NZB マウスの諸臓器に対するメチル B₁₂ の作用

池田友久・吉松賢太郎・磯村純一・杉山博美・滝本義一*、安倍千之・塩川優一**

Effect of methyl-B₁₂ on various organs in NZB mice
 Tomohisa Ikeda・Kentaro Yoshimatsu・Jun-ichi Isomura・
 Harumi Sugiyama・Giichi Takimoto*, Chiyuki Abe・
 Yuichi Shiokawa**

メチル B₁₂ は免疫調整作用を有し、サプレッサーT細胞もしくはヘルパーT細胞を増強し^{1,2)}、ラットの関節炎の抑制³⁾ならびに NZB/WF₁ マウスの蛋白尿の出現の抑制作用を示す¹⁾。また、メチル B₁₂ は自己免疫性溶血性貧血の自然発症モデルである NZB マウスのクームス陽性率、ヘマトクリット値、リンパ節腫脹、胸腺萎縮、脾臓肥大ならびに蛋白尿の出現などの免疫病理学的異常を改善することが認められている⁴⁾。

今回、さらに NZB マウスの各種臓器に対するメチル B₁₂ の作用について検討した結果、いくつかの臓器異常の改善作用が認められたので報告する。

材料と方法

① 雄性 NZB マウスおよび非自己免疫マウスとして雄性 DBA/Z マウスをそれぞれ1群7~10匹として用いた。

② メチル B₁₂ は 0.3 mg/kg/day もしくは 3.0 mg/kg/day になるように蒸留水にて調整したものを 0.1 ml/10 g あて生後2カ月目より連日週5回計10カ月間経口投与した。対照群は同様に蒸留水のみを投与した。

③ 病理組織学的検索は生後12カ月目にすべてのマウスを屠殺して各種臓器、すなわち腎臓、心臓、腋下リンパ節、脾臓、肺臓、唾液腺、睪丸、精嚢などを摘出し、これらの諸臓器の湿重量を測定したのち、ただちに中性ホルマリンに固定し型のごとくヘマトキリン・エオジン染色もしくは PAS 染色し病理組織標本を作成し顕微鏡観察を行った。

病理組織学的評価は、変化の認められなかったものを0、軽度の変化を認めたものを+1、中等度に変化を認めたものを+2、著しい変化を示したものを+3 とした。

④ 消化器性潰瘍の観察は生後12カ月目に屠殺したマ

図1 methyl-B₁₂ 投与された NZB マウスの腎臓の病理組織所見

ウスの胃内容物を除去しポリプ形成ならびにブランク形成を肉眼的および顕微鏡下で観察して胃潰瘍、十二指腸潰瘍の発生の有無を判定した。

成績と考察

① NZB マウスの各種臓器の病理組織学的検索を行った結果、メチル B₁₂ 投与により改善作用の認められた臓器は、以下のとおりである。図中の縦軸は病理組織学的評価による grade を示した。

腎臓：上皮性細胞の増殖を主とした増殖性糸球体腎炎、糸球体における PAS 陽性物質の沈着、ボーマン嚢上皮の円柱状化、基底膜の肥厚、弓状動脈の内膜肥厚および細胞浸潤が対照群に認められた。一方、これらの病理組織学的変化は、メチル B₁₂ 投与された NZB マウスにおいては抑制傾向が認められた（図1）。

脾臓：白脾髄、髄外造血、細胞浸潤などの変化が対照群に認められた。一方、メチル B₁₂ 投与群では、細胞浸

* Tsukuba Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.
 エーザイ(株)筑波研究所

** Department of Medicine, Juntendo University,
 School of Medicine 順天堂大学医学部内科学
 教室

図2 methyl-B₁₂ 投与された NZB マウスの胸腺およびリンパ節の病理組織所見

図3 effect of methyl-B₁₂ on seminal vesicles in NZB mice

潤の抑制傾向もしくは白脾髄の変化の抑制傾向が認められた。

肝臓：対照群には髄外造血，軽度の細胞浸潤および壊死などの変化が観察された。メチル B₁₂ 投与された NZB マウスではこれらの諸変化の抑制傾向が認められた。

胸腺：対照群において観察された胸腺萎縮がメチル B₁₂ 投与 NZB マウスにおいて改善された（図2）。

リンパ節：対照群において大食細胞の浸潤が観察された。一方，メチル B₁₂ 投与された NZB マウスにおいて改善作用が認められた（図2）。

睪丸：精細管上皮の変性，血管壁フィブリノイドの変性が対照群に観察された。メチル B₁₂ 投与された NZB マウスでは精細管上皮の変性が抑制される傾向にあっ

表1 effect of methyl-B₁₂ on seminal vesicles in NZB mice

Exp. group	gastric ulcer	duodenal ulcer
methyl-B ₁₂ 0 mg/kg	100%	50%
methyl-B ₁₂ 0.3 mg/kg	50%	12.5%
methyl-B ₁₂ 3.0 mg/kg	17%	17.0%

た。また，睪丸重量に対しては特に変化は認められなかった。

精囊：病理組織学的に特徴ある変化は特に観察されなかったが，図3に示したように NZB マウスには精囊肥大が観察された。一方，メチル B₁₂ 投与された NZB マウスには，この精囊肥大が正常レベルまで改善されていることが認められた。

② NZB マウスには消化器性潰瘍が自然発症することが知られている⁵⁾。今回，われわれが用いた NZB マウスにおいても，肉眼的ならびに顕微鏡によるポリープ形成，ブランク形成などの観察から胃潰瘍および十二指腸潰瘍の発症が認められた。そして，これらの消化器性潰瘍がメチル B₁₂ 投与により改善されることが明らかにされた（表1）。

以上，メチル B₁₂ は NZB マウスの諸臓器変化に対して改善作用が示された。現在，さらに経時的に追跡した各種免疫病理学パラメーターと病理組織学的検索成績との相関についてより詳細にメチル B₁₂ の作用を解析中である。また，メチル B₁₂ には NZB マウスの精囊肥大の抑制作用など生殖系臓器への作用ならびに消化器性潰瘍の抑制作用が今回新たに見いだされた。これらの抑制作用のメカニズムの解明も，今後さらに検討したい。

文 献

- 1) Takimoto, G., et al.: Int. J. Tissue Reac. 5(2): 95-101, 1982.
- 2) Sakane, T., et al.: J. Clin. Immunol. 2(2): 101-109, 1980.
- 3) 加藤義則・他：炎症 1: 729, 1981.
- 4) 池田友久・他：炎症 3: 327-328, 1983.
- 5) Hawie, J.B., et al.: Adv. Immunol. 9: 215-266, 1968.