免疫細胞学的メカニズムによる 抗炎症作用

森川 茂*

medical topics

Anti-inflammatory effect of anti-macrophage agent
Shigeru Morikawa

今日の抗炎症療法は、急性炎症を対象とした薬理学的メカニズムに基づくものが、その主流をなしている。一方、免疫学的機軸が働いて慢性転帰をとったものや、慢性感染症に起因する炎症は、抗炎症剤に対して抵抗性を示すものであることもよく知られている。こうした慢性炎症に対しては、ステロイド剤以外に、免疫抑制剤として細胞毒性を有する、サイクロフォスファミド、アゾチオプリンといった抗癌剤として開発された薬剤が導入され、それぞれに症状抑制効果が認められているが、一連の免疫抑制剤の抗炎症効果は実験的には初期の感作成立時期には認められるが、一度成立した免疫性炎症には、抑制効果が弱く、その細胞毒性の標的は抗原刺激により分化・増殖するリンパ球であるとされている。しかし、感染症に起因する免疫現象に基づく炎症は個体の防衛機構上必要なものであり、過不足なき免疫性炎症反応こそが求められるものであり、一概に免疫機能を抑制し、感作成立を規制することは危険性を伴うものであろう。

最近の免疫学では、T・B細胞とともに、免疫応答調節機能や抗原提示機能も含めて、マクロファージの役割がクローズアップされている。感染局所での炎症性病変形成による宿主抵抗性、遅延型アレルギー反応に代表される慢性感染症での局所炎症形成、さらには腫瘍免疫での殺腫瘍細胞効果などの実際の担い手として生体にとって重要な細胞である。さて、マクロファージは、骨髓で産生され、末梢循環に放出され、現場の炎症局所には種々の化学的メディエータの刺激により、遊走、集積する。このマクロファージの遊走・集積を調節することにより、局所での炎症の大きさの調節が可能であれば、抗炎症療法としての一つのジャンルが拓ける可能性もある。

筆者らは、マウスでの遅延型アレルギー(DH)反応の免疫細胞学的研究を進めているうちに、前述の可能性について一つの経験をした。御存知のように、DH反応の効果発現は感作Tリンパ球が再び抗原を遭遇し、活性化され、リンフォカインを放出し、これに感受性を有するマクロファージが局所に集積し、抗原刺激後24~48時間をピークとする、炎症像を呈する。この炎症反応が鉄蛋

図 1

白フェリチン ferritin を、あらかじめ腹腔内投与することにより、効率よく抑制されることを見いだした。図1Aは、マウスのヒツジ赤血球に対する感作4日目の足蹠の遅延型炎症の病理組織像である。抗原の皮内注射24時間後に、局所に単核球浸潤を中心とした典型的なDHの病変がみられる。図1Bは、同様に感作されたマウスに惹起注射前に1mgのferritinを腹腔内投与したものであるが、肉眼的な足腫脹の消退とともに、局所では抗原であるヒツジ赤血球のデポーと少数のリンパ球、単核球の出現をみるにすぎない。このferritinの抑制作用の特徴は、マクロファージ自体の貪食作用は抑制しないこと、T・Bリンパ球自体の機能を抑制しないことである。また、好中球が浸潤細胞の主体である即時型アレルギーに基づく足蹠腫脹を抑制しないことである。こうしたferritinにみられるような特異的な抗マクロファージ剤の開発により、免疫抑制剤による抗炎症療法の可能性があるのではなかろうか。

* Department of Pathology, Shimane Medical University 島根医科大学病理学教室