

〔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も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治療は困難であると考えら

れがちであったが、その免疫学的発症機構の解明はこれらの神経疾患の治療法の進展をもたらしつつある。

#### 4. 神経ペプチドと免疫

(内分泌疾患総合医療センター内科)

芝崎 保・今城俊浩・鈴木真理・  
近田直子・原田章子・織田敏彦・  
中島貴志子・出村 博

生体がストレスに暴露されると種々の変化が生じる。CRF (ACTH 放出因子, corticotropin-releasing factor) はストレス下で下垂体よりの ACTH の分泌を刺激する主要な視床下部ホルモンであるが、内分泌系のみならず、自律神経系、情動、行動等におけるストレス反応の出現機序においても重要な役割を担っていることが明らかにされている。さらに、ストレスによる免疫細胞の機能低下機序への脳内の同ペプチドの関与も最近明らかにされている。AVP (vasopressin) もストレスで分泌され、CRF の ACTH 分泌作用を増強することが知られている。そこで、我々はラットを用いて AVP の免疫細胞への影響の有無について検討した。

あらかじめ側脳室内にカニューレを留置した体重 200g の Wistar 系雄ラットを用いた。AVP を脳室内投与 90 分後に断頭し脾臓を取り出し、concanavalinA (ConA) に対する増殖反応あるいは NK 細胞活性を検討した結果、AVP の脳室内投与は生理食塩水を投与した対照ラットに比較し、有意に ConA に対する T 細胞の増殖反応と NK 細胞活性を抑制した。この AVP の作用は AVP 受容体拮抗物質の脳室内前投与により阻止された。60 分間のフットショックストレスは ConA に対する T 細胞の増殖反応と NK 細胞活性を抑制し、この反応は AVP 受容体拮抗物質の脳室内前投与により減弱した。

以上の結果より、AVP も CRF と同様に中枢神経系においてストレスによる免疫細胞の機能低下機序に関与していると推測される。

#### 〔教育講演〕

#### 我が国の二国間・多国間医療協力の現状と課題

(国際環境・熱帯医学) 小早川隆敏

我が国の官ベースによる二国間技術協力は、国際協力事業団 (JICA) が一元的に実施の責任を負っており、社会開発、農業開発、林業水産開発、鉱工業開発、医療協力を協力分野とし、その実施形態としては「研修員の受入れ」「専門家の派遣」「機材の供与」を単独、或いは組合わせて行っている。なお、いずれの協力分野においても三者の組合せで行う、いわゆる「プロジェクト方式技術協力」が事業の主体となっている。

医療協力の分野としては、「臨床協力」「医学研究・検査協力」「保健医療関連人材養成協力」「感染症防遏等公衆衛生協力」「ワクチン等生物製剤製造・形質管理協力」「人口家族計画協力」等があり、概ね半数のプロジェクトは無償資金協力により施設の建設、大型機材の供与を受けている。また原則として、5 年間をその協力期間とするが延長される場合もある。

一方多国間協力としては資金的には WHO 等国际機関への出資・拠出が行われ、それに対し邦人職員、コンサルタントも活動している。現在の重点分野としては、ポリオ根絶、エイズ、等感染症対策が主流となっている。

昨今の国際的趨勢であり、我が国の医療協力の事業にも同様の傾向がみられるのは、臨床協力、なかんずく、無償援助で、大規模な先端的医療施設、機材を供与し、それに対し技術協力をを行う方式は却って、対象国の貧富の差の拡大を助長するとして減じており、逆に基本的人間ニーズ (BHN: ベイシック ヒューマン ニーズ) に基づく人材養成、感染症対策、母子保健対策等をプライマリーヘルスケアの枠組みの中で行う協力が増加している。

今後の我が国の国際協力における課題としては、熱帯感染症および PHC (プライマリーヘルスケア) 等を中心とする国際保健専門家の育成、更にこれらの専門性を有する医師を中心とする専門家の海外長期派遣を可能にする意識・体制の涵養が望まれる。