

総 説

Chemotactic Factor—特に肉芽性炎との関連について

神 原 武・上 田 啓 司

熊本大学医学部中毒研究施設病態生理学部門

受付 昭和 53 年 10 月 11 日

CHEMOTACTIC FACTORS—WITH THEIR RELEVANCE TO  
GRANULOMATOUS INFLAMMATION

Takeshi KAMBARA\* and Keishi UEDA

(Received for publication October 11, 1978)

Inflammation is a process, and not a state, of the succession of changes which occurs in a living tissue when it is injured. Each change is controlled by both activating and inhibiting substances in the local lesions, and there exist also a process to produce these substances in the loci. However, the mechanism underlying such a process has been the subject of considerable discussion. Particular interests in inflammation are whether the motile cells present in the blood are attracted to inflamed spots and if so what chemical substances produce the effect.

The histological picture of granulomatous inflammation is both variable and nonspecific, but macrophages and their derived cells (epithelioid cells and multinucleated giant cells) provide a major features of various examples of the inflammation. These macrophages come from the peripheral blood monocytes which are derived from bone marrow. The granulomatous inflammation is sustained by the persistence of the macrophages which may result from their continuing mobilization from the bone marrow, from their local proliferation, or from longevity of the cells in the tissues.

The most attractive interpretation of the macrophage infiltration in inflammation is that a substance exists around the attracting cells in a diminishing concentration gradient and that the cells have some mechanisms which directs them to the more concentrated area (chemotaxis), but the mechanism of this phenomenon is unknown. The possible importance of macrophage chemotaxis in inflammation is highlighted by the discovery of the chemotactic factors for macrophages in the inflammatory sites. At least three factors are found *in vivo* sites and the relative activity of the three factors are different with each other in the type of inflammation. The most active factor in the delayed hypersensitivity skin sites is highly purified and it shows a single band in disc gel electrophoresis. It is a heat-labile glycoprotein with a molecular weight of 150,000 and is different from lymphokine and C5a. One of the factors is shown to be produced by a serine-type protease of polymorphonuclear leukocytes from IgG which is permeated from the vessels in the initial stage of inflammation.

Large numbers of experiments has been performed *in vitro* on the chemotaxis of leukocytes using many methods, and macrophages are found to be attracted by many substances, i. e., bacterial, serum-derived (complement-derived and not), lymphocyte-derived, tissue-derived, and

\* From the Department of Pathophysiology, Toxicology Institute, Kumamoto University Medical School, Kumamoto 860 Japan.

so on. However, the relative importance of these factors in the *in vivo* reaction is still far from clear. It should be emphasized that the *in vivo* study is very important to elucidate the mechanism of macrophage infiltration in the inflammatory sites.

The whole question of chemotaxis is still premature but is an extremely active and rapidly moving area of investigation, and "attracts" many of the investigators. The delineation of a molecular basis for *in vivo* chemotaxis in inflammation is the focus of much current interest and warrants further interesting investigations.

## 1. はじめに

炎症は(炎症性)刺激に対する一連の生体反応過程である。普通は刺激により惹起され、増強し、持続し、消退し、修復され、終焉するという連鎖反応をとる。各過程には、それを規定する活性物質と、その抑制物質、ならびにそれらを産生し調節する分子機構が存在しているはずである。本小論では、活性物質の一つとして chemotactic factor を取り上げ、特に肉芽性炎との関連において述べてみたい。しかし現段階ではわれわれは、その一断面の知識しか持ち合わせていないのが現状である。

## 2. 肉芽性炎とマクロファージ

19世紀以来の幾多の先人の努力により、炎症の形態学的側面はおおよそ明らかになつてきた。病原性の低い微生物感染、あまり強くない物理的因子(異物など)や低濃度の化学物質(ベリリウムなど)が作用した場合、最初の浸出を主とする急性反応は弱い、炎症反応は慢性化して数カ月以上続き、組織学的に血管の透過性の亢進や多核白血球(PMN)反応は低下し、マクロファージ(Burnet に従い MPH と略す)系の細胞(MPH, 類上皮細胞, 多核巨細胞), リンパ球(LYC), プラズマ細胞, 線維芽細胞の浸潤に置き換わり、新しい組織が作られて増殖性と形容される変化をとる。結核症、癩、梅毒、サルコイドーシス、ブルセラ症、リウマチ熱、真菌症のあるものなどでは、局所性の増殖性的特徴的パターンを示し、肉芽性と呼ばれている。これら肉芽性炎の組織像は、刺激因子と宿主側の条件により様々で、肉芽形成、巨細胞の出現頻度やその形態像も様々である。したがって肉芽性炎の定義そのものも人によつてかなりの幅があり、炎症性肉芽腫も immature, mature (foreign body), epithelioid あるいは pure, complex などに分ける人もある<sup>1)</sup>。

