慢性炎症, ことに肉芽腫炎症におけるマクロファージの役割

吉田 彪*, 小林和夫**

Role of macrophages in granulomatous inflammation
Takeshi Yoshida*, Kazuo Kobayashi**

肉芽腫炎症を大別すると過敏性肉芽腫と異物性肉芽腫(化学物質性肉芽腫)の2種に分けることができる。

過敏性肉芽腫の動物実験モデルとして、抗原を付着したアガロース粒子を免疫動物の静脈内または気管支内に注入することによって惹起される肺肉芽腫を用い、われわれは細胞性免疫のメディエーターであるリンホカインがこの型の肉芽腫炎症の惹起に重要な役割を果たすことを示してきた^{1,2)}。さらに最近、モノカインである IL 1 がきわめて密接な関係をもって現れてくることもわかってきた³⁾。これらの点を中心にして肉芽腫におけるマクロファージの役割について考察してみたい。

肉芽腫炎症の病変中にみられるリンホカインの活性

モルモットやマウスでは、抗原付着アガロース粒子を数千から数万個注入してやると、早ければ24時間(ことにマウスでは)で慢性炎症が開始され、数日から1週間以内には粒子周囲の肉芽腫形成は著明になる。マウスとモルモットでは、その後の経過が若干違う。マウスの場合には3日目以降の反応の減弱と局在化が著明であるのに、モルモットでは初期より局在化した反応がしだいに強化して1週間以内にピークに達してから、かなり長期間(数カ月間)プラトーの状態を保っている。

このような肺肉芽腫病変中のリンホカイン活性を検索してみると、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)、マクロファージ趨化性因子(MCF)、さらにマクロファージ融合因子(MFF)、などマクロファージをターゲットとするような各種のリンホカインが肉芽腫形成の時期に一致して認めることができる。興味深いことは、肉芽腫がピークに達する時期にはこれら活性はやや減弱に向かい、以降は認められなくなる点である。マクロファージに影響を与えるリンホカインだけでなく、線維芽球など他の炎症細胞に働くリンホカインも認められることがある。このような事実は、肉芽腫惹起の初期にリンホカインが重要な役割を果たしていることを示唆している。

リンホカイン阻止物質の肉芽腫形成に対する影響

リンホカインが過敏性肉芽腫形成に重要な働きをしているとすれば、生体外でリンホカイン活性を抑制するような物質は肉芽腫を抑制する働きを生体内で起こしうるはずである。MIF や MCF を抑制することが知られているフコース(果糖)を大量に静脈内および腹腔内に注入すると肉芽腫の形成が遅れ、またその大きさも有意に減少した。さらに、抗リンホカイン血清(*in vitro* で MIF や MCF 活性を中和する)を静脈内に注入したところ、これも同様に肉芽腫の形成を抑制した。このようなデータは、リンホカイン、ことにマクロファージを標的とするようなリンホカインが肉芽腫形成に重要なメディエーターとして働いていることを支持する。

リンホカイン付着アガロース粒子による肉芽腫の惹起

マクロファージをターゲットとするリンホカインが肉芽腫惹起に重要である点を直接示す目的で *in vitro* で生成したリンホカインをアガロース粒子に付着して、正常モルモットに注入した。対照群正常モルモットには、リンホカイン対照培養上清のセファデックスカラム分画を付着させた粒子を注入した。

対照群には、肺内の炎症反応はきわめて弱く、1週間目のおいても粒子の周囲に数層の細胞集積をみるにとどまった。一方、リンホカイン分画を付着した粒子を投与した群では、2~3日後には強い肉芽腫炎症反応を呈して数週間後も対照群に比し有意に強い炎症状態を呈していた。

このように、過敏症型肉芽腫からの抽出液中に各種の(ことにマクロファージに関する)リンホカインが証明されること、*in vitro* でリンホカインを抑制する物質を肉芽腫惹起注射の前後に投与すると肉芽腫反応が減弱すること、そして、リンホカイン付着粒子によって正常動物に強い肉芽腫反応を惹起せしめること、の3つの根拠から、リンホカインの本炎症反応における役割は明白である。残念ながら、これらいくつかのリンホカインのうちどれが主たる役割を果たしているかは、純物質が存在しないために確定しがたい。しかし、1つのリンホカインというより、何種かのマクロファージに働くリンホカインが協同で反応を惹起していると考えられる。

