

る。従って今回は、大腸粘膜内癌で *p53* 遺伝子変異の heterogeneity が存在するかどうかを検討した。

【材料と方法】EMR 大腸粘膜内癌 8 例、計 41 領域から DNA を抽出し、PCR 法、Direct sequence 法で *p53* 遺伝子変異を検索した。

【結果】8 例中 6 例に *p53* 遺伝子変異の heterogeneity を認めた。

【結論と考察】大腸癌では粘膜内癌の段階で *p53* 遺伝子変異の heterogeneity が存在する。このことは、我々の大腸癌の発育に関する仮説、“大腸癌は *p53* 遺伝子に関する複数の subclone の clonal selection を経て sm に浸潤する”を裏付けるものと考えられた。

### 3) MAIDS 腸炎モデルにおける腸炎および外分泌腺症発症機序の解析

渡辺 史郎・鈴木 健司  
 摺木 陽久・馬場 靖幸  
 佐々木俊哉・長谷川勝彦 (新潟大学)  
 大塚 和朗・朝倉 均 (第三内科)  
 河内 裕・清水不二雄 (同  
 附属腎研究施設分子病態学)

【背景】murine AIDS (MAIDS) は、LP-BM5 murine leukemia virus (MuLV) 感染によって惹起されるマウス AIDS として知られている。我々はこの MAIDS マウスにシェーグレン症候群 (SjS) 類似の外分泌腺症が発症し、また、この MAIDS マウスの脾臓あるいはリンパ節細胞を同系の B6 ノードマウスに移入することにより、同様の外分泌腺症および炎症性腸疾患類似の腸炎を発症することを見いだした。

【目的】マウス実験性腸炎モデル (MAIDS colitis モデル) における腸炎および外分泌腺症の惹起細胞を同定するため、以下の実験を行った。

【方法】LP-BM5 感染 8 週後の B6 マウスのリンパ節細胞をナイロンウールカラム及びマグネットビーズ法によって全リンパ節細胞、全リンパ節細胞から T・B 細胞を除去した細胞群 (Mac-1<sup>+</sup>細胞を期待した群)、CD4<sup>+</sup>細胞に分離し、それぞれ B6 ノードマウスに移入した。B6 脾臓細胞を移入したものを対照群とした。細胞移入 8 週後にマウスを屠殺し、病理組織学的・免疫組織学的解析を行った。

【結果】大腸では、全リンパ節細胞移入群及び non T・non B 細胞移入群に下痢・下血・脱肛がみられ、組織学的にも腸上皮の過形成・びらん・粘膜固有層への炎症性細胞浸潤・一部に陰窩膿瘍を認める大腸炎を生じてい

た。免疫蛍光抗体法による解析では、大腸粘膜固有層への浸潤細胞は全リンパ節細胞移入群では Mac-1<sup>+</sup>細胞・CD4<sup>+</sup>細胞が主体であり、non T・non B 細胞移入群では Mac-1<sup>+</sup>細胞が主体で、CD4<sup>+</sup>細胞は極少数であった。一方、CD4<sup>+</sup>細胞移入群・対照群では腸炎は認められなかった。

唾液腺・膵臓では全リンパ節細胞移入群及び CD4<sup>+</sup>細胞移入群に著明な炎症細胞浸潤を認めた。免疫蛍光抗体法による解析では、浸潤細胞は両群共に Mac-1<sup>+</sup>細胞・CD4<sup>+</sup>細胞が主体であった。一方、non T・non B 細胞移入群・対照群では外分泌腺症は認められなかった。

以上より、大腸炎は CD4<sup>+</sup>細胞のみの移入では認められないが、non B・non T 細胞すなわちマクロファージ移入により惹起され、膵炎・唾液腺炎はマクロファージ移入では認められないが、CD4<sup>+</sup>細胞のみの移入で惹起されると考えられた。

【結語】今回の結果から、MAIDS colitis モデルにおける外分泌腺症と腸炎では各々異なった細胞群より惹起されることが明らかとなった。すなわち、CD4<sup>+</sup>細胞が外分泌腺を、マクロファージが腸炎を別個に惹起することが示唆された。

### 4) マウス急性肝障害モデルにおける DC (樹状細胞)、ケモカインの役割

米山 博之・村井 政子 (東京大学 衛生学)  
 松島 綱治 (新潟大学 第三内科)  
 米山 博之・村井 政子 (新潟大学 第三内科)  
 鈴木 健司・朝倉 均 (新潟大学 第三内科)  
 長谷川 剛・内藤 眞 (同  
 第二病理学)  
 松野健二郎 (熊本大学 第二解剖)

