

## 審査結果の要旨

氏名 香坂 隆夫

本研究は乳児期の生体防御機序において重要な役割を演じていると考えられている、Secretory IgA (SIgA) の局所免疫における意義を明らかにするため、SIgA、SC の測定法の開発からはじまり、疫学的研究ならびに臨床的研究の結果までを示した総合的な研究成果である。

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. 乳児健康診断時にこの検査を応用し、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を比較した検討結果、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中 SIgA/SC と血中 IgM の液性免疫動態の相互関連、の3項目の分けて検討し、下記の結果を得ている。

1. 唾液中 SC、SIgA の分離定量法として2方向ロケット法を開発し、実際に乳児健康診断時の検査として応用し、いくつかの成果をあげている。2方向ロケット法とは従来のロケット法の改良であり、特徴としては、抗体を含んだ aga - agarose の混合ゲルに、電気泳動を行い、陰極側と陽極側の2方向に異なる沈降線を形成させることにより、抗原性は共通であるが電氣的移動度が異なる物質を分離定量できる点にある。その原理は、SC と SIgA の測定の場合、電気泳動により SC がゲル中へ添加されたヘパリンによって陽極側により移動する現象を利用し、SC と SIgA を陰極側と陽極側の2方向に解離させ、検体の濃度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。この測定方法を応用し SC、SIgA の唾液中濃度の経年変化を生後からの成人まで間で検討し、年齢による著明な変化を見い出している。すなわち free SC は出生直後より存在し年齢と共に減少するが、SIgA は3カ月の時点で大人の2/3に達し以降漸増するとの結果を得ている。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  $\gamma$ -globulinemia を見いだした。この IgA 単独欠損者の発見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結果を示した。この方法論は、現時点では他の機器を用いた測定法と比較すると、手工業的という感は免れ得ないが、ヘパリンの蛋白に対する作用を利用し、抗原が共通で電気移動度が異なる物質を一度に分離定量出来るという点にまで応用した着眼点は高く評価しうる。

2. 乳児期の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相違を明らかにするため、3カ月、1歳6ヵ月、3歳時における健康診断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、栄養法、疾患罹患歴によって類別し、詳細な検討を行っている。健康診断受診時点の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 IgM は有意に高いという結果を得、また疾患別の検討では下痢と喘鳴既往群で、SIgA は低値であり、このことが喘鳴、下痢発症の要因とになっていると推論している。栄養法の検討では、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、疾患罹患時においても、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。これらの成績は母乳中の SIgA の粘膜における防御効果を、全身性の液性免疫反応との関連から明らかにしたものと評価しうる。

3. 疾患罹患時における唾液中 SIgA と血中 IgM の相互関係をさらに直接的に調べる目的で、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 SIgA の変動と血中 IgM との関連を検討している。その結果、病初期に唾液中 SIgA の濃度上昇が認められ、唾液中 SIgA と血中 IgM は感染に対し、相補的な関連を示すことを明らかにした。疾患別の比較では RSV による細気管支炎では、血中 IgM の上昇値が rotavirus 感染症の乳児下痢症よりも高く、乳児下痢症では、病初期の唾液中 IgA の反応が細気管支炎よりも顕著で、両疾患の液性免疫反応に相違があるとの結果を示した。さらに急性乳児下痢症に罹患した児について、3カ月健康診断時に測定されていた SIgA/SC 比の分布を調べ、high responder と low responder とに分類し、2群の疾患発症時の血中 IgM の反応の相違を比べ、high responder 群の IgM 上昇度が、low responder 群に比し有意に低いとの興味ある結果を得ている。唾液中 SIgA と血中 IgM の反応の値は、起因ウイルスの種類、感染部位の相違、個体の反応性によって異なること示したものであり、個体における感染防御機序を局所と全身の反応を有機的に比較検討し、その相互関連を立証した点が評価に値する。

以上、本論文は、液性免疫の測定に関して新たな方法を提起し、免疫不全のスクリーニング、母乳栄養の効果、局所免疫と全身液性免疫の関係について明らかにしたものであり、長年にわたる疫学調査を併せて考えると、労作といえる。乳児保健に直接役立つ結果も得られており、臨床的にも有意義と判断されることより、学位の授与に値するものと考えられる。