

氏 名 (本籍)	こ 小	にし 西	かず 一	き 樹
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	医	第	1047	号
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 5 3 年 2 月 2 2 日			
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当			
最 終 学 歴	昭 和 4 5 年 3 月 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業			
学 位 論 文 題 目	マウス肺 granulomatous response に於ける免疫担当細胞の動態			

(主 査)

論 文 審 査 委 員	教 授	滝 島	任 教 授	今 野	淳
			教 授	橋	武 彦

# 論文内容要旨

## 目 的

肺は、種々の感染、アレルギー、自己免疫疾患の target organとして極めて重要な臓器であるにもかかわらず、肺内における免疫現象に関しては、不明な点が多いと言わなければならない。従来より、BCGをoilと共に動物に静注する事によって、肺に単核球の浸潤を主体とする granulomaを形成する事実が知られており、本反応はBCG抗原に対する免疫反応、とりわけ肺局所における遅延型反応に基づくものとされている。私は、肺における免疫反応の一つの実験モデルとして、本反応系におけるリンパ球、およびマクロファージの役割りを明きらかにする目的で以下の実験を行なった。(1) chronic granulomatous response (CGR)あるいは、accelerated granulomatous response (AGR)において、浸潤集積してくるリンパ球の反応性を、T-cell mitogenであるPHA、B-cell mitogenであるLPSを用い、 $^3\text{H-TdR}$ のリンパ球核酸内への取り込みを指標として検討した。(2) X線全身照射の本反応に及ぼす影響と、リンパ球移入による本反応の回復効果について検討した。(3) 本反応におけるマクロファージの関与を確認するために latex particle 喰食腹腔細胞を他のマウスに移入し、その肺内での動態を検討した。

## 結 果

BCGをoilと共にマウスに静注すると、極めて初期から肺組織変化が認められ、3週後にその変化は最大に達した(CGR)。BCG静注後第1週から第4週までの肺重量のマウス体重に対する割合の変化を granuloma index ( $\text{lung weight} / \text{body weight} \times 10^2$ )としてその推移を観察すると、第3週をピークに著明な肺重量の増加をきたし、更に肺から teasing によって回収される細胞数も第3週に最大に達した。一方、この様な方法でBCG接種された第1週目のマウスに、BCGの生食懸濁液1000  $\mu\text{g}$ を静注 challenge してAGRを惹起せしめ、同様にその変化を観察した。granuloma indexは、BCG静注後96時間目に最大に達したが、細胞数は24時間後に急速に増加した後には、120時間後まで大きな変動は認められなかった。次にCGRにおける浸潤単核細胞の、PHA 5  $\mu\text{l}$ の至適濃度での反応性をみると、PHA刺激群は、11,000 ~ 20,000 dpm、非刺激群は1,250 ~ 1,850 dpmと各時期ともほぼ一定した $^3\text{H-TdR}$ の取り込み値を示した。AGRにおいては、granuloma indexの最大に達する96時間目に、PHA刺激群、非刺激群共に、それぞれ10,000 dpm、9,300 dpmと最大の値を示し、challenge 前の約10倍の $^3\text{H-TdR}$ の取り込みが認められた。LPSに対してもPHA

と同様の傾向がみられた。また; OGR第1週目のマウスに, BCGを静注 challenge し, 24時間後にマウスを屠殺して肺内浸潤細胞を回収, 以後48, 72, 96時間後の<sup>3</sup>H-TdRの取り込みの変化を観察した。BCG静注 challenge から72時間後に<sup>3</sup>H-TdRの取り込みが約2.5倍に増大し, この反応は, in-vivoでのBCG抗原認識リンパ球の幼若化の結果と考えられた。これ等の事から, AGRにおいては, 動員されたリンパ球等の性質は遅延型反応による種々のmediatorの影響を受けてダイナミックに変化するものと考えられる。次に200R~800RのX線全身照射後, BCGをoilと共に尾静脈より注入して1週間後に屠殺し, granulomatous responseの変化を検討した。600RのX線照射では, granulomatous responseは組織所見上も殆んど消失し, またgranuloma indexも $0.76 \pm 0.10$ と非照射群に比して明らかな低下が認められた。この600RのX線照射マウスにsyngeneicのマウス由来の脾細胞, 胸腺細胞, 腹腔浸出細胞を移入すると, granulomatous responseの回復が認められ, 組織所見上も円形単核細胞浸潤による肉芽腫形成が確認された。すなわち, X線照射によって抑制された本反応は, リンパ球の移入によって回復することが認められた。更に, 本反応系でのマクロファージの関与を確認するために, latex particle 喰食腹腔細胞を, 経静脈的に他のマウスに移入し, その肺内での動態を検討した。BCG接種マウスにlatex particle 喰食腹腔細胞を移入すると, 24時間後には, 主として肺腔内および肺胞間隙に認められた。一方, BCG非接種マウスにこれらの細胞を移入しても, 組織所見上もgranulomatous responseは認められず, latex particle 喰食細胞の存在も肺内には認められなかった。すなわち, 静脈内に移入されたlatex particle 喰食マクロファージは, 正常肺には移行停留せず, BCGによるgranulomatous responseを有する肺により高率に認められ, マクロファージが異物除去のため, あるいはchemotactic factor等の影響によって積極的に病巣部に移動したのと考えられた。