【目的】我々は *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) + lipopolysaccharide (LPS) 誘発急性肝障害モデルを用いて、肝局所病変の真の形成意義を確立すべく、免疫担当細胞の動態をケモカインの観点から検討しているので報告する。

【方法】C57BL/6 マウスに *P. acnes* 死菌 1 mg 静注、7 日後に LPS 0.3 μg 静注し、急性肝障害を惹起した。肝浸潤細胞は免疫組織学的検索により、肝内ケモカインの発現は RT-PCR により解析した。さらに、CC ケモカインである TARC に対する中和抗体を LPS 投与直前に静注し、病変の修飾を評価した。

【結果】*P. acnes* 投与後数時間から CD11c<sup>+</sup>DC が

肝類洞内にリクルートされ、局所で活性化後、肝肉芽の中央部を形成した。LPS 投与後、主に肉芽形成 DC が TARC を産生し、CCR4 発現 CD4 + T 細胞が新たに浸潤した。抗 TARC 抗体処置により致死率、肝障害とも著明に軽減し、活性化 CD4 + T 細胞の肝浸潤が抑制されていた。

【結論】(1) DC は外来抗原に対する肝肉芽形成に早期から積極的に参加し、生体防御に重要な役割を果たす一方、ある特定の環境下(LPS)においては、逆に組織傷害を惹起してしまう可能性がある。(2) 二次的な全身性の炎症反応刺激(LPS)により、肝肉芽 DC が TARC を産生する。(3) TARC による CCR4 + CD4 + T 細胞の肝内肉芽への遊走が、続発する広範肝障害を惹起する要因の一つである。

#### 5) 生体部分肝移植における移植肝内リンパ球の動態

渡部	久実	・	宮路	智香子	(新潟大学)
宮川	亮子	・	安保	徹	(医動物)
佐藤	好信	・	山本	智	
飯合	恒夫	・	黒崎	功	(同科)
白井	良夫	・	畠山	勝義	(第一外科)
市田	隆文	・	野本	実	
土屋	淳紀	・	石本	結子	(同科)
朝倉	均				(第三内科)

ヒトの肝臓に局在するリンパ球には、末梢血に比較して NK 細胞マーカーを持つ T 細胞(NKT 細胞)が多いことが知られ、この T 細胞は CD56<sup>+</sup>T 細胞、CD57<sup>+</sup>T 細胞、CD161 (NKR-PIA)<sup>+</sup>T 細胞として同定される。末梢血の CD56<sup>+</sup>T 細胞は NK 活性を持つが、CD57<sup>+</sup>T 細胞では認められない。また、両細

胞群とも NK 細胞と同様な強い IFN- $\gamma$  の産生能を示す。一方、末梢血では CD57<sup>+</sup>T 細胞が各種疾患で増加することが知られ、病態形成との関連性が示唆されている。我々は新潟大学医学部で施行した成人生体部分肝移植 5 例について、移植肝及び末梢血リンパ球を経時的にフローサイトメトリーで解析することにより、NKT 細胞と拒絶反応との関連を調べた。

正常肝組織には CD56 及び CD161 陽性の T 細胞(NKT 細胞)が末梢血よりも多く認められた。5 例中 2 例の患者で軽度の拒絶反応が認められ、移植肝内の CD56<sup>+</sup>T 細胞が増加する傾向にあった。免疫抑制剤の投与と共に donor の放射線照射末梢血を portal vein より移入する免疫療法を行った患者では、移植肝内の CD56<sup>+</sup>T 細胞は増加したが、拒絶反応は認められず、免疫抑制剤の投与量を減らすことができた。また、移植肝内リンパ球のキメリズムを HLA 抗血清を用いて解析した結果、移植肝内リンパ球は早期に recipient type に置き換わるが、CD56<sup>+</sup>T 細胞は donor type が優位に残っていることが明らかになった。

これらの結果より、肝移植における拒絶反応と免疫寛容の誘導には、肝の NKT 細胞、特に CD56<sup>+</sup>T 細胞が関与していることが強く示唆された。

## II. 特別講演

### 「肝移植…特に免疫抑制について」

信州大学第一外科教授

川崎 誠 治 先生