

され、リステリア感染症におけるそれぞれ果たす役割についてはいまだ結論を得ていないのが現状である。今回、我々はT細胞表面に存在する機能分子であるCD4, CD8分子に対するモノクローナル抗体をマウスに *in vivo* で投与し CD4⁺, CD8⁺T細胞のそれぞれの機能を抑制した状態で非致死量, 致死量のリステリア菌を感染させ、それぞれの病態におけるCD4⁺, CD8⁺T細胞の果たす役割について免疫細胞学的に解析した。さらに、マクロファージの活性化に関係が深いと考えられているインターフェロン γ の投与効果についても検討した。

材料及び方法

Listeria monocytogenes IID575株を使用した。BALB/cマウスに $4-16 \times 10^3$ CFU (Colony Forming Unit), $7-8 \times 10^3$ CFUのリステリア菌を静脈内投与するとそれぞれ非致死の感染症, 致死の感染症が起こる。抗CD4抗体 (anti-L3T4 mAb), 抗CD8抗体 (anti-Lyt-2.2 mAb) をBALB/cマウスに1回静脈内投与すると末梢のCD4, CD8細胞の機能をそれぞれ4週間, 6週間完全に抑制することをFACS解析により証明した。したがって実験は抗CD4抗体は2週毎に, 抗CD8抗体は4週毎に追加投与した。非致死の感染症においては抗CD4抗体, 抗CD8抗体を感染前日に予め投与し, その後の臓器(肝臓, 脾臓)内菌増殖, 血清Transaminases (GOT, GPT) 値, 組織病理学的観察を経時的に調べた。致死の感染症では生存率と共に同様の検討を行い, さらに murine recombinant Interferon (IFN) γ の投与効果についても検討した。

結果

非致死のリスティア感染症

- 1) リステリア菌除去には抗CD4抗体あるいは抗CD8抗体投与例いずれも可能であったが対照例に比べ遅延し, 両抗体投与では菌の除去ができなかった。このことはリステリア菌除去はCD4⁺, CD8⁺細胞いずれでも可能であり, またいずれかのT細胞の関与が必要であることを示している。
- 2) 抗CD8抗体投与例の方が抗CD4抗体投与例より菌除去が遅延した実験結果より, リステリア菌除去効果はCD8⁺細胞の方がCD4⁺細胞よりも優れていることがわかった。
- 3) 感染4日目の肝臓の組織病理学的解析で抗CD4抗体投与例は対照例に比べ著しい壊死巣の増加を認め, 接種菌量を増加させるとその変化はさらに著明となり血清Transaminases (GOT, GPT) 値もそれに比例して高値を示した。以上の結果からCD8⁺細胞は肝細胞破壊に関与し, それに対してCD4⁺細胞が抑制的に働いていることが示唆された。

佐々木 豊 裕 (長崎県) 昭和31年4月11日生

授与年月日 平成3年3月31日

主論文 マウスリスティア感染症におけるCD4⁺, CD8⁺T細胞の果たす役割とマウスリコンビナントインターフェロン γ の投与効果

論文内容の要旨

緒言

Listeria monocytogenes は, 結核菌やレジオネラ菌と同様に通性細胞内寄生性細菌に属する。宿主に感染した場合, それに対する宿主感染防御機構はT細胞に依存する。T細胞はその機能からCD4⁺T細胞(ヘルパーT細胞), CD8⁺T細胞(細胞障害性T細胞)に分類

致死性リステリア感染症

- 1) 7×10^8 CFU 以上のリステリア菌を BALB/c マウスに静脈内投与すると肝臓の広汎な壊死を伴って4~8日で死亡した。
- 2) 抗 CD8 抗体あるいは抗 CD4, 抗 CD8 抗体両投与例では生存率が著しく延長したのに対し, 抗 CD4 抗体投与例ではそのほとんどが死亡した。
- 3) 臓器内菌増殖に関しては抗 CD8 抗体, 両抗体投与例では最終的に菌の除去を認めたのに対し抗 CD4 抗体投与例では対照例と同様著しい菌の増殖を認め死亡した。血清 Transaminases 値も同様の動態を示した。
- 4) 組織病理学的検討でも抗 CD4 抗体投与例は対照例と同様感染後3日目の肝臓では広汎な壊死を認めたのに対し, 抗 CD8 抗体投与例では著しい肝臓の破壊は認めず14日目には回復像を認めた。
- 5) IFN γ 投与例では抗 CD4 抗体投与, 非投与例でも菌増殖の減少と肝臓破壊の抑制を伴い高い生存率を認めた。

