

性细胞活性轻度降低但仍保持相当水平。尼龙丝吸附的细胞同未分离的细胞相比则特异性抑制性细胞活性增强($P<0.02$),在本实验中,它的非特异性抑制细胞活性也出现相似的效应。而且,相当水平的抑制性细胞活性仍存在于已耐受的MLR细胞的尼龙丝不吸附的细胞组分之中,但这类细胞对同种抗原再刺激有反应能力。结果表明,可能有两种不同的抑制细胞,他们作用在免疫反应的不同水平上,或反映着抑制细胞的不同成熟阶段。实验还证明,吸附细胞可以将不吸附细胞增殖反应和细胞毒性淋巴细胞的增殖都抑制掉。CSA处理的MLR培养中吸附或不吸附的抑制性细胞的活性都对ATG敏感,可被照射所破坏。

总之,CsA在体外可使初次MLR形成有效的耐受性。CsA处理的MLR中已接受抗原处理的淋巴细胞对原致敏同种抗原的再刺激不产生细胞毒性淋巴细胞。但对第三者无关的同种抗原保持正常反应。经尼龙丝分离后,可以恢复在原致敏同种抗原再刺激后产生溶细胞性效应淋巴细胞的能力。说明CsA所诱导的耐受性是由尼龙丝所吸附的抑制性细胞来维持,不是通过CsA毒性的介导而消除细胞毒性T淋巴细胞的增生性克隆。初步结果还表明,维持耐受性的细胞是对辐射敏感的T淋巴细胞。

• 原文未加括弧,此括弧系校者加。

(陈德政译张西卿刘及审校)

骨髓嵌合体的免疫生物学 ——在放医研11年研究工作的总结回顾

佐渡敏彦:放射线科学 23(11):214~219, 1980(日文)

把其它个体的骨髓细胞移植到致死剂量照射的宿主体内后,其淋巴造血组织几乎全部被供体细胞所代替,这样的个体称为“放射性嵌合体”。免疫学多称为“骨髓嵌合体”或“淋巴造血系统嵌合体”。B6(H-2^b)→C3H(H-2^k)嵌合体,系指将B6系小鼠骨髓细胞移植在C3H小鼠体内。括号内的符号,表示各鼠的主要组织相容性抗原的类型。

一、抗辐射T细胞的发现及 其在骨髓移植中的作用

为了阐明胸腺在骨髓嵌合体免疫系统恢复中的作用,作者予先把受体胸腺摘除,进行致死剂量照射和同系骨髓移植。结果发现,骨髓嵌合体体内依赖T细胞免疫机能的恢复受到明显抑制。但值得注意的是,还经常能测到一点活性。与此同时,也见到经同样处理的嵌合体小鼠脾脏内存在一定数量T细胞的报导。一般认为,这些全是由于供体骨髓细胞中的T细胞所造成的结果,但也不能完全否定有宿主自身残留的T细胞的可能性。于是,便进行了T细胞辐射敏感性的研究。不同剂量全身照射特殊无菌(SPF)的C3H小鼠后3天,计数脾脏残留的T细胞和B细胞。实验证实,B细胞数量随照射剂量的增加(0~10000伦)呈指数减少($D_0=200R$, $n=1.0$),说明B细胞是均一的细胞集团;T细胞在0~800伦间照射也呈指数下降,

而到800~10000伦间照射,T细胞数量则维持在同一水平,不随剂量增加而减少,说明T细胞内包含有辐射敏感亚群和抗辐射亚群,后者比例至少约占整个脾脏T细胞的8%以上。以后研究进一步证实,这种抗辐射T细胞包括已对抗原起反应而进行增殖分化的机能细胞,也含有能对该抗原起反应的免疫记忆细胞和对PHA, Con A等作用起反应的未分化的T细胞。这些材料明显地启示我们,进行同种骨髓移植时,如组织抗原性不适合,则存在着由宿主残留的T细胞引起的“宿主抗移植反应”(HVGR)的可能性。

这些结果提示,人进行同种骨髓移植时,由于处置条件不好,不仅会发生GVHR,而且也可能发生HVGR,值得临床骨髓移植研究者进一步探讨。

二、同种骨髓嵌合体,对供体和受体皮肤多不起排斥反应,而对第三者的皮片,则同正常状态一样,发生完全排斥。

这种对于机体本来是抗原的物质或细胞,但不引起特异性免疫反应的状态称为免疫耐受性。机体对自身组织和细胞不起免疫反应,是因其对体内成分已建立了免疫耐受性。所以,作者认为,在同种骨髓嵌体内经不同时间可能发生免疫学的变化。大概骨髓移植后不久,出现GVHR(或在一定条件下出现HVGR),进而发生继发病;免于死亡的个体,则GVHR

