

## 3) マウス虫垂における単核球の解析

山際 訓・菅原 聡  
 良田 裕平・朝倉 均 (新潟大学第三内科)  
 武者 信行・渡部 久美  
 安保 徹 (同 医動物免疫)

【緒言】近年潰瘍性大腸炎の虫垂病変が注目され、また最近 TCR- $\alpha$  鎖変異マウスの炎症性腸疾患の発症と虫垂との関与が報告された。われわれはマウス虫垂の単核球、特に腸上皮内リンパ球 (IEL) の解析を試みた。【方法】表面マーカーについてフローサイトメトリーで解析し、 $^{51}\text{Cr}$  release assay により細胞障害活性の検討を行った。電顕レベルで形態を観察し、c-kit の免疫組織染色と、虫垂で認められた分化抗原陰性 c-kit 陽性細胞の移入実験を行った。【結果】(1) 虫垂 IEL には B220<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup> 細胞を多数認め、その多くは CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>CD2<sup>-</sup>TCR- $\alpha\beta$ <sup>+</sup> であった。(2) 虫垂 IEL は LGL の形態を呈し、自己反応性の禁止クローンを認め、自己 thymocytes に対して細胞傷害活性を示すなど、肝臓の胸腺外分化 T 細胞と同様の性状を示した。(3) 虫垂には小腸と同様に c-kit 陽性細胞が認められ、その移入により腸管 IEL・LPL は再構成された。【考察】虫垂 IEL には特異な性状を持つと考えられる細胞群が存在しており、炎症性腸疾患の発症との関与も含めて、今後も更に検討が必要と考えられた。

## 4) マウスレトロウイルスによる実験性腸炎モデルの確立

## —腸炎惹起細胞の解析—

馬場 靖幸・鈴木 健司  
 摺木 陽久・長谷川勝彦  
 稲田 勢介・佐藤 祐一  
 望月 剛・杉村 一仁  
 本間 照・成澤林太郎  
 朝倉 均 (新潟大学第三内科)  
 金沢 寛明 (同 第三解剖)  
 河内 裕・清水不二雄 (同 附属腎研究施設分子病態学分野)

【目的】我々は、LP-BM5 murine leukemia virus (MuLV) に感染した C57BL/6 (B6) マウス (Murine Acquired Immunodeficiency Syndrome; MAIDS) の全脾臓細胞を B6 スードマウスに移入することにより、炎症性腸疾患類似の腸炎が発症することを見いだした。この腸炎発症機序解明のために、まず MAIDS-T 細胞のみを移入し病変が惹起できるか検討した。【対象及び方法】B6 スードマウスを、LP-BM5 感染後 8 週の B6

マウス全脾臓細胞を移入した群と、ナイロンウールカラム通過 T 細胞を移入した群とに分けた。対照群として B6 T 細胞を移入したものと、未処理の B6 スードマウスをおいた。経時的に両群のマウスを屠殺し、腸管の病理組織学的、免疫組織学的解析を行った。また、生存率、体重推移も記録した。【結果】両群とも細胞移入後 1 週よりリンパ節の腫脹が明瞭となり、体重減少もみられた。全脾臓細胞移入群は、下痢、下血を呈したが、殆ど脱肛なく移入後 6 週までに全て死亡し、肉眼的に大腸の腫脹を認めた。一方、T 細胞移入群は、下痢、下血を呈し、過半数は脱肛を伴い 10 週までに全て死亡したが、大腸の腫脹を認めなかった。対照群では異常所見を認めなかった。【結論】MAIDS-T 細胞で腸炎を惹起できたが、全脾臓細胞移入群は T 細胞移入群に比較し症状の進行が早く強いことより、MAIDS-T 細胞以外の B 細胞やマクロファージが腸炎の増悪因子として働いていることが示唆された。

## 5) 特異的 IgG subclasses による H. pylori 感染症の検討

加藤 俊幸・秋山 修宏  
 船越 和博・須田 浩晃  
 免澤 晴彦・斉藤 征史 (県立がんセンター)  
 小越 和栄 (新潟病院内科)

【はじめに】感染症における Immunoglobulin, とくに IgG subclass の選択的な活性化は、病態を制御する重要な役割を持っている。特異的 IgG subclass については、IgG1 は Type 2 cytokines に、IgG2 は IL-2, IFN $\gamma$  など Type 1 によって誘導制御されている。H. pylori 感染症における helper T-cell subset と cytokines については、胃粘膜局所において検討されているが、血清抗体についてはまだ明らかではない。H. pylori 感染では Th1 と Th2 のいずれが主に関与しているのか、病態による差があるのか、特異的 IgG subclass から検討した。

【対象と方法】対象は、健常者は 20 歳代 80 名、40 歳代 60 名の計 140 名、消化性潰瘍患者 20 名、胃癌患者 146 名の合計 306 名である。抗 H. pylori IgA, IgE, IgM, IgG 抗体、さらに IgG subclass (IgG1, 2, 3, 4) を ELISA 法で測定した。同時に抗 CagA 抗体、Pepsinogen I・II も測定した。なお、H. pylori 感染の有無は、HM-CAP 法による IgG 抗体価によって判定した。

