

免疫不全症のモニタリングに関する 研究小委員会のまとめ

分担研究者 小林 登

研究協力者 矢田 純一 岸本 忠三 合屋 長英

松本 脩三 加納 正 今野 多助

三河 春樹

本年度も昨年度に引き続き、以下の目標について研究をした。1. 原発性免疫不全症候群の全国調査の継続と充実, 2. 免疫不全症候群診断のための技術の開発と改善, 3. 原発性免疫不全症候群の症例の管理と治療。

本年度は当研究班の3年目にあたり、一応の区切がつけられるわけであるが、これまでの研究成果をふり返ってみると、特に原発性免疫不全症の全国調査登録に関する知見の集積は、諸外国に余り例を見ないものであり、集められたデータはそれぞれの疾患を概括する上できわめて貴重である。また疾患の診断のための技術と開発に関しては、スクリーニングにおける簡便性と検体が微量ですむことが重要であるが、それらについても一定程度の成果が得られた。さらにそのような基礎的な知見の上に、各症候群の治療と管理が成り立つものであり今後共、同様な研究が継続されて行われることを望みたい。

以下、本年の研究で得られた成果の概略を簡単にまとめて記すが、詳細は各研究協力者の報告を参照されたい。

1. 原発性免疫不全症候群の全国調査登録

主として小児を対象とした原発性免疫不全症候群の症例の全国調査登録を、質問紙法により前年度に引き続き実施した。さらにすでに登録された症例のうち、情報の十分でない一群の症例については、再調査を施行した。

昭和57年1月20日現在の登録症例数は575例でそのうち男が409例(71.1%)女166例(28.9%)である。これらのうち58例(10.1%)が初診時16才以上の成人例であり、その他はすべて小児例であった。

重症複合免疫不全症について第三次調査を行い53例についてこれを集計した。また、報告のあった20例について検査結果による病型分類を試み、さらにWHO分類に準拠した仮分類を行った。いわゆるスイス型とGitlin型がほぼ同数であり、ADA欠損症は2例であった。

次に高IgE血症を呈した症例を病型別に示し、高IgE症候群として登録された症例中8例についてその詳細を検討した。

特定の病型についての詳細な検討を今後とも続行する予定であり、第三次調査を行って資料を集計中である。

2. 免疫不全症候群の診断のための技術の開発と改善

岸本忠三らは、免疫担当細胞のスクリーニングを目的として、ヒトマクロファージに対するモノクローナル抗体を作製し、その性状の解析を行った。機能的、形態学的にヒト成熟マクロファージに近いとされる human histiocytic lymphoma cell line U937 を用いて Balb/c マウスを免疫し、その脾細胞とマウスミエローマ細胞 P₃U₁ を細胞融合し得られたハイブリドーマの産生する抗体は種々の結合試験より、ヒトマクロファージに特異的なモノクローナル抗体であることがわかった。さらにこのモノクローナル抗体の識別する抗原は分子量18万の単鎖であり、単球 lineage 共通の細胞表面抗原を認識するものと想像される。

このようなモノクローナル抗体と、すでに得られているヒト単球に対する他の抗体とを組合せて用いれば、ヒトマクロファージの機能と疾患におけるその異常も、より精密に解析されるものと思われる。

矢田純一らは、前年に引き続き新生児のリンパ球機能をより詳しく調べる目的で臍帯血を用いてそのT細胞のサプレッサー機能およびB細胞の成熟度の検討を行った。種々の方法を用いた研究の詳細は報告書を参照されたいが、臍帯血T細胞の免疫グロブリン産生系に対するサプレッサー活性は、通常サプレッサーT細胞が OKT8 抗原を持つものに対して OKT4 抗原をもつT細胞により現わされることが明らかになり、さらにそれらのサプレッサーT細胞は糖脂質抗原のうち GA₁ 抗原と、globoside 抗原を持つことが考えられた。臍帯血B細胞はあらかじめ Lipopolysaccharide で刺激しておく、Pokeweed mitogen による免疫グロブリン産生細胞への分化がかなり見られ、B細胞自身全くの未熟であるというのではなく、成熟への準備段階にあることが示唆された。

松本脩三らは貪食細胞の機能を簡便かつ少量の検体により測定することを目的として、luminol 添加 chemiluminescence (CL) を全血0.1ml 約20分間で測定可能な方法を開発した。少量の検体で測定できかつ短時間で結果が得られるということは臨床応用上しかも小児科領域において最大の長所である。しかもこの方法では顆粒球自身の貪食機能を評価するのみならず、peak CL を呈するまでの時間を測定することにより、CL 誘導物質に対するオプソニン活性も把握することが可能であり、全血の貪食機能を in vivo に近い状態で評価することができよう。臨床応用上有用であると考えられる。

