合成アジュバントによるリンパ節・脾肉芽腫性炎形成における胸腺の役割

小橋 修・小沢 敦*, 小谷尚三**

medical topics

Role of thymus for MDP-induced granuloma formation in lymph nodes and spleen

Osamu Kohashi・Atsushi Ozawa*, Shozo Kotani**

慢性肉芽腫性炎の発症機序に関して、免疫アレルギー反応、特に遅延型過敏反応 (DTH) が重要な役割を果たしていることが知られている。この主張は、蛋白抗原をアジュバントに混ぜ動物に免疫し、その蛋白抗原に対して DTH が成立しているときにのみ肉芽腫性炎ができたという事実にもとづいている。ここに使われたアジュバントの最小有効構造は、N-アセチルムラミルジペプチド (MDP) である。MDP を w/o エマルジョンの型でラット足うら皮下に 1 回注射することにより、典型的な肉芽腫性炎が所属リンパ節をはじめ、脾、肝にできる。この MDP には抗原性がなく、MDP に対する DTH も認められない。さらに興味あることは、先天的胸腺欠損ヌードラットにおいても上記の慢性肉芽腫ができることである。この抗原性のない合成アジュバント MDP による肉芽腫性炎形成における胸腺の役割について、ヌードラットおよびそのヘテロラットでの成績を述べる。

方 法

動物は、実中研由来の rnu/rnu, rnu/+ ラット雌雄 6～8 週齢を用いた。動物はすべてビニルアイソレータの中で SPF 環境下に飼育した。MDP は第一製薬より供与を受けた。MDP 所定量を PBS に溶かし、同量の Difco 不完全アジュバントとともに w/o エマルジョンを作製し、その 0.05 ml (100 μ g) をラット左下肢足うら皮下に注射した。注射後 1～4 週目に各 3 匹ずつエーテル麻酔下に殺し諸臓器を採取し、ホルマリン固定後、HE 染色を行い、病理学的検討をした。対照として MDP を含まない不完全アジュバント (w/o) のみを注射し、同様の組織学的検討をした。

成 績

MDP 注射群で、100% に rnu/+ ラットはアジュバント関節炎を発症したが、先天的胸腺欠損ヌードラットおよび対照群は発症しなかった。関節炎は、注射後 10 日前後より四肢関節周囲の発赤腫脹を認め急速に増悪し、観察期間中はほぼ同程度の関節炎がつづき、徐々に急性炎症は消退し、あとに慢性の骨関節周囲の腫脹を残した。

組織学的にも、臨床経過とはほぼ平行した変化が認められ、初期の急性浸出性炎が滑液膜、骨軟骨部、腱鞘周囲に認められ徐々に急性炎症が消え、慢性肉芽腫性炎へと移行した。さて、所属リンパ節の反応は、注射後 2 週目をピークに典型的な類上皮細胞肉芽腫が rnu/+、rnu/

図 1

図 2

rnu ラットとともに認められた (図 1)。ただ両群の差は、rnu/+ ラットでは大きな epithelioid granuloma の中心部に大きな necrosis ができ、そこに多数の多形核白血球 (PMN) の浸潤がみられたことである。新生児期胸腺 (rnu/+) を rnu/rnu ラットの腎被膜直下に移植した場合には、ちょうど中間の epithelioid granuloma が認められた。肉芽腫内には巨核細胞の浸潤がともに認められた。対照群の不完全アジュバント注射群では油滴のみで肉芽腫形成はなく、肉芽腫形成には MDP 分子が重要であることが示唆された。肝には小さい focal granuloma が形成され、rnu/+ に強く、rnu/rnu ではより小さく、かつまれに観察された。脾には rnu/+, rnu/rnu ともに capsulitis が認められ、図 2 のように典型的な肉芽腫を形成していた。

結 語 上記の granuloma 形成には胸腺の関与なしにできること、MDP のアジュバント活性が重要で抗原性の関与は無視できることが示された。

* Department of Microbiology, Tokai University School of Medicine 東海大学医学部微生物学教室

** Department of Microbiology, Osaka University Dental School 大阪大学歯学部細菌学教室