## 結 論

本研究によって以下のことが明らかとなった。BCG接種により作製したマウス肺の, granulomatous responseの集積リンパ球は, 主としてPHA反応性のものが多く, AGRにおいては, その極期に, PHA, LPSに対する反応性の亢進が認められた。このことから, 感作リンパ球が抗原と接触することにより, 主としてT-cellの反応の場への集積が, 新たに生じたものと考えられる。更に, X線照射の実験から, この反応の初期に関与するのはリンパ球であることが示唆されると共に, マクロファージの肺病変部への集積径路についても若干の検討を加えた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

従来より、BCG を oil と共に動物に静注することによって、肺に単核球の浸潤を主体とする granuloma を形成する事実が知られており、本反応は、BCG 抗原に対する免疫反応、とりわけ肺局所における遅延型反応に基くものとされている。肺は、種々の感染、アレルギー、自己免疫疾患の target organ として極めて重要な臓器であるにもかかわらず、肺内における免疫現象に関しては、不明な点が多いと言わなければならない、肺における免疫反応の一つの実験モデルとして本反応を解析することは頗る重要と思われる。

本研究は、この pulmonary granulomatous response において、浸潤、集積してくるリンパ球の反応性を、Tcell mitogen である PHA、B cell mitogen である LPS を用いて検討すると共に、X 線照射の本反応に及ぼす影響と、リンパ球移入による回復効果、および、本反応系におけるマクロファージの動態にまで言及したものである。

BCG を oil と共にマウスに静注すると、極めて初期から単核細胞浸潤を主体とする肺組織変化が認められ、3 週後にその反応は最大に達する。しかし、このような肺から回収されるリンパ球の mitogen に対する反応性には、大きな変化は認められなかった。一方、BCG を静注された第 1 週目のマウスに再度 BCG を静注すると、急速に単核細胞の浸潤が進行し、それと同時に、これらの細胞の mitogen に対する反応性も BCG 静注 96 時間後に最大に達した。また PHA と LPS の反応を比較すると、常に PHA に対する反応性の方が高かった。あらかじめ 600 R. の X 線照射を行なったマウスでは pulmonary granulomatous response は惹起されず、これらのマウスに脾細胞、胸線細胞を移入すると、組織所見上も円形単核細胞浸潤による肉芽腫形成が確認された。すなわち、X 線照射によって抑制された本反応は、リンパ球の移入によって回復することが認められた。更に、本反応系でのマクロファージの関与を確認するために、latex particle 喰食腹腔細胞を経静脈的に他のマウスに移入し、その肺内での動態を検討した所、BCG 接種マウスの肺に、より高率にこれらのマクロファージが留ることが観察された。

以上の結果より、BCG 接種により作製したマウス肺の granulomatous response の集積リンパ球は、主として PHA 反応のものが多く、accelerated granulomatous response においては、その極期に、PHA、LPS に対する反応性の亢進が認められ、感作リンパ球が抗原と接触することにより、主として Tcell が反応の場に新たに集積することが証明された。更に X 線照射の実験から、この反応の初期に関与するのはリンパ球であることが示唆されると共に、マクロファージが、本反応の場に、より高率に集積することが証明された。

以上の如く、本研究論文は、肺の遅延型反応におけるリンパ球、マクロファージの動態を詳細に明らかにしたもので、学位に該当すると認める。