

## 〔シンポジウム 神経-免疫-内分泌〕

### 1. 免疫応答とサイトカイン

(微生物学免疫学)

内山竹彦

T細胞を中心とした免疫システムは抗原刺激の種類と強さの強弱に従って、さまざまな種類のサイトカインを生理的限度内あるいはそれを超えて産生する。サイトカインの生理的限度内の産生は調和のとれた免疫応答の進展となって表れる。しかし、限度を超えた、あるいは調和のないサイトカインの産生は、免疫学的異常反応となって表れる。ある場合には、免疫システムを超えて全身的異常反応が進行することが明らかになってきた。本学会では、我々の教室で進行中の細菌性スーパー抗原による免疫異常反応の誘導についての研究を例として問題提起をして、ご出席の先生方と免疫応答とサイトカインの相互作用について考えてみたい。

細菌性スーパー抗原とは、強いT細胞活性化作用をもつタンパク質であり、トキシックショック症候群、猩紅熱、エルシニア感染症（泉熱と同一疾患）らの病原性外毒素と考えられている。川崎病やインスリン依存型糖尿病、乾癬にもスーパー抗原性感染因子が関与すると考える研究者は多い。このスーパー抗原性外毒素は動物に投与すると応答性T細胞の活性化とapoptosis（強制されない自立的調節による細胞死）と致死性ショックが誘導される。我々は、スーパー抗原により活性化されたT細胞の自立的死にはサイトカインの一つであるinterleukin-2 (IL-2, T細胞増殖因子)とその受容体の調和の取れない産生と表現が関与すること、致死性ショックにはCD4<sup>+</sup>T細胞が産生するtumor necrosis factor (TNF)やinterferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )が関与すること等を見出した。スーパー抗原による細胞死には、今日解析が急速に進展しつつある細胞死の内因性因子であるFas抗原やFasリガンドの関与は少ないようである。

### 2. 免疫とサイトカイン

(膠原病リウマチ痛風センター)

原まさ子

サイトカインはリンパ球系あるいは非リンパ球系の細胞が分泌する可溶性の生理物質で細胞間相互の情報伝達分子として働き、免疫反応の誘導やリンパ球の機能発現、また造血系細胞の成熟過程に作用している。サイトカインに対する細胞の反応はそのメディエーターの発現に依存するのみでなく、細胞上のサイトカインレセプターの発現にも大きく依存している。サイ

トカインは免疫応答の調節に重要な役割を果たしており、直接あるいは間接的に免疫系が関与する疾患の病理はサイトカインの過剰産生や過少産生に深く関わっている。サイトカイン産生過剰のモデルとして種々のサイトカイン遺伝子をマウスに移入したトランスジェニックマウスが作られ、生体内での役割が検討されている。人の疾患においてもサイトカインの産生やサイトカインレセプターの発現異常が報告されている。サイトカインは外部から進入した抗原に対する免疫反応にも、自己抗原に対する免疫反応にも重要な役割を果たすため、特に自己免疫疾患の発症やその持続に関与していると考えられる。その代表として全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、強皮症におけるサイトカインの関与を報告する。

### 3. 神経疾患と免疫異常

(神経内科)

太田宏平

神経系の免疫系への関与については、ストレスなどによる神経消耗状態のときに宿主の抵抗力低下をきたし、何らかの制御（例えば自律神経や神経内分泌系を介した調節）の存在が示唆されているが、実際の臨床で問題になるものはこの逆の関係、すなわち免疫障害に起因する神経疾患が圧倒的に多い。多発性硬化症や、重症筋無力症などが代表的な免疫性神経疾患であるが、これらは自己の神経組織に対し、免疫系の寛容性の破綻の結果、神経組織障害をきたすいわゆる自己免疫疾患の範疇に入ると考えられている。例えば重症筋無力症では神経筋接合部のアセチルコリン受容体に対する自己抗体が発見され、その後、この抗アセチルコリン受容体抗体がアセチルコリン受容体の障害や、神経終末から放出されるアセチルコリンの結合阻害をし十分な神経刺激が支配筋に伝わらず、臨床的には筋力低下をきたすことが解明されている。さらに、近年、いろいろな神経疾患で自己の神経組織に対する抗体の存在が明らかになってきた。自己抗体が一次的な神経障害を惹起しうるか否かはまだ検討の段階であるが、Guillain-Barré症候群やLambert-Eaton症候群、急性小脳失調症、急性感覚性神経炎などの傍腫瘍性症候群では自己抗体の検索が精力的に行われている。これらの疾患ではこれまでに何らかの液性因子の存在が指摘され免疫学的な治療法が試行されていたが、その詳細は不明であった。この自己抗体の発見は発症機構の解明に加えて、抗体測定が補助診断や治療の指標となり、すでに臨床応用が開始されている。これまで神経疾患はどちらかというと治療は困難であると考えら