慢性肝炎におけるADCC機構の作用

銭谷幹男・加藤由美子・高橋 弘・出浦正倫・
清水能一・相沢良夫・秋庭真理子・飛鳥田一朗・
亀田治男*

medical topics

*Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)
in chronic liver diseases*

Mikio Zeniya・Yumiko Kato・Hiroshi Takahashi・Masa-
michi Deura・Yoshikazu Shimizu・Yoshio Aizawa・
Mariko Akiba・Ichiro Asukata・Haruo Kameda*

慢性肝炎患 (Chronic liver disease, CLD), ことに慢性活動性肝炎 (Chronic active hepatitis, CAH) における持続的肝細胞障害の発生機構の一つとして, 重視されている ADCC 機構について, 主に Meyer らの live specific lipoprotein (LSP) に対する免疫応答性の点より検討を加えた.

対象と方法

当科にて臨床病理学的に診断の確定した CLD 66例, うち Chronic persistent hepatitis (CPH) 6例, CAH 35例, cirrhosis of liver (LC) 10例の末梢血を対象とし, 正常対照として健常人35例を用いた.

リンパ球培養は, 微量全血培養法により, リンパ球芽球化反応は ^3H -thymidine の取り込み率で, MIF 活性はモルモット腹腔浸出細胞を用いる毛細管法により検討した. 血清の細胞障害活性は標的細胞として単離ラット肝細胞を用い, これに Eagle MEM で10倍希釈した非動化被検血清を添加, 効果細胞として健常人単球除去, 末梢リンパ球およびその亜分画 (T-enriched または T-depleted の各分画) を用い, E/T 比 20:1 で Takasugi らの microcytotoxicity assay 法により検討した. LSP の調整は Wister 系雄性ラット肝ホモジネートの 105,000 G 遠心上清より McFarlane らの方法に準じて行った. また K-cell population の測定は, ヒツジ赤血球を標的細胞とするブラック法によった.

結 果

CAH 35例中15例 42.9% で LSP 添加によるリンパ球芽球化反応が陽性を示し, 芽球化反応陽性例中13例の培養上清が MIF 活性を有していた. CPH, LC では, 芽球化反応は認められなかった. また, これらは HBs-Ag の有無で差異を認めなかった. CAH 血清の添加により平均 51.3% の単離肝細胞に対する細胞障害性が認められ, 健常対照での 18.9% に比し, 有意 ($p < 0.01$) に高値であった. CPH では 38.3%, LC では 36.4% の障害率であった. また, この細胞障害は効果細胞を non T 細胞分画としたときに強く認められ, 血清を精製 LSP で吸収することにより減弱した. なお, 血清のかわりに抗 LSP 家兎血清 IgG を添加した際の細胞障害率は 52.1% であった. 末梢血中 K-cell population の検討では, 健常対照での 6.61% に対し, CPH 5.8%, CAH 5.1%, LC 3.8% と CLD 群で低下が認められた. 血清中の細胞障害活性と K-cell population を同時に測定しえ

た CAH 15例では, 血清中細胞障害活性は強く, 末梢血中 K-cell population は低下していた. 一方, CLD において低下している K-cell population は, 被検リンパ球を trypsin で処理することにより正常化し, 同時に EA ロゼット形成細胞の比率も増加した. また健常人単球除去リンパ球を CLD 患者非動化血清で処理すると K-cell population の低下が認められた. 血清の Sephadex G 200 による分画でこの K-cell population の低下は, 第1および第3分画に含まれる因子により惹起されることが示された. 一方, MIF が陽性を示した CAH のリンパ球培養上清の Sephadex G 15 によるゲル濾過での第4分画は, その添加により健常人末梢単球除去リンパ球中の K-cell population を増加させた.

考 案

CLD, 特に CAH 患者血清中には non T リンパ球を介して単離ラット肝細胞障害を惹起する因子が認められた. この細胞障害因子による細胞障害活性は, 血清のかわりに抗 LSP 家兎血清 IgG を用いた場合と同程度で, 健常対照に比し有意に高値であった. また, その活性は精製 LSP で吸収可能であることより, 抗 LSP 抗体を含むものと考えられた. すなわち, CAH における免疫学的肝細胞障害発現機序の一つとして LSP を介する ADCC 系の発動のあることが示された. さらに CAH においては, LSP 添加により, リンパ球の芽球化反応が陽性となり, また, MIF の産生も認められる事実と合わせて, LSP に対する免疫応答が CAH の発症・進展において重要な働きになっていると考えられた. 一方, ADCC の効果細胞である K-cell については, CLD では末梢血中 K-cell population は一般に低値を示しており, 血清中に ADCC に活性を有している CAH 例においても低下していた. proteolytic enzyme である trypsin により, この低下している K-cell population はほぼ正常化し, 同時に EA ロゼット形成細胞の増加も認められたことより, CAH での末梢血中 K-cell population 低下の原因の一つとして, 血清中の蛋白体による K-cell の Fc レセプターの block があることが示された. さらに Sephadex G 200 によるゲル濾過により, この K-cell population の低下活性は二つの分画, 大分子量および小分子量式に認められることが明らかとなった. 一方, MIF 陽性の LSP 添加 CAH 末梢リンパ球培養上清の Sephadex G 15 による第4分画には, K-cell population を増加させる因子の存在が示され, CAH における ADCC の発現は, 効果細胞である K-cell を介して, これらの因子により制御を受ける可能性が示された.

結 語

CLD ことに CAH においては, LSP に対する免疫応答が成立しており, また免疫学的細胞障害機構として LSP を介する ADCC が重要であることが示された. 一方, この ADCC の発現は, 効果細胞である K-cell を介して制御を受けることが明らかとなった. 今後, これら ADCC を制御する因子について, その性状, 作用機構をさらに明らかにすることが CAH における細胞障害機構解明にあたり重要である.

* The First department of Internal medicine Jikei University, School of Medicine, Tokyo 東京慈恵会医科大学第一内科学教室