考察及び結語

マウスリステリア感染症における生体の免疫応答はその病態によって異なり非致死性病態では CD8⁺細胞が優位に感染防御に関わるが, 致死性病態では逆に CD8⁺細胞が肝臓の破壊に深く関わり感染死の原因となり生体にとって不利に働くことがわかった。また INF γ 投与によって致死性感染症が予防された。

本研究を通じてマウスのリスティア感染系は生体レベルでの解析に適しており, 細胞レベル, 分子レベルで得られた知見が導入され, その解析がさらに発展していくと同時に, 病態の概念構成にも役立つものと思われる。

論文審査の結果の要旨

佐々木豊裕は昭和61年3月島根医科大学医学部を卒業, 昭和61年5月医師国家試験に合格, 同年6月長崎大学附属病院第二内科教室に入局。1年間の研修後, 昭和62年4月長崎大学大学院医学研究科に入学。大学院では臨床系を修め, 血液検査医学を主科目, 伝染病学を副科目, 生化学を選択科目とし, 平成3年3月までに, 所定の単位を修得した。この間長崎大学医学部臨床検査医学教室白井敏明教授のもと学位論文「ROLES OF CD4⁺ AND CD8⁺ CELLS, AND THE EFFECT OF ADMINISTRATION OF RECOMBINANT INTERFERON γ IN LISTERIAL INFECTION」を完成, Journal of Experimental Medicine に投稿し, これを主論文とし, その他参考文献2編を附して, 長崎大学大学院医学研究科に学位申請した。平成3年2月6日, 同委員会は上記論文の要旨を検討, 研究経歴などを審査し, 上記3名の審査委員

を選定。同委員らは主査を中心として慎重に審査し, 平成3年3月6日の大学院研究発表会にて同学位論文発表表, 質疑に回答した。同日の定例大学院医学研究科委員会でその結果を併せて報告した。

主論文はマウスリステリア感染症における CD4⁺細胞, CD8⁺細胞の果たす役割を抗 CD4 抗体, 抗 CD8 抗体を投与することにより解析し, さらに γ Interferon の投与の致死性感染症に与える効果を研究目的としたものである。非致死性感染症においては CD4⁺あるいは CD8⁺細胞いずれの T 細胞でもリステリア菌の除去がみられることが明らかになった。さらに菌除去効果は CD8⁺の方が CD4⁺より優れていた。抗 CD4 抗体投与例は対照例に比べ肝臓において壊死巣の増加を認め, 接種菌量を増やすとその変化はより著明となった。同時に血清 Transaminases (GOT, GPT) 値も高値を示した。以上の結果から CD8⁺細胞は肝細胞破壊に関与し, それに対して CD4⁺細胞が抑制的に働いていることが示唆された。一方, 致死性感染症においては, 抗 CD8 抗体, 抗 CD4, 抗 CD8 抗体両投与例では生存率が著しく延長したのに対し, 抗 CD4 抗体投与例ではそのほとんどが死亡した。臓器内菌増殖に関しては抗 CD8 抗体, 両抗体投与例では最終的に菌の消長を認めたのに対し, 抗 CD4 抗体投与例では対照例と同様著しい菌の増殖を認め死亡した。血清 Transaminases も同様の動態を示した。以上の実験結果から致死性感染症における肝細胞の破壊並びにそれに基づく感染死に CD8⁺細胞が深く関与していることが示唆された。また, 致死性感染症に対して INF γ 投与すると抗 CD4 抗体投与, 非投与例でも菌増殖の減少と肝臓破壊の抑制を認め, 高い生存率を観察した。本研究はマウスリステリア感染症における免疫応答を抗 CD4 抗体, 抗 CD8 抗体を *in vivo* に投与することによって, 非致死性病態では CD8⁺細胞が優位に感染防御に関わり, さらに致死性病態においては CD8⁺細胞が肝細胞破壊, それに基づく感染死に深く関係していることを世界で初めて証明したと言う点でまさに画期的なものである。さらに, 抗 CD8 抗体あるいは INF γ 投与によって感染死が回避可能であることも言及し, その治療法の端緒を導いたとも言える。本研究の成果が様々な生物学分野, 医学分野に与える影響は大きく, 高い評価を得るものと確信される。

医学研究委員会は審査員の報告に基づいて, これを討論に付して審査した結果, 学位に値するものとして合格とした。

審査担当者	主査	教授	矢野明彦
	副査	教授	宮本勉
	副査	教授	松本慶蔵