

Title	ツベルクリンアレルギーおよび実験的アレルギー性甲状腺炎の免疫過程の解析
Author(s)	平峯, 千春
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/31810
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	平 峯 千 春
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 3 7 8 6 号
学位授与の日付	昭和 52 年 1 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	ツベルクリンアレルギーおよび実験的アレルギー性甲状腺炎の免疫過程の解析
論文審査委員	(主査) 教授 青沼 繁 (副査) 教授 上原喜八郎 教授 岩田平太郎 教授 近藤 雅臣

論 文 内 容 の 要 旨

I 緒 論

免疫応答には体液性免疫と細胞性免疫とが存在し、両者は相互に影響しあって個体の免疫反応に関与することが知られている。遅延型過敏症や感染防御反応、あるいは実験的アレルギー性甲状腺炎、脳脊髄炎等の実験的自己免疫疾患においては、一般に細胞性免疫が主役を担うものとされ、皮膚反応の発現様式、cellular transfer による受身伝達が、その根拠とされてきた。しかし、細胞性免疫は“生きた細胞”(主に感作リンパ球)をeffectorとするため解析が困難で、体液性免疫に関する研究ほどには進展をみていないのが現状である。

一方、近年急速に進歩した免疫細胞学は、細胞レベルでの免疫現象の解明を可能ならしめ、細胞性免疫能をin vitroで半ば定量的に表現しうる手がかりを与えてくれた。中でも感作リンパ球を対応抗原と共に培養すると、リンパ球の幼若化現象が起ること(in vitro lymphocyte transformation (LTR)),また培養液中に生物学的活性を持った種々の可溶性物質—macrophage migration inhibitory factor(MIF), lymphotoxin (LT), mitogenic factor (MF)等—が遊離してくることが明らかになったことは、細胞レベルでの細胞性免疫の解明に大いに貢献するものである。さらに、細胞性免疫に関与する細胞は、主に胸線依存性のTリンパ球であることが知られており、その機能上の多様性が明らかにされつつある。

本研究は免疫経過に伴うリンパ系細胞の諸種細胞性免疫機能の動態を、遅延型過敏症の原型であるツベルクリンアレルギーの場で解明し、次いで実験的アレルギー性甲状腺炎の成立過程における細胞性免疫の関与を、リンパ系細胞レベルで明らかにすることを目的としている。

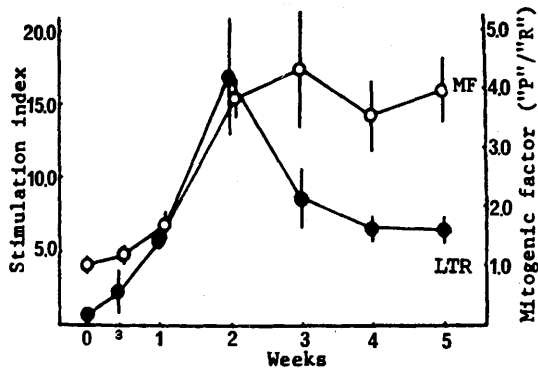


Fig. 1. In vitro lymphocyte transformation and MF activity after CFA injection. Each value represents the average \pm S.D. of 5 animals.

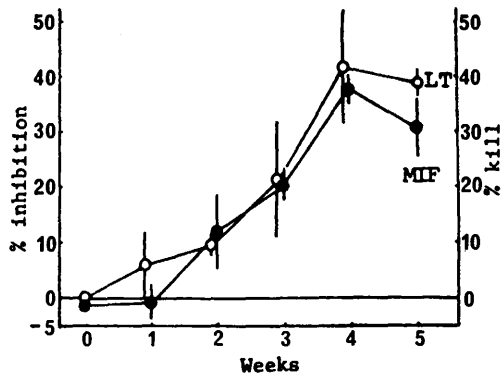


Fig. 2. MIF and LT activity after CFA injection. Each value represents the average \pm S.D. of 5 animals.