しかし肉芽性炎の基本形態単位は MPH ということができる<sup>2)3)</sup>。この炎症巣に浸潤する MPH は、末梢血中の単球に由来し<sup>4)5)</sup>、末梢血単球は骨髄の前駆細胞に由来する<sup>4)</sup>。腹腔浸出 MPH, 肺胞 MPH も同様に末梢血

単球に由来する。この浸出した MPH は菌体物質や表面活性物質などにより刺激されて<sup>6)7)</sup>、やがて類上皮細胞になる。したがって類上皮細胞は高度に成熟分化した MPH と考えられている<sup>8)</sup>。巨細胞は MPH の細胞融合により出来る<sup>9)10)</sup>。かくて炎症性肉芽は完成する。

末梢血単球が血管から組織へ浸潤する形態学は、光顕、電顕レベルでは PMN と同様である<sup>5)11)</sup>。すなわち拡張した細静脈の血流が低下するとともに白血球が辺縁流に現れ①血管壁に膠着し、②偽足を血管内皮細胞間の gap に挿入して通過し、③基底膜を通過し、④血管外組織へ遊出——する。急性炎でも MPH は出現するが一過性であるのに比べ、慢性炎、肉芽性炎では MPH の浸潤は持続性である。それは①骨髄よりの持続的動員とともに、②浸出した MPH が局所で長時間寿命を保ち、また③局所で分裂増殖する——ことによると考えられている<sup>2)3)</sup>。このことは刺激物質が細胞内に持続して存在することにより起こり、刺激物質が消失すると反応も消失する<sup>2)12)</sup>。この刺激物質の持続は、①生菌の場合はその持続性の存在、②MPH が原因物質を分解消化しえない場合——に起こり、また過敏症の出現はしばしば慢性化の原因になると考えられている<sup>2)</sup>。

このようにして出来た炎症性肉芽腫には、low turnover granuloma と、high turnover granuloma があり<sup>2)3)</sup>、low turnover granuloma は炭素やカラゲナンのような不活性物質で起こり、成熟した異物型肉芽腫で、刺激物質はすべての MPH の細胞質にあり、新しい MPH の侵入も増殖も少なく、長寿命の MPH で支えられている。一方 high turnover granuloma は、パラフィンや結核菌などの比較的毒性の強い物質により起こる類上皮型肉芽腫で、原因物質は一部の MPH にしかみられず、新しい MPH の侵入も分裂も盛んで、短寿命の若い MPH で占められ、持続的侵入により支えられている。刺激物質の分解が起こると、low turnover granuloma に移行する。

## 3. マクロファージの Chemotaxis

このように肉芽性炎の強い MPH 浸潤をみると、これが chemotaxis (CTX) によつて末梢血より遊走して

きたのではないかということは、容易に考えられる。

CTXは“A reaction by which the direction of locomotion of cells or organisms is determined by substances in their environment”と定義される<sup>13)14)</sup>。Metchnikoff<sup>15)</sup>が比較病理学的研究で示したように、CTXは単細胞生物から動植物細胞に至るまで広く認められる現象である。CTXという言葉はPfeffer(1884)<sup>16)</sup>により初めて名付けられ、Leber(1888)<sup>17)</sup>はこの名を白血球に適用した。以来多くの手技により多くの人びとにより繰り返して研究されてきたが、一般の細胞運動と特殊な方向性をもつた運動であるCTXとの差異、その底に流れる細胞内メカニズム、これらの調節因子とその機構、*in vitro*でみられるCTXと*in vivo*でみられる細胞遊走との関係——などいろいろの疑問は未解決である。研究は遊走因子の発見とその細胞に対する効果に向けられているが、以下に述べる種々の遊走因子が、いろいろの炎症巣で同じように効果的に作用しているとは思われない。CTXは*in vitro*では効果的に証明されるが、*in vivo*では必ずしもそうではない。*In vitro*の結果をそのまま*in vivo*に持ち込むのは困難で、危険ですらあり、多くの問題を残している。例えば抗原抗体複合物は*in vitro*では新鮮血清の存在下で白血球遊走を起こすが<sup>18)</sup>*in vivo*の効果は曖昧である(Cliff<sup>19)</sup>)。

