医学と獣医学における免疫賦活化剤の研究

Ch. PILET* (フランス・アルフォール獣医大学)

Properties of a new Immunostimulant Applications in Animal and Human Therapeutics

Ch. PILET*

免疫賦活化剤は、免疫応答の増強作用を有する物質の総称である。

免疫賦活化剤は、免疫応答の1つあるいは複数の機序に作用し、免疫不全状態を改善する。また、免疫不全をもたらす疾患（感染体、寄生虫、腫瘍）に対して宿主の抵抗力を高める。

1つの疾患に対してのみ防御効果を発揮するワクチンと異なり、免疫賦活化剤は、全体的かつ非特異的に生体の抵抗力を高め、感染体、寄生虫や腫瘍の攻撃に対して、そのうちの1つに対してではなく総合的に排除し、より強い抵抗力を与えることができる。

医学と獣医学は、生体の防御能を刺激する研究を常に試みてきた。しかし、1935年のサルファ剤の発見、またその数年後の抗生物質の発見以後、研究者や臨床医は、異物に対して作用する生体のもつ自然の防御能のことを忘れるという、いささかゆきすぎた傾向があった。“土壌”が、“細菌”に対して直接的な防除作用をもっていることは忘れられてしまった。

しかし現代免疫学のめざましい進歩は、感染攻撃に対する生体防御能の研究に向けて正しく回帰してきた。実際には、過去の賦活化療法（膿汁を固定したものや白血球由来物質の投与）の作用を理解し、説明するだけでなく、免疫賦活化療法を実際に行うためのきわめて多くの研究助成も得られるようになった。

バクテリアやバクテリア抽出物に代表される第一世代の免疫賦活化剤は、非バクテリア由来の生物学的製剤や合成化学物質に引きつがれている。

さらに、免疫不全、感染疾患、腫瘍や寄生虫病、アレルギー、自己免疫疾患などの多様な領域において、医学と同様に獣医学にも、免疫賦活化剤の分野は輝かしい未来がある。

また、家畜の畜産技術の改良においても、この種の薬物の恩恵に浴している。

○免疫賦活化剤の作用

免疫系の反応性を低下させ、通常はアデノシンリン酸（cAMP）の細胞内の値を増加させる免疫抑制剤とは逆に、免疫賦活化剤は一般的にグアノシンリン酸（cGMP）の細胞値を増加させる。

これらの物質は、通常、3つのカテゴリーに分類される。

- ・生理学的物質（例：胸腺因子、サイトカイン）
- ・微生物、動物または植物由来の物質（例：バクテリア抽出物）
- ・合成物質（例：ポリヌクレオチド）

免疫療法への免疫賦活化剤の応用が試みられて以来、数多くの物質が研究の対象とされた。

それらのうちのいくつかは、興味深い免疫薬理学的特性を示した。しかし、それらの多くは、実験段階を出なかった。実際には、物質の臨床上的活性を考察できただけであった。この“臨床”活性は、免疫反応のようなパラメーターを変化させはするが、感染、寄生虫や腫瘍などの攻撃に対して生体の総合的な抵抗力をもたらすには至らない物質と本当の免疫賦活化剤との鑑別を可能にした。

○免疫賦活化剤の適用

—医学—

がん、後天性免疫不全、感染症、ある種の自己免疫疾患、いくつかのタイプのアレルギーに用いられている。

- ・がん

BCGが化学療法との併用によっていくつかの興味深い結果を示したというのが事実であれば、BCGの作用に限度があることを示すものである。また、インターロイキン2によるある形態のがんへの効果も得られているが、実際には免疫賦活化剤は腫瘍には有効でないことを確認するしかない。

しかしながら、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子で示され、そしてわれわれの結核菌抽出物による実験が証明しているように、抗がん剤処置により化学誘発性の白血球減少症を回復させ得ることから、免疫賦活化剤の価値は高いと思われる。

- ・免疫不全

*) Institut d'Immunologie Animale et Comparée, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 7 avenue du Général de Gaulle, 94700 Maisons-Alfort (France)

先天性免疫不全については、わずかな結果しか得られていない。胸腺ホルモンは、ディ・ジョージ症候群、ataxia telangiectasia 及び低ガンマグロブリン血症における利用で成功している。

後天性、すなわち二次性免疫不全における適用の可能性を誰もが考えている。しかし今までのところ、この種の不全症で最も良く知られている後天性免疫不全症候群 (AIDS) の治療では、残念ながら有効な結果は報告されていない。

多分、われわれがすでに指摘しているように、免疫賦活剤の応用は、抗がん剤や免疫抑制剤によって誘発された免疫不全に一番有効で、この種の薬剤にとっての1つの主要な目標がここにあるのではないと思われる。

