

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 内 田 広 夫

本研究は同種輸血によりもたらせられるレシピエントの免疫抑制状態を明らかにするために、ラット同種異系輸血モデルを用いて、レシピエント血清中に誘導される内因性免疫抑制因子の解析をしたもので、下記の結果を得ている。

1. 輸血(DST)を行い1週間後に異所性心移植をおこなうと移植心の生着が延長することおよび DST を受けたラットの血清が混合リンパ球試験(MLR)を抑制することから、DST を受けることでラット血清中に免疫抑制因子が誘導されていることが示された。
2. 塩析や液体クロマトグラフィーを用いて血清から MLR を抑制する分画を分離する方法で、新規免疫抑制タンパク質 MAY-I を精製した。MAY-I は既存のラット H4P inter- $\alpha$ -inhibitory heavy chain(H4P)の C 末端側 234 アミノ酸からなり、H4P および MAY-I、partial-H4P(MAY-I の配列を含まない H4P の C 末端側約 2/3)の組換えタンパク質を作製し、その機能を MLR で比較した。MAY-I は強力に、H4P は軽度 MLR を抑制するが、partial-H4P は MLR を抑制しないことが示された。また、MAY-I は Northern blotting 法により主に肝臓から作られていることが判明し、まず H4P として分泌されたのち、プロテアーゼにより切断されて血清中に存在することが考えられた。
3. 門脈から DST を受けたラットの血清にのみ誘導されている 165kDa のタンパク質を精製し、それは $\alpha$ 2-macroglobulin( $\alpha$ 2MG)であった。ヒト $\alpha$ 2MG も MLR を抑制し、MLR 上清中において、IFN- $\gamma$ 産生は抑制され、IL-10 産生は亢進し、IL-4 や IL-10 の産生には変化がないことが示された。したが

って、 $\alpha 2\text{MG}$  は Th1 活性を抑制し Th2 活性を誘導することで免疫を制御していることが考えられた。

4. 塩析や液体クロマトグラフィーを用いて血清から MLR を抑制する分画を分離する方法で、抗体分画を精製し、その抗体分画が抗イデオタイプ抗体を含む可能性が示された。また精製抗体分画は MLR を抑制し、MLR 上清中の  $\text{IFN-}\gamma$  産生を抑制したが、 $\text{IFN-}\gamma$  mRNA の発現には変化が認められないことが示された。さらにこの精製抗体分画にはドナー非特異的な免疫抑制因子である抗体が含まれている可能性も示された。

以上、本論文はラット異系輸血モデルにおいて、生体内に誘導される 3 種類の免疫抑制タンパク質を明らかにした。一つは新規免疫抑制物質である MAY-I であり、他に  $\alpha 2\text{MG}$  と精製抗体分画であった。本研究はこれまであまり解析されていない、DST により誘導される免疫抑制液性因子を新規タンパク質を含めて 3 種類同定し、DST の免疫抑制機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。