#### (1) *In vivo*の研究(表1)

Leber(1888)<sup>17)</sup>は細菌、組織腐敗物、ブドウ球菌の抽出液をカエルやウサギの角膜や前眼房に注射すると、白血球が集まるのをみてCTXと名付けた。Clark and Clark(1920, 1922)<sup>20)21)</sup>はオタマジャクシの半透明な尾を使い、いろいろな物質に対し白血球が浸潤するのを観察した。その後その幼生のMPHが傷害細胞や赤血球にCTXを示し、細胞が死ぬとMPHが遊走し貪食するのを観察している<sup>22)</sup>。Sandison(1924, 1931)<sup>23)24)</sup>のrabbit ear chamber法は、*in vivo*でCTXが証明できる可能性を開いた。しかし炎症組織内での細胞の進行路は矢のように直線ではなく、抵抗の少ない結合線維間を、線維を足場としてのろろ這っているようにみえた<sup>24)</sup>。このことがCTXによるかどうかの判断に混乱を起こしている。Allisonら<sup>25)</sup>のrabbit ear chamberを使った熱炎症での観察や、Cliffら<sup>19)</sup>の*in vivo*で抗原抗体複合物を使った観察で、白血球のCTXによると思われる方向性のある遊走を認めなかつたことから、白血球浸潤がCTXによるかどうか疑問視された。しかしBuckley<sup>26)</sup>は同様にrabbit ear chamberを使い、毛細血管を障害しないように極めて小さい無菌的障害を組織に与えると、4時間頃からPMNが障害部へ遊走し、24時間たつと障害中心部に運動性に富んだ多数のPMNが集まり、at randomに運動し、48時間頃にMPHが遊走してPMNは消滅するのをみた。すなわち病巣中

心部にはrandom migrationがみられたが、周辺部では明らかに中心部に向かつた方向性のある運動を観察し、濃度勾配によるCTXと結論した。Keller and Sorokin<sup>27)</sup>は、炎症巣では大多数の白血球は病巣中心付近で血管から出るので、遊走因子の濃度勾配はなく、そのような条件では*in vitro*でもCTXはみられないと説明している。しかしこの説明では、なぜ白血球浸潤が起こるかという疑問を残し何ら説明にはならない。むしろ病巣中心部の高濃度の遊走因子がCTXを抑制したと考える方が考えやすい。事実カゼインの過量がCTXを抑制するという成績がある<sup>28)</sup>。

Wilkinsonら<sup>29)</sup>はグリコーゲンによる腹腔中への白血球の出現と、遊走因子出現の時間経過を観察し、PMN遊走因子の出現は2峰性(数時間と24時間)で、MPH遊走因子は6時間まではPMNのそれと同時にであるが、その後数日間はプラトーを示し、腹腔内へのMPHの出現は徐々に始まり4日で最大となる。すなわち両遊走因子は同時に出現しているのに、それに対する反応にMPHが長時間かかっている。この理由に両白血球の遊走速度の差が考えられるか<sup>30)</sup>、少なくとも*in vitro*ではこのように長時間はかからず、Boyden chamberでは数分で遊走を始めることが知られている。

この仕事は、2種の白血球に対する遊走因子が体内に出現すると、間もなくこれら因子が作用すると考えられる白血球の出現を起こすので、炎症の細胞浸潤にCTXが重要であるという証拠を示しているとともに、両白血球に対する遊走因子は異なつた物質である(白血球特異性遊走因子)ことを示唆している。Postlethwaite and Snyderman<sup>31)</sup>はモルモット腹腔で、Sherら<sup>32)</sup>はウサギ前眼房で同様の現象を観察している。

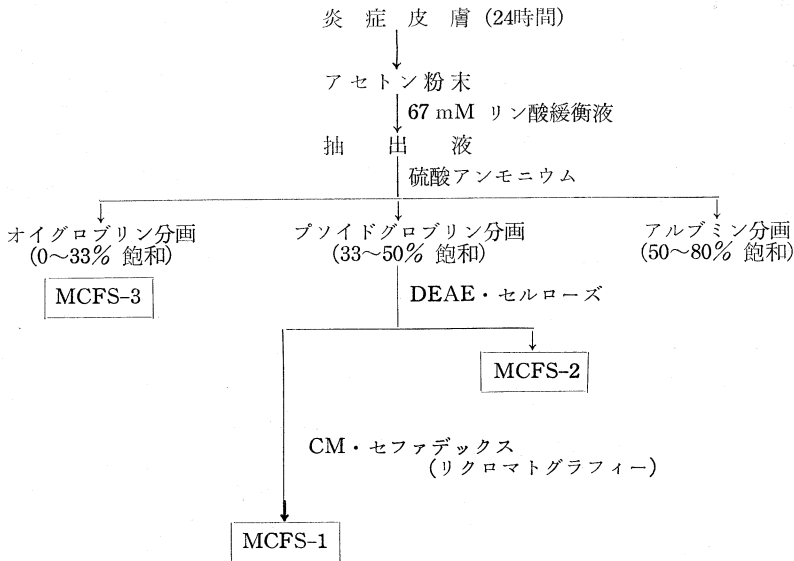
次に実際の炎症の場にMPH遊走因子があるかどうか問題となる。われわれは炎症の場の物質レベルでの解析を志し、モルモットのツベルクリン反応部皮膚<sup>33)</sup>および牛血清グロブリンによる遅延型過敏症皮膚<sup>34)~36)</sup>の抽出液が強いMPH遊走活性を示すことを見出し、後者の最も強い活性を示す因子をDiscゲル電気泳動的に単一にまで精製し(表2, 図), MCFS(MPH-chemotactic factor from skin)-1と名付けた。この物質は分子量約150,000の易熱性の糖蛋白でpI 6.7~6.9であり、これまで*in vitro*での研究で報告されたリンホカインや補体因子と異なる。この因子は*in vivo*でもMPH浸潤を起こす。MCFS-1はIgGと共通抗原性を示さないが、モルモット血清のβ-グロブリン域に共通抗原性を示す物質があり、前駆物質の可能性を示しており、現在追求中である。更にMCFS-1やIgGに対するウサギ抗血清を使ったアフィニティーカラムでの吸収実験から、MCFS-1(抗MCFS-1抗体で吸収, 抗IgG抗体で非吸収)のほかにMCFS-2(両抗体で非吸収), MCFS-3

