

溶連菌抗原に対する免疫抑制の解析

笹月 健彦

九州大学生体防御医学研究所遺伝学部門

序言) 急性溶連菌感染後糸球体腎炎患者のHLA抗原を検討し、HLA-B12-DW19との強い相関が観察されたことは、このタイプの腎炎発症に宿主側の遺伝要因が強く働いていることを示唆するものである。さらに、溶連菌細胞壁抗原 (Streptococcal Cell Wall Antigen: SCWAg) に対する免疫応答性の集団レベル及び家系調査を用いての遺伝解析により、我々はすでに、SCWAg に対する低応答性は、HLA と連鎖した免疫抑制遺伝子により支配されていることを明らかにした。これらの観察は、腎炎発症に外来抗原に対する免疫応答性が重要な役割りをしていることを推測させるものである。ここでは、SCWAg に特異的な免疫抑制遺伝子が、HLA-DQ 亜領域にマップされる可能性を示唆する結果を得たので報告する。

対象) SCW 抗原に対する免疫応答: 第3回アジアオセアニア組織適合性ワークショップ、および、第9回日本HLAワークショップにおいてHLAタイピングの完了した九州大学医学部学生のボランティアを対象とした。

方法) ヘパリン加静脈血より Ficoll-Conray 比重遠沈法により、末梢血リンパ球 (PBL) を分離し、 $5 \times 10^5/ml$ になるように、10% 非働化 AB 型ヒト男子血清添加 RPMI-1640 培養液に浮遊し、96 ウェル平底マイクロタイタープレートに、 $0.2ml$ /ウェルで分注し、 $37^{\circ}C$ 、5% CO_2 飽和水蒸気圧下で、各抗原あるいは単クローン抗体と共に7日間培養し、最後の16時間の3Hチミジンのとりこみを液体シンチレーションカ

ウンターにて測定し、T細胞増殖性免疫応答の指標とした。

SCWAg は $0.5 \mu g/ml$ となるように調製した。用いた単クローン抗体は、HU-4 (抗HLA-DRフレームワーク)、HU-11 (抗HLA-DQw1)、HU-18 (抗HLA-DQw3)、W6/31 (抗HLA-A,B,C) および B7/21 (抗HLA-DPフレームワーク) で、いずれも腹水型を用い、各抗体の抗体価により、最終濃度が、300 ~ 1,000 倍となるように培養中に添加した。

成績) 健康成人20名のSCWAgに対する免疫応答性に対する各単クローン抗体の影響を調べた。表1に示すように、抗HLA-DQw1に対する単クローン抗体HU-11によって低応答性が高応答性に転換でき、しかも、高応答者には、影響しなかった。また、すでに報告したように、DRに対する単クローン抗体では、応答性が阻止されたが、その他のHLA特異性に対する単クローン抗体では、有意な変化を認めなかった。抗HLA-DQw1に対する抗体で応答性が回復したことは、SCWAgに特異的な免疫抑制機序に、HLA-DQw1分子が重要な役割りをしているこ

The effect of anti HLA-DQ MoAb on the proliferative response of PBL from low or high responders to SCW

		SCW 0.1 μg	SCW 1.0 μg
low responders (N = 12)	DQw1(+)	2.40 *	3.44
	DQw1(-)	0.86	1.40
high responders (N = 8)	DQw1(+)	0.65	0.72
	DQw1(-)	0.54	0.60

* Values were calculated following the formula :
$$\frac{\Delta \text{cpm with anti DQw1 MoAb}}{\Delta \text{cpm without MoAb}}$$

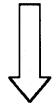
とを強く示唆するものであり、HLAと連鎖した免疫抑制遺伝子の産物が、HLA-DQw1分子そのものである可能性が示された。

考察) 急性溶連菌感染後腎炎と特定のHLAとの相関は、すでに認められているが、溶連菌に対する免疫応答性により発症がコントロールされている証拠はまだ得られていない。今後、さらに患者集団の溶連菌あるいは他の抗原に対する免疫応答性を検討し、病因解明への手がかりとしたい。

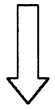
結論) 溶連菌に対する宿主の免疫応答性が、HLAと連鎖した免疫抑制遺伝子により支配され、抑制機序に、HLA-DQ分子が重要な役割りをしていることが明らかとなった。

文献)

- 1) Nishimura, Y., T. Sasazuki, K. Amamiya, and K. Hirose. An HLA-linked immune suppression gene to streptococcal antigen and its role in the pathogenesis of rheumatic heart disease in Recent advances in streptococci and streptococci and streptococcal diseases. 1985. eds Y. Kimura, S. Kotani, and Y. Shiokawa, Reedbooks, Berkshire. p266-268.
- 2) Nishimura, Y., K. Hirayama, K. Tsukamoto, and T. Sasazuki, The role of HLA-DR molecule in the antigen presentation of streptococcal cell wall antigen to helper T cells. in Recent advances in streptococci and streptococcal diseases. 1985 eds Y. Kimura, S. Kotani, and Y. Shiokawa' Reedbooks, Berkshire, p268-270.
- 3) Sone, T., K. Tsukamoto, K. Hirayama, Y. Nishimura, T. Takenouchi, M. Aizawa and T. Sasazuki, 1985. Two distinct class II molecules encoded by the genes within the HLA-DR subregion of HLA-Dw12 can act as stimulating and restriction molecules. J. Immunol. 135 : 1288-1298.
- 4) Hirayama, K., Y. Nishimura, K. Tsukamoto and T. Sasazuki : 1986. Functional and molecular analysis of three distinct HLA-DR4 β -chains responsible for the MLR between HLA-Dw4, Dw15 and DKT2. J. Immunol. 137 ; 924-933.
- 5) Sasazuki, T., Y. Nishimura, I. Kikuchi, K. Tsukamoto, M. Yasunami, S. Matsushita, M. Muto, T. Sone and T. Hirose. HLA-linked immune suppression gene maps within HLA-DQ subregion in Regulation of Immune gene expression. eds. M. Feldmann and A. Mcmicheal. HUMANA PRESS. Clifton. p197-206.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



結論) 溶連菌に対する宿主の免疫応答性が、HLA と連鎖した免疫抑制遺伝子により支配され、抑制機序に、HLA-DQ 分子が重要な役割りをしていることが明らかとなった。