・感染

急性、亜急性、慢性にかかわらず、感染に対して免疫賦活剤療法は有効である。

これらの感染には、バクテリア (ブルセラ病、らい病、結核)、ウイルス (ヘルペス、帯状ヘルペス、肝炎)、真菌症、寄生虫はいる。

処置は、予防または治療的なものとなる。

ヨーロッパ、特にフランスでは、耳鼻咽喉と肺への感染症に免疫賦活剤が多用されている。

・自己免疫疾患

この種の疾患は、逆説的にはあるが、免疫賦活剤が有効である。従って、置換処置 (機能低下サプレッサー T 細胞)、あるいは薬理学的処置 (機能異常サプレッサー T 細胞) によるサプレッサー T 細胞の賦活化が重要である。現在までに得られた結果は、臨床症状の改善が見られてもサプレッサー T 細胞の回復が常に存在するとは限らないことを示している。言いかえれば、臨床症状の改善は、依然として説明できていない。

その上、このような治療による偶発的な危険を指摘すべきである。ヘルパー T 細胞の不適切な刺激は、疾患を悪化させる危険がある。

・アレルギー

前述と同様の注意がアレルギーにもあてはまる。逆説的には、サプレッサー T 細胞を刺激し、1 g E 生産を低下させる目的で免疫賦活法を検討することは可能である。

—獣医学—

免疫賦活剤の応用は、きわめて限られている。

獣医学における免疫賦活剤の主な対象は、慢性感染疾患の治療、新生子の疾患の予防と治療、および動物の全身状態の改善である。

・慢性感染疾患

持続性肺感染症、慢性関節炎、慢性乳房炎、慢性子宮筋層炎、長期的な皮膚感染症、慢性膀胱炎のような慢性感染疾患に対して、免疫賦活剤は有効である。羊の蹄葉炎や乾酪性膿瘍の治療においても、同様に症状の改善が認められた。

・新生子の疾患

新生子の免疫系の機能は低い。このため、また、他の理由 (栄養因子と環境因子) から新生子は感染に対してより敏感である。新生子の感染症は、実際、家畜における免疫賦活剤にとって1つの重要な対象である。しかしながら、この分野ではきわめて有効な結果は得られていない。これは、次の2つの要因による。

a. 新生子症候群における病因が多い。

b. 簡単な実験では、使用する物質の投与量と選択的な投与回数を明確にすることは不可能である。

・動物の全身状態の改善

1955 年ごろ、牛結核の集団予防措置がフランスで始まった。結核の牛とツベルクリンに反応した牛を排除する計画が立てられた。それらの屠殺に6カ月間を費やされた。ところでこの間に、非定型結核菌 (亀結核菌) の注射が行なわれたが、やせていた動物にきわめて明らかな体重増加と全身状態の改善が認められた。

この結核菌をマウスに注射すると対象群に比べてきわめて有意な状態で体重増加が認められた。この機序は、まだ解明されていないが免疫反応の各段階を刺激することだけがわかっている。

○免疫賦活剤の実験

がん患者において、化学療法によって白血球減少症の誘発された例が多く認められる。この白血球減少症を改善する上での免疫賦活剤の研究は、興味深いものである。

ここで用いた試験は、抗テトラサイクリン系の物質であるドキソルビシンを用いて白血球減少症を実験的に誘発し、免疫賦活剤による白血球減少症への作用を分析するものである。

同じ条件下において、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) の活性との比較を行った。

これらの結果は、処置動物の白血球の再生が対照群に比べてかなり早く、GM-CSF 処置の動物と比べても、やはりかなり早かったことを示している。

このことが人でも確認されれば、抗腫瘍剤の二次作用を低下させる作用が期待できる。

われわれの比較免疫学研究所で得られた結果をもとに、免疫賦活剤のさまざまな研究を紹介する。

免疫賦活剤の研究は主要な2つの段階に区別できる。

a. 免疫反応の各相における薬物の作用を検討する
免疫薬理・分析段階。

b. 免疫学的な個別の部分ではなく、総合的に動物

を研究する免疫薬理段階。この段階は、微生物、寄生虫や腫瘍の攻撃に対する薬物の予防及び回復への作用の検討を目的とする。

われわれの研究所で普通に用いている方法を示す。

I. 免疫薬理・分析段階

この方法は非常に多くの段階からなるが、うち1つを引用する。

1. 食細胞段階の検討

・コロイド炭素の静注

循環血液に異物が入ると、食細胞のプロセスが最初の警戒信号を出す。食細胞に作用する免疫賦活剤はこれらの細胞の活性を高め、それは血液中に取り込まれる異物の速度によって作用を測定できる。食細胞によるコロイド炭素の血中動態研究は、従って、免疫賦活剤によって刺激された食細胞系の活性を定量化することができる。コロイド炭素の排除が高ければ、食細胞の活動が強い。

・マクロファージによるモノカインの誘発（インターロイキン1—腫瘍壊死因子 TNF）

マクロファージが免疫賦活剤に刺激されると、モノカイン（インターロイキン1（IL-1）と腫瘍壊死因子 TNF α ）を産生する。モノカインの誘発は、従って、被検物質によるマクロファージ活性化の証拠となる。