表1 炎症巣のマクロファージ遊走因子

動物	炎症(起炎物質)	性質(分子量, その他)	報告者(年)	
皮膚	ツベルクリン反応	IgG, アルブミン相当分子量	Kambara ら (1972) <sup>33)</sup>	
	遅延型過敏症 (BGG, EA, OCBC)		Cohen ら (1973) <sup>41)</sup>	
	アレルギー炎 (DNP-アスカリス)		{ a. 150,000, 易熱性, IgG 由来 b. 14,000 (C5a), 耐熱性 c. 700,000, 耐熱性	Hirashima ら (1976) <sup>37)</sup> Honda ら (1978) <sup>38)</sup> Hayashi ら (1978) <sup>39)</sup>
	ツベルクリン反応 遅延型過敏症(BGG)		{ MCFS -1. 150,000, 易熱性 pI 6.7~6.9 -2. -3. 抗 IgG にて吸収	Kambara ら (1977) <sup>34)</sup> Ueda, Kambara(1978) <sup>35)</sup>
腹腔	浸出液(グリコーゲン)	12,500, 耐熱性 トリプシンにて失活	Wilkinson ら (1973) <sup>29)</sup>	
	浸出液 (Horse radish peroxidase)		Postlethwaite, Snyderman (1975) <sup>31)</sup>	
眼	眼房水 (人血清アルブミン)		Sher ら(1976) <sup>32)</sup>	

BGG:牛血清γグロブリン, EA:卵白アルブミン, OCBC:O-Chlorobenzoyl Chloride

表2 遅延型アレルギー炎症巣のマクロファージ遊走因子(MCFS)の精製<sup>34)-36)</sup>



(抗 IgG 抗体で吸収) の合計 3 種の MPH 遊走因子が炎症局所に存在することが判明したが<sup>35)</sup>, MCFS-1 がこの炎症では最も強い活性を示した(表3)。

Hirashima ら<sup>37)38)</sup>は DNP-ascaaris 抽出物を抗原として惹起したモルモット皮膚のアレルギー炎症巣から a, b, c の 3 種の MPH 遊走因子を抽出精製し, a 因子は核酸を含まない易熱性蛋白で分子量約 150,000, IgG と共通抗原性を示し, PMN には遊走活性を持たない。b

因子は耐熱性で分子量約14,000, c 因子は耐熱性で分子量は 70,000 以上であり, この炎症ではそれぞれの活性比は 60 : 30 : 1 であることを示した。更にモルモットのツベルクリン反応巣にも同様の a, b, c 3 種の MPH 遊走因子があり, その活性比は 35 : 5 : 60 であり, b 因子は C5a であることを示した<sup>39)</sup>。すなわち炎症の種類により各 MPH 遊走因子の活性に差があることを示し, 極めて興味が持たれる。また Ishida ら<sup>40)</sup>はこの a 因子

表3 マクロファージ遊走因子(MCFS)の免疫吸収<sup>35)</sup>

試料	濃度 (O. D. 280)	遊走活性*	吸収された遊走活性 (%)	
			抗 MCFS-1 アフィニティーカラム	抗 IgG アフィニティーカラム
抽出液	3.5	107	50	23
MCFS-1	0.05	257	84	2
MCFS-2	0.1	133	0	10
MCFS-3	1.0	105	16	47