今野多助らは前年度に急性単球白血病患児末梢血より単球の性状をもつ白血病細胞株 (THP-1) を樹立し、その性状を報告したが、この THP-1 細胞は、フォルボールエステルを加えられることにより、より成熟した単球もしくはマクロファージ様の性状を獲得するに至ることを見いだした。従って THP-1 細胞株はヒト単球の成熟課程の研究、機能の生化学的研究などに好適な素材を提供することになると思われる。

三河春樹らはヒト末梢単核球における赤血球膜成分に対する receptor 保有細胞の存在を検討した。ヒト赤血球ゴーストを FITC またはローダミンにて標識した後、超音波処理を行い標識膜成分を得、それを用いてヒト末梢単核球と混合培養後蛍光顕微鏡にて陽性細胞を算定する方法によった。結果は、ヒト末梢単核球とくに B 細胞のある部分に赤血球膜成分に対するレセプターが存在することが明らかになり、今後 B 細胞のサブポピュレーションの解析や免疫不全症におけるレセプター保有細胞の変動を見ることにより、その疾患の解明の一助として有用であることを伺わせた。

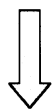
合屋長英らは Radioimmunoassay (RIA) を用いて尿中、唾液中の分泌型 IgA (sIgA) を測定し、その年令的な推移を見た。sIgA は血清中の IgA よりも早く成人値に達するとされ、従って低 IgA 血症での sIgA の動態は IgA 値異常の状態を把握するために必要である。初乳より精製した sIgA を標準 sIgA とし polystyrene tube を利用した RIA 法を用いた。その結果尿中 sIgA は生後10日目より出現し、1~12ヵ月で成人値の23%に達し、思春期で約50%と緩徐な増加を示すのに対して唾液中 sIgA は1才までに成人値の23%に達し、以後思春期前で約80%と早い発達を示した。これらの正常値をもとに、血清 IgA 値の欠損または低値を示す免疫不全症において、尿中・唾液中 sIgA を測定した。詳細は報告書にあるが、sIgA の値を知ることは真の IgA 低下症すなわち免疫不全症と、正常変動内の低値を示す例との区別の上からも重要であると思われた。

3. 原発性免疫不全症候群症例の管理と治療

加納正らは IgA 単独欠損症について、わが国人における頻度を合計40,722例の血清につき検討した。そのうち病院患者18,200例中には6例(0.03%)の IgA 単独欠損があり、1対3,000の割合であった。供血者22,522例中では僅かに1例(0.004%)見られたのみであった。この結果は欧米白人における頻度と比較した場合高度に有意の差が存在する。つまりわが国人における頻度は欧米白人の場合よりも明らかに低い。この原因として遺伝的要因・人種差と環境的要因の2つが共に考慮されるべきである。IgA 単独欠損例では6例中3例に抗 IgA 抗体が陽性であり、このような場合に IgA を含む正常血液あるいはその製剤を輸血されると重篤な反応をきたすことが知られている。このような危険性が予想される場合でしかも輸血が必要な時には、当然型適合で IgA 欠損の血液を用いる必要があり、早期に IgA 欠損供血者の登録制度を確立すべきことが強調された。

以上述べた如く本分担研究においては、免疫不全症のモニタリングに関しこの3年間に見るべき進展があったと思われる。免疫不全症候群はヒトの免疫機構を解明する上での重要な対象であり、その研究には実に広範な知識や知見が要求される。それらを統合結集して始めて疾患そのものの治療に明確な展望が生まれよう。今後共継続的な研究が要請される。

終りにこれまでご協力をいただいた多数の全国各位に深甚な謝意を呈する。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



本年度も昨年度に引き続き、以下の目標について研究をした。1. 原発性免疫不全症候群の全国調査の継続と充実, 2. 免疫不全症候群診断のための技術の開発と改善, 3 原発性免疫不全症候群の症例の管理と治療。

本年度は当研究班の3年目にあたり、一応の区切がつけられるわけであるが、これまでの研究成果をふり返ってみると、特に原発性免疫不全症の全国調査登録に関する知見の集積は、諸外国に余り例を見ないものであり、集められたデータはそれぞれの疾患を概括する上できわめて貴重である。また疾患の診断のための技術と開発に関しては、スクリーニングにおける簡便性と検体が微量ですむことが重要であるが、それらについても一定程度の成果が得られた。さらにそのような基礎的な知見の上に、各症候群の治療と管理が成り立つものであり今後共、同様な研究が継続されて行われることを望みたい。

以下、本年の研究で得られた成果の概略を簡単にまとめて記すが、詳細は各研究協力者の報告を参照されたい。