIa陽性細胞の遺伝的拘束はうけない。

PCTLに反応細胞, 刺激細胞のいずれとも異なる第3のIa抗原をもつIa陽性細胞を加えた場合にもCTLが誘導された結果, CTLの誘導はIa抗原の遺伝的拘束はうけないことが示された。

3) CTLの誘導課程において, PCTLはIa陽性細胞の介在なしに直接抗原を認識する。

Ia陽性細胞を除去してリンパ球混合培養を1日行った後, 刺激細胞を特異的抗体と補体で除去して, 抗原認識PTCLとした。このPTCL反応細胞系, 刺激細胞系および第3の系のIa陽性細胞を加えると, 刺激細胞系および第3の系のIa陽性細胞を加えた場合のみCTLは誘導され, 反応細胞系のIa陽性細胞を加えてもCTLは誘導されなかった。なお, 第3の系のIa陽性細胞により誘導されたCTLの活性は, cold target inhibitionテストにより本来の刺激細胞の抗原に特異的なものであることが証明された。

一方, Ia陽性細胞にantigen pulsingを行い, PCTLに抗原を提示させる試みはいずれも成功せず, CTLの誘導過程で抗原認識がIa陽性細胞の介在なしに完了していることが示された。

4) PTCLの抗原認識過程でDNA合成は必要でない。

Ia抗原陰性の反応細胞と刺激細胞を, DNA合成阻害剤であるhydroxyureaの存在下で1日培養しても抗原認識は起こることから, PCTLの抗原認識過程にDNA合成は必要でないと考えられた。

5) 抗原認識を完了したPTCLはIa陽性細胞が介在しなくても, cell-freeの培養上清を加えればTCLへ分化する。

Ia陽性細胞を除いたリンパ球混合培養に, T cell growth factor (TCGF) 活性をもつ細胞培養の上清を加えるとCTLが誘導されることより, CTLの分化におけるIa陽性細胞の機能は, T細胞に働きかけて, ある種の液性因子を分泌させることにあると考えた。

(4) 考察

PCTLがCTLにin vitroで誘導される為にはIa陽性細胞の介在を必要とするが, PCTLがclass 1抗原を認識するまでの過程には, Ia陽性細胞の介在を必要としないことが示された。しかし抗原認識を完了したPCTLが, CTLに誘導される過程ではIa陽性細胞の介在が必要と考えられた。すなわち, ヘルパー細胞は自己のIa陽性細胞あるいは同種のIa抗原によって提示されたMHC抗原に反応してIL-2, その他の液性因子を放出し, これら因子が抗原認識を完了し, 受容体を発現したPCTLに働きかけて初めてCTLの分化が起こるのではないかと考えられた。

## 審 査 の 要 旨

従来よりCTLの誘導にIa陽性細胞の介在が必要である事が知られていたが, Ia陽性細胞が誘導の

どの過程に必要で、具体的にどのような機能を担っているかは明らかでなかった。岩崎らはin vitroの系においてCTLの誘導が抗原認識（感作）の過程と増殖・分化の過程に分けられる事を証明し、抗原認識の過程ではIa陽性細胞を必要とせず、増殖・分化の過程でIa陽性細胞を必要とすることを証明した。さらにこの後半の過程ではIa陽性細胞とヘルパーT細胞の相互作用により産生された因子により、PCTLの増殖・分化が起こる事を明らかにした。

以上の諸点の解明はCTLの誘導に関する研究に大いに貢献するものであり、移植の拒絶反応の機序の解明にも役立つものと考えられる。なお実験の計画も論理的かつち密で、その成績も明確で極めて質の高い原著論文である。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。