\* 5視野(400倍)の遊走マクロファージ数。

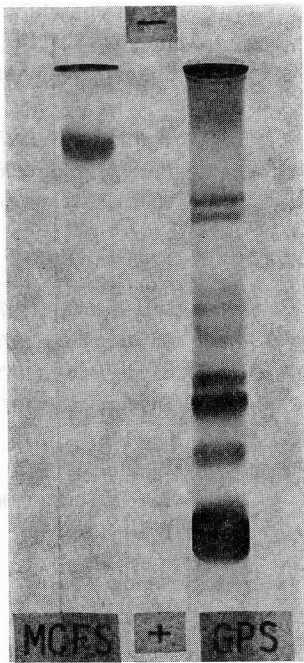


図 MCFS-1の Disc ゲル電気泳動 (左)  
右は正常モルモット血清

と類似の MPH 遊走因子が、PMN よりのセリン型プロテアーゼ(易熱性、分子量約14,000)による IgG 分解で産生されることを証明し、炎症反応の初期に起こる血管透過と PMN 浸潤が、後に起こる MPH 浸潤に関連していることを示している。

Cohenら<sup>41)</sup>もアレルギー-炎局所抽出液に IgG およびアルブミン相当分子量の二つの MPH 遊走因子を報告しているが、その後の精製や検討が行なわれていない。

これら各グループの MPH 遊走因子の異同については今後に残された問題である。

## (2) *In vitro* の研究 (表4)

CTX の研究は、PMN に対して *in vitro* で最もよく研究されている。Harris<sup>42)43)</sup>はそれまでのいろいろの CTX 測定法を検討批判し、単離した白血球の運動を連続して写真にとる方法を考案した。この方法を使つて、

ある種の細菌や澱粉粒が確かに PMN に CTX を示すことをみた。白血球が 100 $\mu$  の距離まで細菌に近づくと、random な運動は変わつて直線状に菌に向かって遊走する。またそれまで組織崩壊物に遊走活性があると信じられていたが、彼の方法では組織崩壊物、自己融解組織、組織のトリプシンやペプシン消化産物には CTX 活性を認めなかつた。

Boyden<sup>48)</sup>は、Boyden's chamber 法と呼ばれる優れた方法を考案し、とりわけ抗原抗体複合物が強い遊走活性を示すことをみた。しかし同じ複合物が遊走を抑制することもある<sup>44)</sup>。現今の多くの CTX の研究は Boyden 法で行なわれているが、Nelsonら<sup>45)</sup>は agarose 法を考案し、Boyden 法に勝ると言っている。これらの測定法が、本当に CTX をみているのかどうかという問題とともに、相互の優劣については今後に残された問題である。

MPH は遊走因子に影響されないと考えられた時代もあつたが、Keller and Sorkin<sup>46)</sup>は遊走因子が、PMN と MPH で異なつた効果を示すことを最初に見出した。カゼインは PMN にも MPH にも遊走を起すが、*E. coli* や *Staphylococcus albus* の培養上清は PMN のみに遊走効果を示した。続いて Ward<sup>47)</sup>は、抗原抗体複合物で処理したウサギ血清に MPH 遊走活性があり、補体は関与しないと報告した。

その後現在まで、表4に示すようにいろいろの MPH 遊走因子が報告されている。Keller and Sorkin は混乱をさけるために、直接に遊走効果を示す物質を cytotoxine と呼び、cytotoxine 産生を起すものを cytotoxigen と呼ぶことを提唱している<sup>48)</sup>。しかしこの区別は、標品の純度の問題や測定法の問題 (*in vitro* 測定法では血清加メディウムを使うことなど) などから困難なことが多い。今まで報告された MPH 遊走因子は、細菌性因子、血清因子(補体由来とそうでないもの)、白血球因子(PMN, MPH, LYC)、組織因子などが主なものである。

