



Title	マウスにおけるMycobacterium intracellulare持続的感染の免疫学的解析
Author(s)	高嶋, 哲也
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36519">https://hdl.handle.net/11094/36519</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 【47】

氏名・(本籍)	たか 高	しま 嶋	てつ 哲	や 也
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8310	号	
学位授与の日付	昭和63年7月7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	マウスにおける <u>Mycobacterium intracellulare</u> 持続的感染の免疫学的解析			
論文審査委員	(主査)			
	教授	岸本	進	
	(副査)			
	教授	濱岡	利之	教授 三輪谷俊夫

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

本邦での非定型抗酸菌感染症の大部分を占める Mycobacterium avium-intracellulare complex は、従来より慢性肺疾患や細胞性免疫能の低下した患者での日和見感染菌として報告されている。最近米国では後天性免疫不全症候群（エイズ）患者の約50%にこの病原菌による全身播種性感染が見られ、諸種抗菌剤に対して感受性が低い点からも、その治療と発病にかかわる諸要因の解析が多大な関心の的となっている。この菌はマウスの感染臓器で持続的増殖が見られ、その原因として非定型抗酸菌感染マウスの脾臓では免疫抑制性細胞が出現する結果であるとか、或いは M. intracellulare が活性化マクロファージから産出される過酸化水素の殺菌作用に対して抵抗性を示すとの報告等が有る。しかし、こうした非定型抗酸菌の持続的感染を説明する一定の知見は未だない。我々は M. intracellulare 持続的感染マウスでのT-細胞性抗結核免疫の獲得及びその発現について詳細に検討し、この菌のBCG免疫活性化マクロファージの抗菌作用に対する感受性についても検討を加え、持続的感染の機序の解析を行なった。

## 〔方法ならびに成績〕

BALB/c, C57BL/6, A/J, 及び C57BL/6 × DBA/2 F<sub>1</sub> hybrid (B6D2) の4系統のマウスで、M. intracellulare (D673, TMC #1405) による経静脈的並びに経気道的感染実験を行ない、臓器内生菌数の推移を検討した。何れの系統のマウスに於いても3～6月間の実験期間中、脾臓・肺臓で生菌数の減少傾向は認められず、感染経路・摂取菌量に関係なく持続的感染が成立した。In vivoでのこの菌の増殖率はBALB/c及びC57BL/6マウス(感染性系統)で高く、A/J及びB6D2 F<sub>1</sub>マウス(抵抗性系統)で低かった。先天的胸腺欠損(nu/nu)マウスとその対照群(nu/+)で、M. intracellulare

llulare D673による経気道感染を行なったところ、この菌の肺臓内増殖率は前者で有意に高く、この持続的感染に於いてT-細胞性免疫の感染経過への関与が示唆された。

M. intracellulare 菌体成分由来の特異的抗原に対する遅延型過敏反応は、感染後14日目より認められ長期間持続した。又、感染免疫の活動性を示すと考えられている宿主の異種菌 (Listeria monocytogenes) に対する非特異的抵抗性の獲得をBCG感染マウスと比較検討したところ、その発見時期はBCG感染に比べ遅延するが同程度長期にわたり認められた。

M. intracellulare 感染後3週目、及び2月目にマウスより脾細胞を採取し、マクロファージを除いた後、放射線照射した同系マウスに尾静脈投与する事により、T-細胞性抗結核免疫の獲得を adoptive transfer の実験で検討した。M. intracellulare 感染マウスの脾細胞はこの菌自体には有意な抗菌免疫を示さなかったが、同じ抗酸菌の M. tuberculosis に対しては免疫後3週目・2月日共に交差性の抗結核免疫が移入マウスで認められた。

BCG免疫及び非免疫マウスの腹腔より採取したマクロファージ単層に M. intracellulare (D673, TMC #1405) 或いは M. tuberculosis を感染させて7日間培養し、その増殖を比較検討した。M. tuberculosis の増殖率はBCG免疫活性化マクロファージ単層中では対照に比べ有意に低かったが、M. intracellulare (D673, TMC #1405) の増殖は全く影響を受けず活性化マクロファージの抗菌作用に抵抗性であった。

#### 〔総括〕

一般に非定型抗酸菌の生体内増殖は非常に緩徐である為に宿主の細胞性免疫賦活に必要な菌体由来の抗原量が不十分であるとの考えがあるが、この実験では種々の観点から M. intracellulare 感染マウスはT-細胞性抗結核免疫を獲得している事を認めた。又、遺伝的に規定されたマクロファージ抗菌作用のマウス系統差や、宿主の免疫不全が発病機序に関与する事はこの実験から示唆されるが、この菌の減少が健常マウスの肺臓等で何故認められないか疑問である。Collins等は非定型抗酸菌 (M. habana, M. simiae) による持続的感染マウスでは、その感染後期に免疫抑制性T-細胞が出現すると報告している。しかし、adoptive transfer の実験から M. intracellulare 持続的感染マウスの脾細胞は同じ抗酸菌の M. tuberculosis に対して長期間にわたり抗結核免疫を示す事から、持続的感染の原因がこの様な抑制性T-細胞によるものとは思われない。M. intracellulare は M. tuberculosis に比べると *in vivo* での増殖は緩徐で弱毒菌であるが、この菌はマクロファージを通じて発揮される宿主の感染免疫に抵抗性である為、抗結核免疫を獲得している宿主で持続的感染が成立するものと考えられる。

### 論文の審査結果の要旨

Mycobacterium intracellulare は本邦における代表的な非定型抗酸菌であり、ヒトに日和見感染を起こし、且つ治療に抵抗性のため注目されている。

本研究はマウスにおける Mycobacterium intracellulare の持続感染の成立機序を免疫学的立場から解析を行なったもので、本菌は、T細胞介在性抗結核免疫を成立させうるが、活性化マクロファージに

よる殺菌作用に抵抗性のため持続性が成立することを明らかにしたものである。