

論文題目: Secretory component、Secretory IgA の発達に関する研究: 2 方向ロケット法を用いた液性免疫不全症のスクリーニングと粘膜防御機序の役割について

研究者 香坂 隆夫

論文の内容の要旨

本論文では Secretory IgA (SIgA) の局所免疫における意義を、唾液中 SIgA の測定法とその応用、母乳栄養による児に与える効果、疾患時における唾液中 SIgA と血中免疫グロブリンの動態の3章に分けて述べる。内容は、1. 唾液の Secretory component (SC)、SIgA の同時分離定量の方法論的な工夫点と、これを用いた体液性免疫不全症の早期発見のための唾液スクリーニングの成績、2. 3 カ月健康診断 (以下健診) 時における栄養法と疾患罹患による唾液中、血中の免疫グロブリン値の相違、3. respiratory syncytial virus (RSV) による細気管支炎、rotavirus による乳児下痢症時における唾液 SIgA/SC と血中 IgM の液性免疫動態の相互関連、の3項目の結果および考察である。測定方法の開発とそれを応用したこれらの疫学的検討、臨床観察により、母乳栄養の意義と SIgA の粘膜防御機序について、その役割と意義を明らかにすることを目的とした。

第1章. SC、SIgAの分離定量法の開発とそれを利用した唾液によるマススクリーニング

第2章. 栄養法による唾液中および血中免疫グロブリンのに対する効果

第3章. 細気管支炎、乳児下痢症罹患時における唾液 SIgA/SC と血中 IgM の相互関係

第1章. SC、SIgAの分離定量法の開発とそれを利用した唾液によるマススクリーニング

2方向ロケット法とは、従来のロケット法の改良であり、抗体を含んだ agar-agarose の混合ゲルに検体を添加後、電気泳動し、陰極側と陽極側の2方向に沈降線を形成させるものである。この方法の特徴は、唾液などの粘着性のある液体中の蛋白の測定も可能であり、かつ抗原性が共通であっても、電気的移動度が異れば、分離定量できる点にある。測定法の原理としては、SCとSIgAの測定の場合、SCがゲルへの heparin 添加によってより陽極側に移動する現象を利用し、電気泳動によりSCとSIgAを陰極側と陽極側の2方向に解離させ、検体に含まれている量によって高さの異なる沈降線を形成することを利用したものである。適当な電気浸透度を有する agar と agarose の混合ゲルを用いることにより、SCを陽極側にSIgAを陰極側に泳動させる条件を決定し、両者の共通抗体である抗SC抗体を添加する。このゲルを電気泳動し、ロケット状の沈着線を両方向に作り出し、その長さによって定量する。この方法は簡便であり、多くの検体を同時に測定することに適している。まずSC、SIgAの唾液中濃度の経時変化を生後からの成人まで間で検討した。経時変化は著明で free SCは出生直後より存在し、年齢と共に減少する。SIgAは3カ月の時点で大人の2/3に達し以降漸増していた。さらに12015人の乳幼児（3カ月健診乳児数 6592人）に関してマススクリーニングを行い、2例のIgA単独欠損者と2例の乳児一過性低 γ -globulinemiaを見いだした。この結果はIgA単独欠損者の割合は白人における報告より少ないが、本邦における成人の血液による調査よりは多いという中間の値であった。

第2章. 栄養法による唾液中および血中免疫グロブリンの発達に対する影響

3カ月、1歳6カ月、3歳時における健診受診乳児について唾液中SC、SIgA、IgG、albumin、血中IgG、IgM、IgAの値を測定し、その発達について栄養法、疾患罹患歴などによる相違を検討した。

まず3カ月の時点における栄養法によって人工、混合、母乳栄養に分け、さらに既往疾患別（湿疹、下痢、喘鳴、発熱、感冒）に分けて測定項目を比較した。疾患既往あり群では、疾患既往なし群に比し血中のIgMは有意に高かった。母乳栄養児は他の栄養児に比し、唾液中SIgA、血中IgMともに低値傾向を認め、既往歴なし群のみの比較でも血中IgMの値が有意に低く、母乳中のSIgAの効果と考えられた。また疾患に罹患既往のある児においても、母乳栄養児はIgMの上昇率が有意に低いという結果を得た。下痢と喘鳴既往群においては、3カ月時のSIgAは低値であり、1歳6カ月時においても、これらの疾患既往を有するものは有意な低値を示しており、SIgA低値が喘鳴、下痢発症の一つの要因とされていると考えられた。

第3章. 細気管支炎、乳児下痢症罹患時における唾液 SIgA/SC と血中 IgM の相互関係

RSV による細気管支炎、rotavirus による乳児下痢症時における唾液中 SC や SIgA の変動と血中 IgM との関連を検討した。その結果、病初期に唾液中 SIgA の濃度上昇が認められること、唾液中 SIgA と血中 IgM は、負の相関を示し、感染に対し相補的な関連を示していた。両者の反応を疾患別に比較すると RSV による細気管支炎では、反応による血中 IgM の上昇値が rotavirus 感染症の乳児下痢症よりも高く、急性乳児下痢症では、病初期の SIgA の反応が気管支炎よりも顕著に見られた。唾液中 SIgA と血中 IgM の反応性は疾患、起因ウイルスの種類、感染部位の相違によって異なると考えられた。さらに唾液中 SIgA と血中 IgM の反応性の関連を調べるため、急性乳児下痢症において、3 カ月健診時に既に測定されていた 3 カ月時点における SIgA/SC 比の分布を調べ、その中央値の 4 を基準として分け、4 以上を high responder、4 未満を low responder と分類して検討した。2 群の疾患発症時の血中 IgM の反応の相違を比べたところ、high responder 群の IgM 上昇度が、low responder 群に比し有意に低いとの結果を得た。

まとめ

「唾液による免疫不全症のマスクリーニング」(第1章)では2方向ロケット法が IgA 単独欠損症や無 γ グロブリン血症などの液性免疫不全症の検出に有効であることを示した。「栄養法による唾液および血中免疫グロブリンの相違の検討」(第2章)では、感染既往群に血中 IgM の上昇が認められ、母乳栄養児では IgM 値自身が有意に低くかつその上昇率が他の栄養法に比し低いことを見いだした。

「疾患による唾液中と血中の免疫グロブリンの変化」(第3章)では唾液中 SIgA が疾患罹患によって反応し、疾患による差が認められた。とくに消化器疾患で病初期に上昇するが、3 カ月健診時の SIgA /SC の値により high responder、low responder と分類することにより、血中 IgM の反応に相違を認めた。以上、栄養法とその後の疾患罹患に関する疫学的検討、唾液と血液中の液性免疫機序の相互関連から SIgA をはじめとする局所免疫の意義を明らかにし得たと考える。