### ① 細菌性のマクロファージ遊走因子

結核菌や他のミコプラズマのアジュバント注射によつて、特異的に MPH-類上皮細胞肉芽腫が作られるこ

表4 *In vitro* のマクロファージ遊走因子

動物	由来	性 (分子量, その他)	報告者(年)
<u>細菌性</u>			
	肺炎菌		Ward(1968) <sup>47)</sup>
	大腸菌		Horwitz, Garret(1971) <sup>55)</sup>
	Corynebacterium 培養濾液	非透析性, 血清と無関係, 100°C失活	Wilkinson(1973) <sup>50)</sup>
<u>血清由来</u>			
ウサギ	正常血清	200,000 <sup>57)</sup>	{Keller, Sorkin(1967) <sup>56)</sup> Wilkinsonら(1969) <sup>57)</sup> Borel, Sorkin(1969) <sup>58)</sup>
モルモット	正常血漿, 血清	90,000, 易熱性	Hausmanら(1972) <sup>59)</sup>
ヒト	希釈血漿	>30,000, 易熱性, DFP 無効	Jungi(1977) <sup>60)</sup>
	血清+spermatozoa		Maroni, Wilkinson(1971) <sup>87)</sup>
<u>(補体由来)</u>			
ウサギ	血清+プラスミン(C3a), +IC		Ward(1968) <sup>47)</sup> , 1974 <sup>66)</sup>
	血清, 血漿+IC		Borel, Sorkin(1969) <sup>58)</sup>
モルモット	血清+IC, cobra venom, endotoxin(C5a)	13,000~15,000, 耐熱性	Hausmanら(1972) <sup>59)</sup>
モルモット	血漿+結核菌, endotoxin	抗補体にて抑制	Symonら(1972) <sup>49)</sup>
ヒト	血清+endotoxin(C5a)	15,000 <sup>62)</sup>	{Snydermanら(1972) <sup>61)</sup> Lett-Brownら(1976) <sup>62)</sup>
マウス	血清+endotoxin		Snydermanら(1975) <sup>63)</sup>
モルモット	C5+MPH proteinase	<12,500	Snydermanら(1972) <sup>64)</sup>
モルモット	C5+トリプシン, C1423	15,000	Snydermanら(1971) <sup>65)</sup>
<u>(白血球関係)</u>			
ウサギ	PMN lysate(cationic peptide)		Ward(1968) <sup>47)</sup>
ウサギ	血清+PMN 顆粒		Borel, Sorkin(1969) <sup>58)</sup>
ウサギ	血清, 血漿+顆粒分画, 顆粒後上清 IC 貪食 PMN 上清		Borel(1970) <sup>68)</sup>
ウサギ	IgG+顆粒セリン型プロテアーゼ		Ishida(1978) <sup>40)</sup>
ラット	貪食 MPH の上清		Wardら(1977) <sup>69)</sup>
<u>(血液凝固系)</u>			
ヒト	カリクレイン, プラスミノゲン・アクチベーター		{Gallin, Kaplan(1974) <sup>71)</sup> Kaplanら(1973) <sup>72)</sup>
ヒト	フィブリノーゲン+トロンビ ン(フィブリノペプチド)	2,000, 耐熱性	Kayら(1973) <sup>70)</sup>
<u>リンパ球由来</u>			
モルモット	LNC+抗原	35,000~55,000, 耐熱性	Wardら(1969) <sup>73)</sup> , 1970 <sup>74)</sup>
モルモット	PEC+抗原, Con A	12,500, 耐熱性, トリプシン失活	Wahlら(1974) <sup>75)</sup>
モルモット	{SpC+抗原 腹水	12,500, 耐熱性, トリプシン失活	Postlethwaite, Snyderman (1975) <sup>31)</sup>
ニワトリ	無γ症 SpC+ConA, PWM		Altman, Kirchner(1972) <sup>76)</sup>
ニワトリ	PB, SpC, ThyC+PPD, ConA	12,500, 耐熱性, トリプシン失活	Altman, Kirchner(1974) <sup>77)</sup>
ヒト	PB+PPD, PHA		Snydermanら(1972) <sup>61)</sup>
ヒト	PB+PPD, PHA	12,500, 耐熱性, トリプシン失活	Altmanら(1973) <sup>78)</sup>
ヒト	PB, T細胞, B細胞+ConA, PHA		Macklerら(1974) <sup>79)</sup>
ヒト	PB, T細胞, B細胞+EAC, PHA	12,500	Altmanら(1975) <sup>80)</sup>
ヒト	PB+PHA, ConA	15,000	Lett-Brownら(1976) <sup>62)</sup>
マウス	SpC+PHA, ConA, PWM		Meltzer(1976) <sup>81)</sup>
マウス	SpC+抗原, マイトゲン	①38,000 ②13,000	Leonard, Meltzer(1976) <sup>82)</sup>
サル, マウス	マラリア SpC 抽出液, 上清	80,000, 易熱性, トリプシン失活	Wyler, Gallin(1977) <sup>83)</sup>
ヒト	Transfer factor	<5,000, 易熱性	Gallin, Kirkpatrick (1974) <sup>85)</sup>

表4 (つづき)

動物	由来	性質 (分子量, その他)	報告者(年)
ヒト	PB+セロトニン		Foonら(1976) <sup>84)</sup>
その他			
ニワトリ	胎仔+New Castle, Mumpus ウイルス 結合繊維分解産物		Wardら(1972) <sup>86)</sup> Stecher(1975) <sup>91)</sup>
ヒト } ニワトリ }	コラーゲン(type 1), $\alpha$ 鎖, ペプチド	300,000, 100,000 OA より小	Postlethwaite, Kang (1976) <sup>93)</sup>
	コラーゲン		Chang, Houck(1970) <sup>92)</sup>
	ミオグロビン(Sigma 製)		Jungi(1977) <sup>89)</sup>
	カゼイン		{Keller, Sorkin(1967) <sup>88)</sup> Jungi(1977) <sup>28)</sup> Wilkinson(1972) <sup>90)</sup> Symonら(1972) <sup>49)</sup>
	N-formyl-methionylpeptide		{Schiffmannら(1975) <sup>94)</sup> Aswanikumarら(1976) <sup>95)</sup>