・インターロイキン1

IL-1の誘発の研究は、特に IL-1 分泌の解明のために行われている。（例：マクロファージとリポ多糖類（LPS）。

続いてこの IL-1 誘発因子による干渉の可能性を明らかにするため、LPS に反応しない C₃H/HeI マウスの胸腺細胞の増殖について、マクロファージの培養の上清を検査する。この培養は、PHA によって明らかになる。

細胞増殖は、トリチウムミジンの取り込みの値によって測定される。

・TNF α

マクロファージによって作られるもう1つのモノカインである TNF は、細胞性因子によっていろいろの時には矛盾した（用量による）働きをする。

その用量は、腫瘍細胞系に作用する（L 929）。

これらの細胞の活性は、ニュートラルレッドの染色によって測定される。

2. 細胞性免疫の細胞の検討（T リンパ球）

多くの技術がある。そのうちの1つを示す。

・増殖試験（脾臓細胞または胸腺細胞）

この試験は、被験薬物の作用下での脾臓細胞または胸腺細胞の試験管内または生体内分裂能の増大を明らかにすることを目的とし、放射線で標識した前駆物質

（トリチウムチミジン）による NAD 合成を調べることで測定される。

・インターロイキン2（IL-2）活性の誘発

このインターロイキンは、T リンパ球活性化の指標であり、従って、刺激に対する生体の免疫応答能を測定することができる。

BALB/C マウスへの亀結核菌の抽出物の皮下投与によって、2.5 mg/kg の用量で、48 から 72 時間で脾臓細胞の上清に IL-2 の有意な誘発をもたらすことが認められた。

・マウスにおける遅延型過敏性試験

遅延型過敏性反応は、静注で初めにアレルゲンに感作させた後、局所的（足底）にアレルゲンの2度目の注射を行うと誘発される。T リンパ球に作用する薬物で動物を処置すると、アレルゲンの2度目の注射をした際に、遅延型過敏性反応が認められる。

われわれの作製した亀の結核菌の抽出物は、BCG が誘発したものに匹敵する遅延型過敏性応答を誘発した。

3. 体液性免疫細胞（B リンパ球）に対する活性

・抗ヒツジ赤血球抗体による応答

抗体による応答の程度は、免疫系の状態と共に、抗原の性質に依存する。免疫賦活剤によって免疫系を刺激すると、抗体による応答が増大する。われわれは C57 BL/6 マウスを用いている。

II. 全体的な免疫薬理段階

・全体的な防御試験

実験動物における防御試験は、バクテリア、ウイルス、寄生虫感染の急性または慢性状態、また腫瘍に対する免疫刺激薬の防御作用の研究モデルとなる。

これらの試験は、前述の試験のような生物学的な個々の点についてではなく、生体のすべての機能の働きを見るものである。

・肺炎杆菌の急性感染に対するマウスの防御試験

マウスに敗血症を誘発させる肺炎杆菌の株を用いている。試験は、対照マウスに対する処置マウスの生存率の測定からなる。

これらの結果が示すように、2.5 mg/kg の用量で3日間の間隔をおいて投与した亀の結核菌抽出物は、半数致死量（LD₅₀）の肺炎杆菌によるマウスの感染に対して、著しく有意な防御を示した。

・インフルエンザウイルスの急性感染に対するマウスの防御試験

この試験の原則は、上述の試験のものと同じである。バクテリアのかわりにウイルスを用いている。使用したウイルスは、マウスのインフルエンザ A/PRS ウイルスである。

しかし、処置動物と対照動物の間に有意は認められ

なかった。

ここに示したものは、われわれのアルフォール獣医大学比較免疫研究所における研究成果である。このように、いろいろの方法によって研究を重ねてきた。今後、この分野の研究の進展によって新たな免疫賦活化剤が開発

されれば、医学と獣医学にとって大きな恩恵をもたらすであろう。

(本稿は平成2年度日本産業動物獣医学会・年次大会—東京ベイ—において行った特別講演の内容を収録したものです。)

アジア獣医師会連合第8回大会・学会のお知らせ

8TH CONGRESS OF THE FEDERATION OF ASIAN VETERINARY ASSOCIATIONS (FAVA)

アジア獣医師会連合では下記のとおり第8回大会・学会を予定しています。

記

- ・会期：1992年11月21日(土)～25日(水)
- ・場所：フィリピン、マニラ(マニラホテル)
- ・参加登録料：

	1992年7月15日まで	それ以降
日本獣医師会会員	US\$ 250	US\$ 300
同 伴 者	US\$ 100	US\$ 130

※1992年6月15日までに申し込みをされる方については、日本獣医師会できとりまとめ、手続きは旅行代理店が代行します。

- ・学会発表申し込み期限：1992年2月15日

※1月末日までに申し込みをされる方については、日本獣医師会できとりまとめ、学会事務局宛送付します。

なお、参加の方法および学会発表申し込み等についての詳細は日本獣医師会(☎03-3475-1601)までお問い合わせ下さい。