II 本 論

A) ツベルクリンアレルギー: complete Freund's adjuvant (CFA) 1回注射後のモルモットのツベルクリンアレルギーの成立過程について、感作動物のリンパ節細胞が示す諸種のPPD刺激in vitro responsesとして解析した結果、4種類のimmune parameters—in vitro LTR能、MF、MIFおよびLT活性—のkineticsの中に、3種類のdifferent patternsが存在することが確認された。即ち、感作初期に出現し、2週をピークとして以後やや低下した値を持続するLTR能と、同じく感作初期に出現し、2週以降は高値を持続するMF活性(Fig. 1)と、そして感作初期には明らかでなく、3週以降に上昇して4~5週にピーク値を示すMIFおよびLT活性(Fig. 2)の3種類で、これらの結果は一次細胞性免疫応答の場でfunctional capacityを異にするリンパ球集団が異なったkineticsを示すことの反映であると想像される。

さらに、LTR能とMF産生とが共に抗原刺激下でのリンパ球の増殖反応に関係する機能でありながら、免疫過程で若干異なった変動を示したこと、および個々の動物について両者間に相関があまり認められなかったことに着目して、両者が真に異なったリンパ球集団によって担われているかどうかを明らかにするために、種々の条件を負荷することにより両機能発現に及ぼす影響を対比検討した。その結果、MF産生はDNA合成阻害剤(cytosine arabinoside, mitomycin-C)や有糸分裂阻害剤(vinblastine)によっては阻害を受けず、蛋白合成阻害剤(puromycin, cycloheximide)によって阻止されること、in vitroで5-bromo-2-deoxyuridine(BUDR)-light処置を行い、PPD刺激下で分裂する細胞を死滅させてもMF産生能は損われないこと、またin vivoでの脱感作処理によってMF産生能は著明に減弱するのに対し、LTR能は影響を受けにくいことから、LTR能を有する細胞とMF産生細胞とは機能的に別個の細胞集団に属し、MFはnon-dividing cellによって産生されることが明らかとなった。

B) 実験的甲状腺炎: 同種甲状腺抽出物をCFAと共にHartley系モルモットに注射して作成した甲状腺炎の成立過程を経時的に観察し、リンパ節細胞の甲状腺抗原に対するin vitro LTR能とMIF活

性、ならびに血中抗甲状腺抗体価(TRC価)の変動経過を、病変の進展と対比させながら検討した。甲状腺の組織病変は軽度ながら感作後1週ですでに出現しており、この時期にまず感作リンパ球の甲状腺抗原に対するLTR能(stimulation index)の上昇が認められ、2週でピークに達し、その後はやや低下した値を持続した。一方、MIF活性(%inhibition)は、感作後2週から3週にかけて出現し、甲状腺病変の強い4週から6週にかけてピーク値を示した(Fig. 3)。抗甲状腺抗体価は、感作早期にはほとんど検出できず、3週から11週までの動物の約70%に比較的低いTRC価がみいだされた。次に甲状腺病変の強さと、これらの3つのimmune parametersの強さとの関係を感じ作成立期の個々の動物について比較検討した結果、MIF活性と病変の強さとの間にはある程度の相関が認められた。LTR能と病変との相関はそれよりも低かった。一方、TRC価と病変の強さとの間には、相関性は全く認められなかった。LTR能とMIF活性の変動経過に関して興味あることは、両活性間で各々の出現時期とピーク時期に明らかなズレが認められることである。このことは、感作早期のリンパ球の分裂・増殖にかかわる抗原特異的DNA合成リンパ球集団と、感作成立期のMIF産生能を持つ細胞集団とが、免疫過程において解離して存在しうることを示唆するものである。

細胞性免疫の関与がより重要視されることが明らかとなったこの甲状腺炎において、細胞性免疫からみた臓器特異性が果して存在するかどうかを、甲状腺以外の種々の臓器抽出物を用いて、in vivo

