

氏名	磯邊善成 いそべよしなり
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第762号
学位授与の日付	昭和53年11月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	STUDIES ON TRANSLOCATION OF IMMUNOGLOBULINS ACROSS INTESTINAL EPITHELIUM (小腸上皮を經由する免疫グロブリンのトランスロケーションに関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 花岡正男 教授 濱島義博 教授 日笠頼則

論文内容の要旨

近年、分泌型免疫グロブリンに関する種々の研究は、腸管を舞台にして目覚ましい発展を遂げてきている。分泌機構に関する研究もその一つであり、その構成成分である、1) IgA および IgM は J 鎖と共に粘膜固有層の形質細胞で産生される、2) Secretory component (Sc) は粘膜上皮細胞の分泌上皮細胞で産生される、3) 全く異なった組織細胞で産生されるこれら成分が分泌の過程で結合し、腸管腔では分泌型となって存在することがほぼ明らかにされてきている。しかしながら、SC 産生細胞の同定・結合の場・分泌経路に関する今日までの研究は、主に光学顕微鏡(光顕)レベルでなされており、自ずとそこには限界があり、意見の一致を得る段階に達していないのが現状である。

そこで、まず peroxidase 免疫電顕法をヒト腸粘膜に応用するに当り、手技の検討を行い、次いで改良した方法・手技を用いて電子顕微鏡(電顕)レベルでこれら諸問題の解明を試みた。

手技に対する検討・改良とその結果

peroxidase 免疫電顕法をヒト腸粘膜に応用するに際して、①抗原性保有、② peroxidase 標識抗体と抗原との反応(抗体浸透)、③細胞の超微細構造・細胞間の相互関係保存、④ endogenous peroxidase との鑑別の4つの問題を取りあげて検討し、改良を行った。その結果、periodate-lysine-4% paraformaldehyde で6時間固定した組織から得た凍結切片をゲラチンと卵白アルブミンとで二重に被膜化したスライドに附着乾燥させることにより①と③に対して良好な結果を得た。②に対しては同切片と標識 Fab' 抗体を用い、6時間直接法で反応させることにより満足な結果が得られることがわかった。endogenous peroxidase は電顕レベルでは容易に鑑別できたが、光顕レベルでは 0.005M periodic acid と 0.003 M sodium borohydrate で block したあと標識抗体と反応させる方法を考案した。

ヒト腸粘膜の免疫電顕レベルの免疫グロブリンの局在

方法: IgA・IgG・IgM・SC を分離精製し、家兎を免疫して得た γ -gl 分画を pepsin digestion 行い、これに peroxidase を標識し、上述の方法を用いて直接法で染色して試料の作成を行った。

結果：光顕レベルでは IgA・IgM は粘膜固有層の形質細胞と陰窩腺上皮に認められた。IgG は少数の形質細胞に認められるのみで、陰窩腺上皮には認められなかった。SC は粘膜固有層には認められず、陰窩腺上皮に認められた。電顕レベルでは IgA・IgM は形質細胞の perinuclear space (PS), rough endoplasmic reticulum (rER), Golgi complex (GC) に認められ、更に陰窩腺円柱上皮細胞の basement membrane(BM), basolateral membrane(BLM), pinocytotic vesicle(PV), cytoplasmic vesicle(CV), gut lumen (GL) に面した microvilli mucus に認められた。しかし、同細胞の PS, rER, GC には認められなかった。一方 SC は陰窩腺円柱上皮細胞の PS, rER, GC, BLM, PV, CV, GL, mucus に認められたが、goblet cell, Paneth cell, 分泌系細胞には認められなかった。

結論：IgA は形質細胞の PS, rER, GC に認められ、一方 SC は陰窩腺円柱上皮細胞の PS, rER, GC に認められたことから IgA および SC はそれぞれ形質細胞と陰窩腺円柱細胞で産生されているという動的側面を示している。IgA と SC の局在が BLM, PV, CV で一致していることから、形質細胞で産生された IgA が BM に達し、ついで BLM で SC と結合し、PV の形で陰窩腺円柱上皮細胞にとりこめられ、CV の型で同細胞を経て gut lumen へ分泌されてゆくものと推測された。

論文審査の結果の要旨

分泌系 IgA は腸管免疫の主力をなすが、その成分である Secretory component (Sc) 産生細胞, IgA-dimer との結合の場, 分泌経路に関しては意見の一致をみていない。そこで免疫電顕法を用いて、これらの問題点の解明を試みた。

ヒト Sc, IgA, IgG で免疫された家兎血清の IgG から Fab' を作製し、これに peroxidase を標識した。各標識抗体と空腸粘膜とを直接法で反応させ、免疫電顕用試料の作製を行った。

斯くして、Sc は陰窩腺円柱上皮細胞の核周辺、粗面小胞体、ゴルジ装置、底側細胞膜、細胞質内小胞内に認められ、IgA は同細胞の底側細胞膜、細胞質内小胞に認められたが、核周辺、粗面小胞体、ゴルジ装置には認められなかった。Sc, IgA の何れも杯細胞、分泌系細胞には認められず、IgG は上皮組織に認められなかった。

以上の実験成績から、分泌系 IgA の分泌経路は、Sc が陰窩円柱上皮細胞で産生され、形質細胞で産生された IgA と同細胞の底側細胞膜で結合し、小胞として同細胞から分泌されることが明らかとなった。

以上の研究は、消化管免疫の機作を解明したものであり消化器疾患の病態に今後大いに資するものと思われる。

従って、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。