IC:免疫複合物, MPH:マクロファージ, PMN:多核白血球, LNC:リンパ節細胞, PEC:腹腔浸出細胞, SpC:脾細胞, ThyC:胸腺細胞, PB:末梢白血球, OA:卵白アルブミン

とから、結核菌や他のミコプラズマの CTX 効果が調べられた。Boyden<sup>18)</sup>, Symonら<sup>49)</sup>, Wilkinsonら<sup>50)</sup>は、結核菌が直接には PMN にも MPH にも遊走効果を示さないが、血漿または血清に作用して初めて MPH に強い遊走活性を示すことを知った。結核菌の細胞質分画は菌細胞壁分画より遊走活性が強い。しかしこの活性は抗補体物質で抑制されるので、補体由来と考えられている。一方 Wilkinsonら<sup>50)</sup>は、anerobic corynebacterium の培養濾液が血清と関係なく直接に MPH に特異的に遊走活性を示すことをみた。この活性は菌増殖の log 期に出現し、非透析性で60°Cで安定であり、トリプシンやキモトリプシン処理で失活するので、蛋白あるいはペプチドと考えられた。この因子は MPH に特異的で、PMN や好酸球には遊走活性を示さない。更に、この菌の遊走因子産生能と網内系刺激能(炭素除去能)が相関し、MPH 肉芽腫形成能と免疫付与能とが密接に関係している<sup>51)52)</sup>ことから、MPH の CTX による遊走は、特異的免疫反応の増強に重要な現象である可能性があると推論している。しかしこのように *in vitro* と *in vivo* の現象を短絡させるのは危険である。事実高分子の菌細胞壁 lipid や Wax D は結核菌の重要なアジュバント活性分画<sup>53)54)</sup>であるが、Wax D には遊走因子産生能はみられない。

このほか、肺炎球菌の可溶化物<sup>47)</sup>、大腸菌<sup>55)</sup>の MPH 遊走活性の報告がある。しかし細菌性因子自体に直接の MPH 遊走活性があるかどうかの疑問は、慎重に考慮する必要がある。

② 血清因子

正常のウサギやモルモットの血清には MPH 遊走活性があり<sup>56)~59)</sup>、その分子量は約 200,000<sup>57)</sup> あるいは 90,000<sup>59)</sup> と推定されている。血漿には遊走活性がないの

で、血液凝固過程で産生されると考えられた<sup>58)</sup>。またヒト血漿を希釈すると易熱性の高分子遊走因子が出現し、これは C3a, C5a, カリクレイン, 血液凝固, フィブリン分解, isoantibody-bound cell-complement interaction とも無関係であるという<sup>60)</sup>。希釈による抑制物質の不活化、遊走因子の unmask などが考えられている。

一方血清に免疫複合物<sup>47)58)59)</sup> や endotoxin<sup>49)59)61)~63)</sup> を作用させると、分子量約 13,000~15,000<sup>59)62)</sup> の MPH 遊走因子が産生され、C5a と考えられている<sup>59)61)62)</sup>。事実 C5 に MPH のプロテアーゼ<sup>64)</sup>、トリプシン<sup>65)</sup>、C1423<sup>65)</sup>などを作用させて作った C5a に、*in vitro* での MPH 遊走活性が認められた。また血清にプラスミンを作用させて出来た MPH 遊走活性は C3a と考えられたが<sup>47)66)</sup>、C3a に活性がみられないという報告もある<sup>65)</sup>。この補体由来の MPH 遊走因子についての問題は、補体欠損動物が正常動物と同様に炎症反応を起こす<sup>67)</sup>ことであり、*in vivo* での補体因子の役割について疑問をなげかけている。

また血清や血漿に PMN の顆粒分画<sup>58)68)</sup> を作用させると MPH 遊走活性が出現し、PMN lysate そのもの<sup>47)</sup>、免疫複合物貪食 PMN の培養上清<sup>68)</sup>などに MPH 遊走活性が報告され、PMN のライソゾーム酵素の関与の可能性を示している。更に血漿に結核菌<sup>49)</sup>を作用させると遊走活性が出現するといわれる。また一方、フィブリノーゲンのトロンビン分解産物である分子量 2,000 のフィブリノペプチド<sup>70)</sup>や、カリクレイン<sup>71)</sup>、プラスミノゲンアクチバイター<sup>71)72)</sup>が MPH 遊走を起こすという。