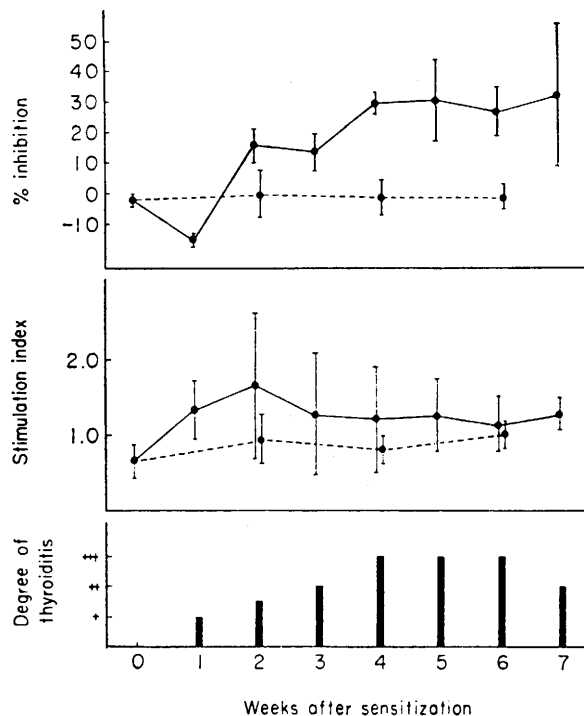


Fig. 3. Changes of MIF activity and lymphocyte transformation to homologous thyroid antigen in cultures of lymph node cells obtained from guinea pigs at weekly intervals after a single injection of homologous thyroid extracts in CFA. •—•, the mean values of MIF activity (% inhibition, $n=5-12$) or SI ($n=7-20$) in thyroid sensitized group; - - - -, the mean values in CFA-injected group (control). The points at 0 week represent the mean values in untreated animals. Vertical lines show \pm s.d.

で皮膚テストを、*in vitro*でMIF assayを行い検討した。その結果、甲状腺炎動物は甲状腺抗原に対してのみ明瞭な遅延型皮膚反応およびMIF活性を示し、他の臓器抽出物—肝・腎・副腎・脳・肺・心・睾丸—との間に交叉反応性を示さなかった。また、甲状腺炎動物の血清は、甲状腺以外の他の臓器抽出物との間に交叉反応性を示さないことが、*passive hemagglutination test*により証明された。

最後に、甲状腺炎の発症における細胞性免疫の優位性を、さらに免疫中枢レベルで明らかにすること、即ち甲状腺炎の発症機構のthymus-dependencyの証明を目的として、成熟期胸腺摘出(TX)後7ヶ月以上放置したモルモットを甲状腺抽出物とCFAで感作したところ、甲状腺病変の発生が著明に抑制されることが判明した。また、これらの動物では、遅延型皮膚反応の減弱、MIF活性の減弱が認められ、血中抗甲状腺抗体の発生頻度にもやや低下がみられた。新生仔期TXでは遅延型過敏症の誘導阻止が困難なモルモットを用い、しかもマウスにおいてすら免疫能の低下を招来させ難い成熟期TXによって、甲状腺病変の発生が著明に抑制されたことは、甲状腺炎発症機構のthymus-dependencyの確実な証拠になり得ると考えられる。さらにTX後長期間放置により生じたこれらの免疫学的欠陥が、Tリンパ球の減少に基因したものであることが、ウサギ赤血球とのロゼット形成細胞数の減少により裏づけられた。

Ⅲ 結 論

A) CFA 1回注射後のツベルクリンアレルギーの成立に至る細胞性免疫—次応答の場では、感作リンパ球の細胞性免疫に関係する4種類の活性が、少なくとも3種類に区別できるkinetic patternsを示すことが明らかとなった。さらに、この実験系に*in vitro*および*in vivo*で種々の条件を負荷することによって、これらの特徴ある変動が機能を異にする感作リンパ球集団の継発的な発生に基因することを強く示唆する知見を得た。

B) CFA併用感作によるモルモットの甲状腺炎の発症には、体液性免疫よりも細胞性免疫の関与がより重要視されることが、種々のリンパ球機能の免疫経過に伴う動態および組織病変との相関性から明らかとなった。さらに、この結果は、免疫中枢レベルにおいても支持された。即ち、成熟期胸腺摘出後長期間放置し、Tリンパ球の減少を招来せしめると、甲状腺炎の発生が著明に抑制され、甲状腺炎の発症機構の胸腺依存性がほぼ確実となった。また、甲状腺炎動物は、体液性免疫に関しては勿論のこと、細胞性免疫においても臓器特異性を有していることが*in vivo*および*in vitro*テストで判明した。

論文の審査結果の要旨

免疫応答には体液性免疫と細胞性免疫とが存在し、細胞性免疫は、解析が困難で、体液性ほど研究が進んでいない。本研究は免疫経過に伴うリンパ系細胞の諸種細胞性免疫機能の動態をツベルクリンアレルギーの場で解明し、さらに甲状腺炎の成立過程における細胞性免疫の関与を明らかにした。よって薬学博士に値する論文として認める。