

実験的肉芽腫肺における肺局所遅延型アレルギー反応の研究 - 気管支随伴リンパ組織 (BALT) の免疫担当細胞の解析 -

メタデータ	言語: ja 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岡野, 昌彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/916

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 63号	学位授与年月日	昭和63年 3月25日
氏名	岡野昌彦		
論文題目	実験的肉芽腫肺における肺局所遅延型アレルギー反応の研究 —気管支随伴リンパ組織(BALT)の免疫担当細胞の解析—		

医学博士 岡野昌彦

論文題目

実験的肺肉芽腫症における肺局所遅延型アレルギー反応の研究
—気管支随伴リンパ組織(BALT)の免疫担当細胞の解析—

論文の内容の要旨

<目的>

呼吸器は、消化管と同様に多量の抗原に常時暴露されている臓器であり、気道上皮下には明らかな被膜を有しない気管支随伴リンパ組織(Bronchus-associated lymphoid tissue: BALT)が分布して、吸入抗原に対し、局所免疫応答に働いていると推定されている。今回ラットに実験的肺肉芽腫を作成し、遅延型アレルギー反応(DTH反応)に伴う肺局所免疫動態を気管支肺胞洗浄液(BALF)、肺組織、BALTの免疫組織化学的变化から検討した。

<材料と方法>

約12週齢の雄DAラットに死菌BCGを静注し、2度目の感作日より経時的に35日目まで観察した。肺を摘出後、気管より1回5mlの生理食塩水を注入後、BALFを回収した。BALF上清および血清の各種免疫グロブリンは一次元免疫拡散法にて測定した。BALF中の末梢血中のリンパ球亜群は、一次抗体としてW3/13, W3/25, OX8, OX6を反応させ、BALF中Ia⁺肺胞マクロファージ(AM)もOX6に反応させて、EPICS-Vに解析した。肺組織は、凍結切片を準備し、上記4種の抗体とラットIgG, IgA, IgMに対する抗体をABC法にて免疫組織化学的に検討した。

<結果>

- 1) BALF中細胞数はDTH反応7日目に対照の約10倍まで増加し、リンパ球が約20%まで増加した。
- 2) DTH反応におけるT細胞亜群の変化は、BALFでは初期にヘルパーT細胞の増加が認められたが、末梢血では著変を認めなかった。Ia⁺AMは対照群で平均7.9%であったが、DTH反応1日目(46.6%)より著増し、21日目まで有意に増加していた。
- 3) BALF中IgGは1日目にピークを、IgMとIgAは4~7日目をピークに著増したが、血清ではIgM, IgAが後期に軽度増加したのみであった。
- 4) DTH反応後1日目より成熟した類上皮細胞肉芽腫を認め、Ia⁺陽性細胞が多数認められた。7日目にはヘルパーT細胞を主体とするリンパ球の集積が肉芽腫周囲に観察され、21日目にはノンヘルパーT細胞が優位となった。
- 5) BALTはDTH反応に伴い増大し、かつ胚中心が発達し、傍濾胞域(PFA)では肉芽腫形成が認められた。BALT内T細胞亜群は14日までがヘルパーT細胞が多く、21日目以降はノンヘルパーT細胞が優位となった。さらにDTH反応後4日目にはBALT全域にIa⁺が増加し、sIgM⁺B細胞は濾胞域の拡大に伴って増加し、sIgA⁺B細胞も、PFAでの増加が認められた。

<考察>

今回の検討から、我々が日常診療に利用しているBALFの解析は、肺の免疫学的組織反応を十分に反映していることが明確となり、肺のDTH反応の進展にはIa⁺AMとヘルパーT細胞亜群の働きが重要であることが示唆された。同時に、BALTにおける各構成細胞亜群が、DTH反応により変化し、PFAにおけるT細胞亜群の変化はBALFと肺組織における変化とはほぼ相関し、FAにおける変化はBALFで増加した免疫グロブリン産生部位としてのBALTの働きを示唆する現象と考えられた。

以上の結果より、BALTが肺局所免疫応答の調節の場として、液性ならびに細胞性免疫の両応答に関与していることが推察された。

論文審査の結果の要旨

肉芽腫肺における遅延型アレルギーの病態を明らかにするためには、肺局所リンパ組織や肺泡浸潤細胞の種類や動態についての理解が不可欠である。気管支随伴リンパ組織 (bronchus-associated lymphoid tissue: BALT) は消化管随伴リンパ組織同様、免疫学的防衛機構に関与していると考えられるが、後者に比べ分化や機能についての知見は少ない。BALTと肺胞壁や肺胞内浸潤細胞との関係、あるいはこれら浸潤細胞と肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 中細胞成分との関係、BALF細胞の変動の肉芽腫肺における意義など不明の点が多い。

そこで申請者はBCG死菌による肉芽腫肺を用い、主として、主論文においてBALTの構造および構成細胞の変化を、副論文において肺組織内細胞およびBALF中細胞の変化を免疫組織化学的・細胞学的に検討した。

本研究の特徴および本研究により明らかにされた主な点は以下の如くである。

1. BALT、胞隔、およびBALF中のT細胞とB細胞を亜群のレベルで分析するとともに、Ia抗原陽性細胞 (OX6-陽性細胞) の動態についても観察した。
2. 二次感作後のBALTには肺野の炎症性浸潤細胞の推移に応じて増加、増大、胚中心形成、構成細胞分布様式の変化などが起こる。
3. BALTにおいては遅延型アレルギーにより、ヘルパーT細胞 (W3/25-陽性T細胞) / ノンヘルパー細胞 (OX8-陽性細胞) 比が初期から中期までにおいて増大し、膜表面IgM-陽性およびIgA-陽性B細胞が初期に増加した。
4. 初期からIa⁺細胞が肺野、BALTおよびBALFに著増した。
5. Ia⁺細胞にはB細胞のほか、活性化マクロファージおよび活性化T細胞が含まれることが示唆された。
6. BALF中の細胞種および抗体価の変動は胞隔およびBALTの細胞の変動と密な相関を示した。
7. 肉芽腫を形成する類上皮細胞はIa⁺肺泡マクロファージに由来する可能性が示された。

以上から、本論文はBALTの分化・機能および肉芽腫病理発生の解明に資するとともに、BALFの診断的価値を高めるものと高く評価された。

なお、審査の過程において、

1. 疑陽性野やFCレセプターに対する抗体の結合など、免疫組織化学的染色の特異性についての配慮は充分か。
 2. 肉芽腫についての形態学的記載は妥当か。
 3. BALTの防衛機構上の意義をみるためには、経気管的二次感作が必要ではないか。
 4. 局所に反応する細胞が血液細胞由来であることを直接的に示す実験が可能ではないか。
- などの質疑があったが、これらに対する申請者の応答は適切であり、かつ、これらのいくつかについてはすでに吟味がなされ、またつぎの課題として研究の進行中のものがあることも示された。

以上によって、本審査委員会は本論文が医学博士の学位授与に値するものと全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	白澤	春之			
	副査	教授	山下	昭	副査	教授	吉見輝也
	副査	助教授	小出	幸夫	副査	助教授	馬場正三