

学 会

東京女子医科大学学会第308回例会

シンポジウム 免疫学の進歩—基礎と臨床—

日 時 平成8年11月21日(木) 午後4時~6時
会 場 東京女子医科大学 臨床講堂II

(司会) 微生物学免疫学 教授 内山竹彦

- | | |
|------------------------------------|----------------------|
| 1. 免疫細胞研究の生理学的アプローチ | (第二生理学) 宮崎俊一 |
| 2. 慢性関節リウマチの病態の免疫学的解析と治療への考察 | (膠原病リウマチ痛風センター) 針谷正祥 |
| 3. HBV 感染における免疫学的非応答性の解析 | (消化器内科学) 山内克巳 |
| 4. インスリン自己免疫症候群からながめた HLA 抗原の疾患感受性 | (第三内科学) 内潟安子 |
| 5. 内分泌と免疫 | (第二内科学) 今城俊浩 |
| 6. スーパー抗原の基礎と臨床 | (微生物学免疫学) 今西健一 |

1. 免疫細胞研究の生理学的アプローチ

(第二生理学) 宮崎俊一

生理学的実験の特徴の1つは、生体、組織、細胞で起こる現象のダイナミクスを、生きたままの標本で経時的に、且つ定量化してとらえることであり、多くのデータは横軸がミリ秒から数時間のオーダーの“時間”である。この現象論を基盤として、機能と機序を探究する立場である。また、生化学・分子生物学的に見出された物質の生理的条件下での機能を実証することも重要なテーマである。現在我々は、単一細胞レベルで細胞内カルシウムイオン(Ca)の濃度変化と細胞・核の形態変化を画像解析装置でとらえ、これを目標として、免疫細胞の応答や細胞間相互作用を解析している。1例として、免疫機構の1つであるナチュラルキラー(NK)細胞の攻撃による標的細胞の細胞死の過程を紹介する。我々は、特に細胞死の2つの形体、細胞膜損傷を特徴とするネクロシスと核の障害を特徴とするアポトーシスを明確に識別してとらえ、NK一標的細胞間相互作用と形態変化の時間経過を詳細に解析した。また、NK細胞の標的細胞傷害機構におけるアポトーシス誘導分子Fasの機能を実証した。

- 1) Oshimi Y, Miyazaki S: J Immunol 154: 599-609, 1995

- 2) Oshimi Y, Oshimi K, Miyazaki S: J Physiol 495: 319-329, 1996

- 3) Honda Y, Miyazaki S: Cell Calcium 19: 297-306, 1996

- 4) Oshimi Y, Oda S, Honda Y et al: J Immunol 157: in press, 1996

2. 慢性関節リウマチの病態の免疫学的解析と治療への考察

(膠原病リウマチ痛風センター)

針谷正祥・原まさ子・
深澤千賀子・柏崎禎夫

〔目的〕慢性関節リウマチ(RA)は多関節炎を主徴とし、関節滑膜を病変の主座とする慢性炎症性疾患である。RA罹患関節の滑膜組織では免疫担当細胞により種々のサイトカインが産生され、RAの病態との関連性が注目されている。今回のシンポジウムでは、炎症反応に関与するサイトカインを起炎性および抗炎症性に分類し、RAの病態形成へのサイトカインの関与と治療への応用の可能性について論じたい。

〔方法〕手術時に採取した滑膜組織から滑膜細胞を得た。滑膜組織におけるサイトカインの局在は免疫組織染色法、滑膜細胞培養上清中のサイトカインはELISA法にて検討した。滑膜細胞のサイトカイン

mRNA の発現は Northern blot 法, 転写因子活性は EMSA 法により検討した。

〔結果〕RA の滑膜細胞は IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, MCP-1 などの起炎性サイトカインを多量に産生していた。これらのサイトカイン産生量間の相関関係, IL-1 β , TNF- α による刺激あるいはそのアンチセンスによる抑制実験の結果から, 滑膜組織中では IL-1 β , TNF- α が上位の, IL-6, IL-8, MCP-1 が下位のサイトカインとしてカスケードを形成している可能性が示唆された。一方, 抗炎症性サイトカインとされる IL-4, IL-10, IL-13, IFN- γ は RA 滑膜細胞からの起炎性サイトカインの産生および滑膜細胞の転写因子活性に影響を及ぼした。