【結果】健常者のうち、H. pylori 感染者では抗 H. pylori IgG 抗体のうち、とくに IgA と IgG1 が上昇

していた。しかし、IgE、IgMでは、感染の有無による差はなかった。20歳代と比べ、40歳代でIgA、IgM、IgG2が上昇していた。また、抗CagA抗体陽性者ではIgG1が高い傾向がみられたが、菌種のCagAの有無による差は少なかった。次に抗H.pyloriIgG抗体陰性健常者、陽性健常者、陽性萎縮性胃炎、消化性潰瘍、早期胃癌、進行胃癌の疾患に分けてIgG subclassを検討した。H.pylori感染者においては、IgG1からIgG4までいずれも高値であった。とくにIgG1においては疾患による差は認めなかった。しかし、IgG2では有意差を認め、感染健常者0.659、十二指腸潰瘍では0.721と高値を示す一方、早期癌で0.178、進行胃癌では0.159と低値を示した。胃癌患者におけるIgG2は、萎縮性胃炎と比べても有意に低値で、胃癌の深達度や組織型による差は認めなかった。特異的IgG内におけるIgG2の比率を検討しても、感染健常者の24.1%に比し、胃潰瘍患者で7.9%、早期胃癌患者では6.9%と明らかにIgG2の比率は減少していた。

【考案】H.pylori感染に対するhelper T-cell subset selectionについて検討した結果、感染した胃粘膜では、IL-1 $\beta$ やTNF $\alpha$ により誘導されたIL-8、IL-4などTh2が体液性免疫応答として生じ、その結果としてIgG1が増加していた。しかし、免疫応答反応が生じているにも関わらず感染は持続する。さらに環境因子などによりIFN $\gamma$ 、IL-2などのType 1 cytokinesが優位となりTh1とTh2のバランスの破綻が生じ、キラー細胞が誘導されて潰瘍が発生するのではないかと考えられる。とくに十二指腸潰瘍ではIgG2が増加していた。近年、除菌によるIgG1の増加、ワクチンではIgA、IgGが増加したと報告されており、感染防御への検討のためにもIgG subclassは有用である。

なお胃癌患者におけるIgG2減少の理由については明らかではない。しかし、担癌生体における腫瘍特異的細胞障害性T細胞(CTL)の誘導活性化にはTh1による調節が重要である。IgG2の減少はType 1 cytokinesの不活性化と担癌状態との関連が疑われた。さらにHLA、TNF $\beta$ などについて検討が必要である。

【まとめ】血清抗H.pylori抗体のうちIgG subclassの選択的な活性化あるいは不活性化は、H.pylori感染に対する宿主側の免疫反応を検討する指標として有用と考えられた。

#### 6) マウス移入細胞対宿主反応(GVHR)を用いた原発性胆汁性肝硬変(PBC)類似肝病変進展の機序

摺木	陽久	鈴木	健司	
馬場	靖幸	長谷川	勝彦	
米山	博之	村井	政子	
稲田	勢介	佐藤	祐一	
望月	剛	杉村	一仁	
朝倉	均			(新潟大学第三内科)
金沢	寛明			(同 第三解剖)
河内	裕	清水不二雄		(同 附属腎研究施設分子病態学分野)

【目的】MHC class の異なるマウス移入細胞対宿主反応(Graft versus host reaction: GVHR)では原発性胆汁性肝硬変(Primary biliary cirrhosis: PBC)類似肝病変が生じることを我々は報告してきたが、同病変の進行機序を解析するために、MHC class I + II GVHRを追加した実験を行った。【方法】Resipientは(C57BL/6(B6)×DBA/2)F1(BDF1)マウスを用いた。Group 1ではD細胞(5×10<sup>7</sup>個/匹)を1週間隔で2回静注し、class II GVHRを起こした。Group 2ではGroup 1同様の処置1週間後に、更にB細胞(5×10<sup>7</sup>個/匹)を1回静注し、class I + II GVHRを回追加した。Group 3ではGroup 2に更に1週間後B細胞を追加し、class II GVHRを惹起後に2回class I + II GVHRを追加した。対照群として無処置マウスをGroup 4とした。初回の細胞移入より4週後にマウスを屠殺し、病理組織学的に肝病変を解析した。【結果】Group 1~3でPBC類似肝病変が認められた。小葉間胆管周囲の浸潤細胞数(Group 1; 平均206.1±130.0, Group 2; 平均352.5±106.1, Group 3; 平均434.2±336.2, Group 4; 平均0±0, p<0.001)はGroup 3で有意に高く、限界板を超えた細胞浸潤部位(piecemeal necrosis)はGroup 2・3にのみ認められた(Group 1; 0.0±0.0, Group 2; 3.6±7.2, Group 3; 23.8±15.5, Group 4; 0±0, p<0.01)。【考察】これらの結果より、CD8陽性T細胞(MHC class I GVHR)がPBCにおける組織破壊をdose dependentに進展している可能性が示唆された。