(或HVGR)消失,并可能建立对供,受体双方抗原的免疫耐受性。

为了详细分析这个过程,作者把在SPF条件下诱生的 $B10(H-2^b) \rightarrow B10 \cdot BR(H-2^k)$ 嵌合体小鼠的脾细胞和供体,受体及第三者 $[B10 \cdot D_2(H-2^d)]$ 小鼠脾细胞分别混合进行培养,观察杀伤性T细胞活力的变化。发现 $B10 \rightarrow B10 \cdot BR$ 嵌合体对宿主型细胞表现出明显的杀伤性T细胞活力,在骨髓移植后3周达到高峰,以后减弱,对于第三者细胞,则从骨髓移植后3~4周,迅速出现杀伤性T细胞活力,2个月达高峰,而对供体细胞,始终没有查出杀伤性T细胞活力。这个结果,是在几乎不发生继发病的SPF环境的小鼠得出的,其对宿主型抗原的杀伤性T细胞活力达到高峰的第三周,恰是在普通环境下同种骨髓移植的宿主开始发生继发病的时刻。这表明,用本法检出的抗宿主活性的出现和继发病发生之间可能有密切的因果关系。

三、同种骨髓嵌合体免疫系统

恢复的异常及其免疫学机制

在可引起细菌感染的普通环境下进行同系骨髓移植,受致死剂量照射的受体也可长时间存活,但若移植同种骨髓,则因继发病可使多数受体死亡。比较两种骨髓嵌合体对羊红细胞(SRBC)产生抗体能力的恢复动态变化时发现,同种骨髓嵌合体小鼠明显迟于同系骨髓嵌合体。用SPF动物重复上述实验,两组受体动物全部存活,但抗体产生的恢复能力仍是同种骨髓嵌合体小鼠恢复的速度慢,水平低。

为阐明同种骨髓嵌合体免疫恢复异常的免疫学机制,作者观察了 $B6C3F_1 \rightarrow C3H$ 和 $C3H \rightarrow B6C3F_1$ 两种嵌合体小鼠。本来能发生GVHR的 $C3H \rightarrow B6C3F_1$ 嵌合体,免疫恢复的速度却与 $C3H \rightarrow C3H$ 嵌合体相同,而不引起GVHR的 $B6C3F_1 \rightarrow C3H$ 嵌合体,免疫恢复速度反而明显推迟。这表明,这种免疫恢复障碍

的机制除GVHR外,还有其他因素。观察骨髓细胞移植后、两周(移植细胞开始增殖)的 $B6C3F_1 \rightarrow C3H$ 嵌合体,对脾重和有核细胞计数显著降低的宿主进行研究时,常常发现其脾细胞均为宿主的T细胞,这些细胞对 $B6(H-2^b)$ 系小鼠细胞(供体)具有明显的损伤作用。作者认为,在 $B6C3F_1 \rightarrow C3H$ 嵌合体见到的抗体产生能力恢复的推迟,是由于宿主残留的T细胞引起了HVGR,抑制移植细胞增殖的结果。

四、免疫细胞间协同作用的免疫遗传学和T细胞在组织不相容宿主环境中的适应性分化

实验表明, $C3H \rightarrow C3H$ 嵌合体在骨髓移植后两周,对SRBC抗体产生能力几乎没有恢复,然而在骨髓移植后一周,再植入正常C3H小鼠的胸腺细胞,则嵌合体小鼠显示出显著的抗体应答反应。这意味着 $C3H \rightarrow C3H$ 嵌合体小鼠,在骨髓移植一周后,B细胞机能已基本恢复。作者往这一模型中移入各类小鼠胸腺细胞,通过对SRBC抗体产生情况分析主要组织相容性抗原在T-B细胞间的协同作用。结果发现,在 $C3H \rightarrow C3H$ 嵌合体内,移植C3H或 $B6C3F_1$ 的胸腺细胞时,均可产生SRBC抗体,而 $B6(H-2^b)$ 系胸腺细胞则几乎完全不产生这种抗体(T-B细胞间协同不良);另外,作者又把 $B6 \rightarrow C3H$ 和 $B6 \rightarrow B6C3F_1$ 嵌合体小鼠的胸腺细胞植入在 $C3H \rightarrow C3H$ 嵌合体内,发现二者对SRBC均能产生高效价的抗体,也就是说,即便在遗传方面是由 $B6(H-2^b)$ 来的T细胞,在 $C3H(H-2^k)$ 或 $B6C3F_1(H-2^b/k)$ 小鼠胸腺内分化,也能与C3H的B细胞形成很好的协同作用。Katz博士指出,供体的造血干细胞在组织不相容宿主的胸腺内向T细胞分化时,由于某些机制,已把宿主的组织(抗原)作为“自身”的组织。并把其称为“淋巴细胞的适应性分化”。目前,这个问题已成为现代免疫生物学最中心的研究课题之一。

(范洪学节译 刘及 张卿西审校)

骨髓基质成纤维样祖细胞的 辐射敏感性和照射后的变化

Friedenstein AJ et al, Int J Radiat Biol 39(5): 537~546, 1981 (英文)

造血组织照射后的变化首先是由于造血细胞损伤引起的,但这些变化也发生在维持造血细胞增殖和分化的造血基质中。局部受大剂量照射后,继发的骨髓

造血障碍以及受照供体骨髓异位移植后不能形成新骨髓,表明这些效应是由造血微环境的辐射损伤引起的。细胞损伤机理尚待查清。越来越多的事实表明,