〔結論〕RA の関節滑膜炎の形成には起炎性サイトカインが深く関与している。また, 抗炎症性サイトカインによる起炎性サイトカインの発現調節は, 滑膜炎症の人為的制御を考える上で大変興味深い。

3. HBV 感染における免疫学的非応答性の解析

(消化器内科学)

山内克巳

〔目的〕B 型肝炎ウイルス感染については, 慢性肝炎発症の母体となるキャリアーにおいて HBs 抗原に対して, 免疫学的寛容状態にあることが知られており, またそのワクチン (HB ワクチン) に対しては, 健常者の 10% が反応しない (NR)。我々は, HB ワクチン NR の機構を解析し, NR 由来の T 細胞クローンの確立を試みた。

〔方法〕ワクチン接種者の末梢血リンパ球を HBs 抗原存在下で培養し, HBs 抗原に対する増殖能を検討し, 血清中 HBs 抗体値との関連を検討した。次いで, これらの細胞を用いて, T 細胞クローンを作製した。

〔結果〕有意な HBs 抗原に対する増殖能 (S.I. > 5.0) は, 3 例の高応答者 (HR) 中 2 例において認められたが, 血清抗体値 600IU 以下の 5 例はいずれも S.I. 5 以下であった。しかしながら, 抗体値の低い 2 例 (TK, KI) において, 培養時に CD8 細胞を取り除くことで, HBs 抗原に対する増殖能が認められた。次いで, この 2 例の NR のリンパ球から確立した HBs 抗原特異的な増殖能を持つ CD4 クローンでも, 異なった V β (V β 5.1, V β 20) を持つクローンが存在することが明らかとなった。

〔結論〕以上の結果より, HB ワクチン NR のある部分は CD8 陽性 T 細胞により担われている可能性があり, また NR における HBs 抗原特異的 CD4 陽性細胞はいくつかのクローンが存在することが明らかとなっ

た。

4. インスリン自己免疫症候群からながめた HLA 抗原の疾患感受性

(第三内科学)

内潟安子

インスリン自己免疫症候群 (IAS) は 1970 年に平田幸正らによって発見された疾患である。今日, 日本人の特発性低血糖症の原因疾患の第三位に位置している。IAS の特徴は, 突然に空腹時低血糖を起こすことであり, インスリン注射歴がないにもかかわらず血中に大量のヒトインスリンが存在し, その 90% 以上は高力価のインスリン自己抗体と結合していることである。また, IAS の発症には人種差があり, この 25 年間に日本では 200 例近くが報告されているが, 欧米の報告はその 10% に過ぎない。

ヒトインスリンに対して大量の自己抗体を産生することから, IAS と HLA 抗原の関連の検索が始まった。

IAS 患者のインスリン自己抗体 (IAA) の Scatchard 解析から, IAS は polyclonal IAA 産生群と monoclonal IAA 産生群に分類できる。IAS の IAA は一般には polyclonal である。全国の治療医から患者の末梢血を入手し, 血清学的 HLA 型と class II に関しては DNA タイピングも試みた。

入手できた polyclonal 産生群は日本人 50 名, 韓国人 2 名, 台湾人 1 名, そしてアメリカ白人 1 名であった。60% 近くは Cw4-B62-DR4 の class I ハプロタイプを持っていた。日本人 50 名の class II は 48 名が DR4 を持ち, 2 名が DR9 のホモ接合対であった。DR4 のうち, DRB1*0406 allele は Odd 比 56.6 と高い疾患感受性を持っていた。しかし DR4, DR9 のいずれも class II の DRB1 遺伝子の 74 番アミノ酸は glutamate であった。一方, monoclonal 産生群の DRB1 遺伝子の 74 番アミノ酸は alanine であった。IAS は特異的 HLA 抗原と疾患感受性を持つことより, 自己免疫疾患のモデルとなりうる。

5. 内分泌と免疫

(第二内科学)

今城俊浩

内分泌と免疫系は相互に作用し生体の恒常性を維持しており, その調節系に異常をきたすと種々の疾患を引き起こす。本シンポジウムでは主に, サイトカインによる視床下部ホルモンの産生・分泌の調節とその異常, 炎症疾患におけるホルモンの役割について臨床的な見地から概説したい。

Interleukin (IL)-1 や IL-6 などのサイトカインは視床下部の corticotropin-releasing factor (CRF) や NO