* Nippon-Merck-Banyu Research Laboratories and Department of Pathology, **University of Connecticut Health Center * 日本メルク萬有研研究所 ** コネチカット大学医学部病理

マウス肉芽腫のリンホカイン

上述したごとく、マウスにおける肉芽腫形成の推移は、モルモットの場合と違い、かなり早期に成熟した肉芽腫となる。リンホカインの動向をみてみると、肉芽腫形成の初期に強く出現してくるという傾向にはモルモットと比してあまり差はない。MIF を例にとると24時間後には認められた。しかし、その活性は約7日間も続いており、肉芽腫形成の早さから考えると、モルモットに比し相対的に長く MIF が存在していると理解される。しかし、14日目にはもう活性は認められなかった。

肉芽腫中の IL 1 活性

マウス肉芽腫の抽出液中にモノカインの1つであるインターリューキン 1 (IL 1) の活性が肉芽腫惹起注射後24時間以内に出現した。3日後にはその活性はピークに達した。その活性の消失はきわめて早く、1週間以内にはほとんど認められなくなった。肉芽腫の形成と期を一にして IL 1 活性がみられており、正常動物にアガロース粒子を注入した動物では肉芽腫形成がほとんど初期にはないが、IL 1 活性も存在しない。一方、免疫動物に、抗原を付着していないアガロース粒子を注入すると正常動物に比して弱いながらも肉芽腫炎症反応が惹起される。それに一致して、この群では IL 1 の活性も3日目をピークとして認められた。

IL 2 活性

同じ肉芽腫抽出液中に IL 2 活性が存在するかどうかみるため、IL 2 依存性の細胞障害性 T 細胞を用いて検討した。その結果、肉芽腫形成のいかなる時期をとってみても IL 2 の活性は認められなかった。IL 1 活性が最大に達する3日目においても IL 2 は存在しなかった。

現在の免疫学上のドグマからすると IL 1 によって刺激された T 細胞から産生される IL 2 によって他の T 細胞が増殖反応を起こし、さらにリンホカインの産生につながっていく。肉芽腫中に IL 1 が多量に存在しながら IL 2 が認められない理由は何か。いくつかの可能性が考えられるなかで肉芽腫中の T 細胞がなんらかの理由で IL 2 産生能を欠くか、IL 2 は産生されたとしても肺肉

芽腫周辺に IL 2 活性を抑制するようなものが存在する、というようなことが考慮に値する。ことに後者の可能性について検討したところ、たんに肉芽腫をもつ肺だけではなくて、正常の肺組織中にも IL 2 活性を抑えるようなものが存在することが判明した。しかし、その活性はあまり強くなく、20～30%の IL 2 活性を抑制しえなすぎず、今後さらに IL 2 不在の生体内状況を検討する必要がある。

考 察

主として過敏性型肉芽腫症 (hypersensitivity type granuloma) について検討してきたわけであるが、最初にも述べたように、これに相対するものとして異物性(ないし化学物質性)肉芽腫がある。その生成と経過に関する細胞相互間の働き、さらにはメディエーター(炎症伝達物質)について、多くは不明のままである。一方、過敏性肉芽腫では上述したように、そのメディエーターとして、リンホカインが重要であることが示された。しかしながら、この実験モデルでも、肉芽腫惹起後にその細胞反応状態を維持、増強していく過程の伝達物質についてノは不明な点が多い。その点、今回明らかになったモノカイン (IL 1) の活性が、肉芽腫形成のある時期に強くなるという事実は、マクロファージ系の活性化およびその結果に伴う伝達物質放出という経路を明らかにしたもので、今後この方向の検討が強力に推し進められなくてはならない。この点、異物性肉芽腫の基本的メディエーターの発見が過敏型肉芽腫の維持機構の理解に密接な関連をもつと考えられ、現在、正常動物を用いての異物性肉芽腫モデルの検討が行われている。

文 献

- 1) Masih, N., Majeska, J., Yoshida, T.: Am. J. Pathol. 95: 391, 1979.
- 2) Yoshida, T.: In Basic and Clinical Aspects of Granulomatous Diseases (ed. by Boros, D.L., Yoshida, T.), 1980.
- 3) Kobayashi, K., Allred, C., Cohen, S., Yoshida, T.: 1984 (submitted for publication)