下垂体・副腎摘出ラットの免疫能の変化

近 田 研・四 方 治・大 塚 亨
中 嶋 博 久・篠 崎 隆・磯 野 倫 夫
前 野 仁 史・斎 藤 征 夫・沢 木 椿 二

Jpn. J. Clin. Immun., 8 (6) : 389~392, 1985.

Change of immunological function in hypophysectomized rats and adrenalectomized rats

Kiwami Chikada, Osamu Shikata, Toru Otsuka,
Hirohisa Nakajima, Takashi Shinozaki, Michio Isono,
Hitoshi Maeno, Yukio Saito and Shunzi Sawaki

The 1st Department of Internal Medicine, Aichi Medical University

【Summary】

The primary role of the thymus in immunological function is unanimously recognized. It is also proposed that hypothalamus, hypophysis and adrenal system may be acting as a factor to control immunological activity, but the detail mechanism of this system remains unclear.

We have reported that serum immunoglobulin levels in hypophysectomized rats and adrenalectomized rats have elevated.

We analysed surface cell markers (W 3/13, W 3/25 and ox 8) of lymphoid tissue cells (thymus, spleen and peripheral blood lymphocytes) in rats either hypophysectomized or adrenalectomized using by FACS 440. Ox 8⁺ peripheral blood lymphocytes decreased and W 3/25⁺/ox 8⁺ ratio of spleen lymphocytes and peripheral blood lymphocytes elevated in hypophysectomized and adrenalectomized rats.

These results suggest that hypophysis and adrenal axis have the potential to regulate immunological system.

Key words: hypophysis,
adrenal,
surface cell markers,
T lymphocyte subset

【概 要】

免疫機能における胸腺の中核的な役割はよく認識されている。視床下部・下垂体・副腎系も免疫反応をコントロールする1因子と考えられているが、その詳細は不明である。著者らは以前、下垂体摘出・副腎摘出ラットにおいて、

血清免疫グロブリン量の増加することを報告した。今回、下垂体摘出・副腎摘出ラットのリンパ系細胞（胸腺・脾臓・末梢リンパ球）の表面マーカー（W 3/13・W 3/25・ox 8）を、FACS 440 を用いて解析した。下垂体摘出・副腎摘出ラットの末梢リンパ球・ox 8⁺ 細胞の減少と、脾細胞・末梢リンパ球の W 3/25⁺/ox 8⁺ 比の上昇を認めた。これらの結果より、下垂体・副腎は免疫機構の調節に関与していると思われる。

I. 緒 言

Baroni¹⁾, Pierpaoli²⁾ らが下垂体前葉の欠損している Snell pituitary dwarf mouse における胸腺の萎縮を報告して以来、下垂体は副腎とともに免疫との関係においても研究されている。著者らも以前より下垂体・副腎系の免疫への影響に注目し、下垂体摘出・副腎摘出ラットで免疫グロブリン量が増加することなどを報告した³⁾。今回、下垂体・副腎が免疫グロブリン量をはじめ免疫系にいかなる影響を与えているかを明らかにするために、下垂体摘出・副腎摘出ラットの胸腺・脾臓・末梢リンパ球の表面マーカー（W 3/13・W 3/25・ox 8^{4,5)}）を FACS 440 を用いて解析し、興味ある結果を得たので報告する。

II. 実験材料および方法

(1) Sp. Dawly rat (♀) を用い、生後 3 週齢にて下垂体摘出 (10 匹)・副腎摘出 (10 匹) を行い、摘出後 21 日から 28 日の間に実験を行った。なお control として無処置・同週齢のものを用いた。

(2) リンパ系細胞浮遊液：胸腺は細切後メッシュ通過させ使用。脾臓は細切・メッシュ通過後、比重分離にてリンパ球層をとりだした。末梢リンパ球（以下 PBL と

略す）は比重分離法でとりだした。各細胞浮遊液は 2 回洗浄後 5×10^6 個/ml (in RPMI-1640 addition 1% FBS) に調整。

(3) 単クローン抗体：Sera-lab. Ltd の W3/13 (T-cell・thymocyte)・W 3/25(helper T-cell)・ox 8 (non-helper T-cell) を 20 μ l/ml に希釈し用いた^{4,5)}。

(4) FITC 標識抗マウス IgG [ヤギ, F (ab')₂] 血清 (Cappel) を 200 μ l/ml に希釈し用いた。

(5) 各種表面マーカーの検索は、(2) の細胞浮遊液 500 μ l に (3) の抗体 50 μ l を加え 4°C 1 時間反応させ、2 回洗浄後 (4) の FITC 100 μ l を加え再び 4°C 1 時間反応。2 回洗浄後 FACS 440 にて測定した。

III. 結 果

Fig. 1 は下垂体摘出（以下 H.E. と略す）・副腎摘出（以下 A.E. と略す）ラットと control の W 3/13・W 3/25 の陽性率である。T-cell と thymocyte のマーカーである W 3/13 陽性率は、control の脾細胞平均 49.8%・PBL 平均 72.1% に対し A.E. ラットはそれぞれ平均 42.8%・平均 63.0% と低値を示した。helper T-cell のマーカーである W 3/25 陽性率は、両者とも大きな変化を認めなかった。

Fig. 1 Surface cell markers (W3/13, W3/25) of lymphoid tissue cells (thymus, spleen and peripheral lymphocytes) in hypophysectomized (H.E.) rats and adrenalectomized (A.E.) rats

Fig. 2 Surface cell markers (OX 8) and W3/25+/OX 8+ ratio of lymphoid tissue cells (thymus, spleen and peripheral lymphocytes) in hypophysectomized (H.E.) rats and adrenalectomized (A.E.) rats

