＜短 報＞

インターフェロン γ による肝再生抑制作用
—クラスII抗原発現増強作用の点から—

佐藤 好信* 塚田 一博* 吉田 奎介** 武藤 輝一*

われわれは肝切除後の再生肝組織において主要組織適合抗原(MHC)クラスII抗原の発現が増強し、一方免疫抑制剤であるシクロスポリンやFK506を投与するとクラスII抗原の発現が抑制され肝再生は促進することを認めた^{1,2)}。これらの所見から肝再生調節の免疫系ネットワークにおいてクラスII抗原が重要な働きをしている可能性のあることを報告してきた。そこで今回はクラスII抗原の発現を増強するとされる interferon γ (INF γ)³⁾の肝再生におよぼす影響について検討した。

対象と方法：7～8週齢の雄性 Lewis ラットを用いた。recombinant interleukin-2(r-IL2) (S-6820, 塩野義より提供)は PHx 直後より 1.0×10^4 U/rat を12時間ごとに陰茎静脈より静注し、種特異性のある recombinant INF γ (B 0010-45-13A01) は同様に PHx 直後より 1.5×10^4 Units/rat を12時間おきに静注した。Higgins および Anderson の手技に従って70%肝部分切除 (PHx) を行い以下の5群に分けた。I群: sham 手術群(開腹および肝授動) (n=3)。II群: PHx 群(n=5)。III群: PHx+r-IL2(n=5)。IV群: PHx+INF γ (n=5)。V群: PHx+r-IL2+INF γ (n=5)。肝切除後48時間後に Bromodeoxyuridine (BrdU) を50mg/kg 静注し1時間後に屠殺し、得た組織は OCT コンパウンドに包埋後、凍結しアセトン・ドライアイスで冷却したイソペンタン中でクリオスタットを用いて5 μ m の凍結切片を作成した。モノクローナル抗体はラットのクラスII抗原に対する OX6 (Serotec), クッパー細胞を認識する OX42 (Serotec), 再生肝細胞 S 期の同定には抗 BrdU 抗体を用いた。免疫組織染色はストレプトアビチン-ビオチン法を用いた酵素抗体法で行った。肝再生の評価には BrdU 陽性細胞の labeling-index (L.I.) を用いた。クッパー細胞およびクラスII抗原陽性細胞も同様にしてそれぞれ OX42陽性細胞、

OX6陽性細胞をカウントし検討した。

結果：1) BrdU による肝再生の検討：以前の実験²⁾において肝再生のピークは48時間後であったため、今回は48時間後における L.I. を比較検討した。各群の L.I. は I 群: 2 ± 2.8 , II 群: 69 ± 6.9 , III 群: 44.4 ± 7.4 , IV 群: 29.6 ± 3.6 , V 群: 18.4 ± 2.7 であり、r-IL2 や INF γ 投与群で有意に肝再生が抑制されていた ($p < 0.001$)。併用投与群ではさらに再生が抑制されていた ($p < 0.001$)。

2) クッパー細胞におけるクラスII抗原発現の検討：クッパー細胞数は術後2日目の sham 手術群に比べ PHx 群で減少していたが、r-IL2 および INF γ 投与群では逆に著明に増加していた。またクラスII抗原の発現は sham 手術群では僅かに認めるのみであったが、INF γ 投与群では著明にクラスII抗原陽性細胞が増加していた。併用投与群では大部分のクッパー細胞

Fig. 1 The number of Kupffer cells and class II positive Kupffer cells with INF γ treatment were higher than those of PHX only, with the differences being statistically significant. A synergistic effect was also observed with the combined use of IL-2 and INF γ .

* 新潟大学第1外科学教室

** 日本歯科大学新潟歯学部外科学教室

＜受付日1992年5月6日＞

Fig. 2 Photograph of class II antigen expression by ABC method with mAb OX6, A: PHX only, B: PHX with $\text{INF}\gamma$ treatment

がクラスII抗原陽性となっていた (Fig. 1, 2).

考察: MHC クラスII抗原は、抗原提示細胞がCD4陽性細胞のヘルパーT細胞に抗原を提示する際に拘束分子として働く⁹⁾。われわれは肝切除後の再生肝組織でもクラスII抗原が発現し、肝再生を促進する免疫抑制剤CYAやFK506がその発現を抑制することを報告しており^{1,2)}、クラスII抗原が肝再生においても重要な働きをしていることが強く示唆されている。そこで今回クラスII抗原の発現を増強するとされる $\text{INF}\gamma$ ³⁾が肝再生に及ぼす影響を検討したが、 $\text{INF}\gamma$ の投与によって肝再生が抑制されることが判明した。また $\text{INF}\gamma$ の投与によりクッパー細胞の増殖が促進さ

れ、そのクラスII抗原の発現が著明に増強されていた。さらにr-IL2の併用により抑制効果が増強することが判明した。これらの結果より $\text{INF}\gamma$ の肝再生抑制の機序は、1) 肝切除4日目のクッパー細胞を肝切除マウスに移入してやると肝再生が抑制されるという報告⁵⁾やクッパー細胞と肝細胞とのco-cultureの系でcyclohexamide処理で肝再生が抑制されとの報告⁶⁾から、 $\text{INF}\gamma$ の投与によって増殖、活性化されたクッパー細胞による直接の肝再生抑制作用、2) 今回提示していないが、門脈周囲にcytotoxic T cell (OX8陽性細胞)が高度に浸潤していることから、クラスII抗原陽性クッパー細胞が抗原提示細胞として働き細胞障害性のT細胞を誘導したため、3) 活性化したクッパー細胞や $\text{INF}\gamma$ の投与によって誘導される種々のサイトカインによる抑制効果、などが考えられる。種々の報告や今回の実験結果より考慮すると、 $\text{INF}\gamma$ による肝再生抑制の機序は上記の単一の機序というよりは、細胞性免疫とサイトカインを中心とした液性免疫の総合的なものによると思われる。

索引用語: 肝再生, クラスII抗原, $\text{INF}\gamma$

文 献: 1) 佐藤好信, 井上純雄, 吉田奎介, 他: 日消外会誌 24(1): 172, 1991 2) Sato Y, Tsukada K, Yoshida K, et al: Transplant Proc (inpress) 3) Steiniger B, Falk P, van der Meide PH: Eur J Immunol 18: 661-669, 1988 4) Benacerraf B: Science 212: 1229-1238, 1981 5) Yoshimura S, Kamada N: Transplant Proc 21: 911-912, 1989 6) 東辻宏明, 有井滋樹, 篠置 哲, 他: 肝臓 32(Suppl): 200, 1991

Inhibitory effect of interferon- γ on hepatic regeneration —With reference to its potentiating effect on class II antigen expression—

Yoshinobu SATO*, Kazuhiro TSUKADA*, Keisuke YOSHIDA** and Terukazu MUTO*

* The First Department of Surgery, Niigata University School of Medicine (Niigata)

** Department of Surgery, School of Dentistry at Niigata, The Nippon Dental University (Niigata)