

一 般 演 題 抄 錄

### 3. LPS 刺激による IFN- $\gamma$ 産生機構の解析

松村 治雄 宮澤 正 顕

近畿大学医学部免疫学教室

#### 目 的

細菌感染において感染初期に産生される IFN- $\gamma$  が感染防御能獲得に重要であることが示唆されている。そこで我々は菌体成分である LPS による IFN- $\gamma$  産生機構を明らかにすることを目的とし、BCG を感染させた LPS 不応答性 C3H/HeJ マウスの腹腔細胞を用い、LPS 刺激による IFN- $\gamma$  産生機構を調べてきた。その結果、IFN- $\gamma$  産生細胞は主に AsGM1 + 細胞 (NK 細胞) で、IFN- $\gamma$  産生には付着細胞と非付着細胞の直接の接触が必要であることが明らかとなった。今回さらに IFN- $\gamma$  産生に関与するサイトカイン、および付着細胞と非付着細胞の直接の接触に関与する細胞表面抗原の同定を行なった。

#### 方 法

BCG 腹腔感染 7 日目の C3H/HeJ および C3H/HeN マウスの腹腔滲出細胞を LPS (1  $\mu$ /ml) および各種の抗体とともに *in vitro* にて一夜培養し、上清

中の IFN- $\gamma$  産生を ELISA 法を用いて測定した。

#### 結果及び考察

BCG 感染 C3H/HeJ マウスの腹腔細胞においては抗 IL-2, 抗 IL-12, 抗 TNF- $\alpha$ , 抗 LFA-1, 抗 ICAM-1, 抗 ClassII 抗体はそれぞれ部分的に IFN- $\gamma$  産生を阻害した。また、これらの抗 cytokine 抗体の 3 種類を組み合わせると産生はほぼ完全に阻害された。一方、BCG 感染 C3H/HeN マウスの腹腔細胞を用いた場合には、上記の 3 種類の cytokine に対する抗体を同時に作用させても IFN- $\gamma$  産生を完全には阻害しなかった。したがって、LPS による IFN- $\gamma$  産生機構には LFA-1, ICAM-1 または MHC classII 抗原を介した付着細胞と非付着細胞の直接の接触が必要で、さらに IL-2, IL-12, TNF- $\alpha$  のいずれかが必要な機構があることが示唆された。また、C3H/HeN マウス腹腔細胞においてはさらに IL-2, IL-12, TNF- $\alpha$  の関与しない産生機構の存在が示唆された。

### 4. 単一 CD4 エピトープワクチンによるフレンド白血病の発症予防

丹羽 淳子 松村 治雄

近畿大学医学部免疫学教室

宮澤 正 顕 橋本 圭二\*

\*近畿大学医学部第 3 内科学教室

単一の抗原エピトープのみを含むペプチドワクチンを開発することは、宿主にとって有益な免疫反応のみを選択的に誘導できる点で重要な研究課題である。我々は、フレンド白血病レトロウイルス複合体 (FV) 感染によってマウスに誘発される赤白血病の実験系を用い、単一の CD4T 細胞認識エピトープのみを含む合成ペプチドワクチンが感染防御に有効かどうか、また発症阻止のエフェクター機構は何かを解析した。

#### 方 法

実験には FV 誘発白血病に対する感受性が高い (BALB/c  $\times$  C57BL/6) F<sub>1</sub> マウスを用いた。フレンド白血病ヘルパーウイルス被膜糖蛋白質上の抗原エピトープを単独で含む合成ペプチド (1, 3, 10  $\mu$ g) は、完全フロイントアジュバントとともに 1 回だけ皮内に投与した。免疫 4 週後に FV を接種し、脾腫の消長と生存個体数を調べた。死亡個体は剖検し、脾重量を測定した。また、免疫後に抗体を投与し、CD4<sup>+</sup> あるいは CD8<sup>+</sup> T 細胞を完全に除去したマウスを用いて、感染防御のエフェクター機構を検討した。

#### 結 果

無免疫マウスでは、FV 接種 1 週後より急性の赤芽球増殖症による脾腫を発症し、約 60 日で全例が死亡した。死亡時、脾重量は平均 4.2 g になり、肝腫大、腎の梗塞性壊死、胸腔内及び腹腔内の出血を認めた。一方、ペプチド免疫マウスでは、最小量の 1  $\mu$ g の投与においても、感染 7 日後まで続いた軽度の脾腫が 11 日目までにほぼ完全に消失した。抗体投与による T 細胞除去実験の結果、CD8<sup>+</sup> 細胞除去群は、無免疫群に比し脾腫の発症がやや遅れたが、ほぼ同じ時間経過で白血病死した。一方、CD4<sup>+</sup> 細胞除去群では無免疫群より早い白血病死がおり、20 日以上も早く全例が死亡した。

#### 結 論

CD4<sup>+</sup> T 細胞によって認識される抗原エピトープを単独で含む合成ペプチドによる免疫は、1  $\mu$ g を 1 回投与するだけで、ほぼ完全に FV 誘発白血病の発症を阻止することができた。これには CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> 両 T 細胞が必要であった。また、CD4<sup>+</sup> T 細胞は特異的免疫効果以外の感染抵抗性にも関与すると考えられた。