Fig. 2 は non-helper T-cell のマーカーで suppressor 活性をもつといわれている ox 8 陽性率と W 3/25+/ox 8+ ratio である。ox 8 陽性率は胸腺で control 平均 90.9% に対し H.E. ラット平均 83.7%・A.E. ラット平均 84.9% と両者とも低値を示し、PBL でも control 平均 38.3% に対し H.E. ラット平均 25.8%・A.E. ラット平均 25.4% と両者とも著明な低値を示した。W 3/25+/ox 8+ ratio は、脾細胞において control 平均 1.24 に対し H.E. ラット平均 1.72・A.E. ラット平均 1.69 と両者とも上昇し、PBL の ratio も control 平均 1.57 に対し、H.E. ラット平均 2.11・A.E. ラット平均 2.26 と両者で上昇を示した。W 3/25 陽性細胞は helper 活性を、ox 8 陽性細胞は non-helper 活性 (suppressor 活性を含む) をもつため、H.E. ラット・A.E. ラットとも相対的に suppressor 活性が低下していることが示唆された。

IV. 考 案

下垂体と免疫との関係は、Baroni¹¹⁾・Pierpaoli¹²⁾ らの Snell pituitary dwarf mouse での免疫能の低下の報告以来注目されている。Pierpaoli⁶⁾ らは、ヌードマウスにおける胸腺移植実験での免疫反応の回復には、下垂体が正常に営まれていることが必要と報告している。また、Cosma¹³⁾ らは、皮膚移植の拒絶反応の促進に GH と ACTH が関与していると報告している。このように、下垂体ホルモン、とくに GH・ACTH の免疫への影響は数多く報告されている⁸⁻¹⁰⁾。

著者らは、下垂体摘出・副腎摘出ラットでの血清免疫

グロブリン量 (IgG・IgM) の増加することを以前報告した。この機序を解明するため、今回リンパ系細胞の表面マーカーを検索したところ、下垂体摘出ラット・副腎摘出ラットとも T cell の suppressor 活性の低下を示唆する所見を得た。副腎摘出ラットにおいて、下垂体摘出ラットと同様の変化を認めたことは、GH・ACTH の影響というよりは、コルチコイド系の影響がこれらの変化を起こしていると考えられる。Morel¹⁴⁾ は、下垂体摘出・副腎摘出ラットでの胸腺細胞の分泌活性において、下垂体摘出での活性の低下は GH と ACTH 両者の投与で回復し、副腎摘出ラットに ACTH を投与すると活性が大きく低下することを報告している。つまり、ACTH の刺激効果は、副腎皮質からのコルチコイドの分泌亢進によることを示唆したものである。著者らの実験でも、これを示唆するデータが得られた。

下垂体が胸腺の免疫学的機能を促進するのは、主として GH であると考えられているが、ACTH-コルチコイド系の影響も重要な役割をはたしていると思われる。しかし、著者らの実験では、コントロールに sham-operated rat を用いていないため、全身状態の悪化など二次的変化の影響は否定できない。さらに詳細な検索が必要である。

V. 結 語

(1) 下垂体摘出・副腎摘出ラットのリンパ系細胞の各種表面マーカーを検索し、両者の末梢リンパ球で suppressor T cell 活性を有する ox 8 陽性細胞の低下を認

めた.

- (2) Helper T cell 活性を有する W 3/25 陽性細胞と ox 8 陽性細胞との比, W 3/25⁺/ox 8⁺ ratio も両者の脾細胞・末梢リンパ球で上昇を示した.

文 献

- 1) Baroni, C. : Mouse thymus in hereditary pituitary dwarfism. *Acta. anat.*, 68 : 361~373, 1967.
- 2) Pierpaoli, W., Sorkin, E. : Relationship between thymus and hypophysis. *Nature.*, 215 : 834~837, 1967.
- 3) 斎藤征夫・近田 研・他 7 名 : 下垂体・副腎の免疫に与える影響. *日臨免会誌*, 5 : 200~203, 1982.
- 4) Brideau, R.J., Carter, P.B. et al. : Two subsets of rat T lymphocytes defined with monoclonal antibodies. *Eur. J. Immunol.*, 10 : 609~615, 1980.
- 5) Williamus, A.F., Galfrè, G. et al. : Analysis of cell surfaces by xenogenic myeloma-hybrid antibodies : Differentiation antigen of rat lymphocytes. *Cell.*, 12 : 663~673, 1977.
- 6) Pierpaoli, W., Kopp, H.G. et al. : Interdependence of thymic and neuroendocrine functions in ontogeny. *Clin. Exptl. Immunol.*, 24 : 501~506, 1976.
- 7) Cosma, J., Leonhardt, H. et al. : Influence of the thymus-corticotropin-growth hormone interaction on the rejection of skin allografts in the rat. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 249 : 387~401, 1975.
- 8) Berczi, I., Nagy, E. et al. : Regulation of humoral immunity in rats by pituitary hormones. *Acta. Endocrinol.*, 98 : 506~513, 1981.
- 9) Guseinov, S.G., Aliev, M.G. et al. : Effects of corticotropin on the thymus and the hypothalamo-pituitary-adrenal system. *Neurosci. Behav. Physiol.*, 13 : 135~138, 1983.
- 10) Baroni, C.D., Fabris, N. et al. : Effects of hormones on development and function of lymphoid tissues. *Immunology.*, 17 : 303~314, 1969.
- 11) Morel, G., Deschaux, P. et al. : Caryometric study of thymic reticular cells in the rat. *Experientia.*, 33 : 544~545, 1977.