この正常血清に存在する MPH 遊走因子と、補体由来因子、その他の血清由来のもの異同や相互関係については、*in vivo* におけるそれらの役割とともに未だ不明の点が多く、今後追求されなければならない。

### ③ リンパ球由来のマクロファージ遊走因子

Ward 氏<sup>73)74)</sup>は、遅延型アレルギー状態にあるモルモットのリンパ節細胞に、対応抗原を加えて培養すると上清に MPH 遊走因子が出現し、それは非透析性、耐熱性で、分子量 35,000~50,000、Disc ゲル電気泳動でアルブミン分画にあり、PMN 遊走因子や MIF とそれぞれ異なる物質であることを示した。その後表 2 に示すごとく多くの報告<sup>31)61)62)75)~85)</sup>があるが、分子量は約 12,500<sup>31)75)77)78)80)82)</sup>、耐熱性<sup>31)73)~75)77)78)</sup>でトリプシンで失活<sup>31)75)77)78)83)</sup>、C3a<sup>78)</sup>や C5a<sup>75)78)80)</sup>と異なる。Postlethwaite and Snyderman<sup>31)</sup>がモルモット腹腔浸出液に見出した活性物質も類似のものである。ただマウスのは分子量 38,000 と異なっている<sup>82)</sup>。ブルザ抽出による agammaglobulinemia のニワトリ脾細胞も産生能があり<sup>76)</sup>、ブルザ LYC に産生能がなく<sup>77)</sup>、B-mitogen で産生されない<sup>81)</sup>ことなどから、この MPH 遊走因子は T 細胞由来と考えられているが、人末梢血の T, B 両細胞は同一の活性物質を作るという報告がある<sup>80)</sup>。

人の末梢血 LYC にセロトニン (ヒスタミンでは不可) を作用させると活性物質ができるという報告<sup>84)</sup>や、人の dialyzable transfer factor は、分子量 5,000 以下の易熱性の遊走活性があり<sup>85)</sup>、またマラリア感染脾細胞の抽出液や培養上清に分子量 80,000 の MPH 遊走因子の報告がある<sup>83)</sup>。

### ④ その他のマクロファージ遊走因子

ウイルス感染をうけた chick embryo cell<sup>86)</sup>や, spermatozoa<sup>87)</sup>の遊走因子産生が報告されている。

Keller and Sorkin<sup>88)</sup>はカゼインが PMN と MPH に補体と無関係に遊走活性を示すことを見出し、数人が確認した<sup>28)49)90)</sup>。また結合繊維分解産物<sup>91)</sup>、コラゲン<sup>92)93)</sup>とその分解産物<sup>93)</sup>、ミオグロビン<sup>89)</sup>などの遊走活性の報告がある。更に単純な合成物 N-formyl-methionyl peptide の遊走活性が報告され<sup>94)95)</sup>、PMN におけると同様に、MPH への作用メカニズムの研究に使用されつつある。

## 4. リンパ球遊走因子

リンパ球がプラズマ細胞とともに肉芽性炎に出現していることから、この炎症に免疫機構が関与している可能性が示唆され、多くの肉芽性炎の診断に免疫学的皮膚反応が利用されている。過敏症と関連した炎症の LYC やプラズマ細胞は、胸腺摘出後には減少<sup>96)</sup>、一方抗原性の弱いカラゲナンでは LYC の浸潤はまれである。

LYC が運動することは以前から知られていたが<sup>97)98)</sup>、遊走因子の発見は 1970 年代になつてからである。Ward 氏<sup>99)</sup>は感作動物 LYC と対応抗原との培養上清に LYC 遊走因子のあることを報告した。この方向性の研究として、Wilkinson 氏<sup>100)</sup>は endotoxin 活性化血漿、カゼイ

ン、変性蛋白、protein A が、mitogen 活性化 LYC を遊走させ、この CTX が phospholipase C や sphingomyelinase C で抑制され、LYC の pronase 前処置により抑制されることから、細胞膜のリピド二重層に直接結合すると推測した。Ward 氏<sup>69)</sup>は、LYC 混合培養、コンカナバリン A 培養上清が T 細胞を、貪食 MPH の培養上清が T, B 両細胞を、抗 IgG 抗体が B 細胞を遊走させると報告している。

一方 Higuchi 氏<sup>101)</sup>は、IgM の中性 SH-プロテアーゼ分解により分子量約 14,000 の LYC 遊走因子が産生されることを報告した。

炎症皮膚については Cohen 氏<sup>41)</sup>が、MPH 遊走活性とともに、IgG とアルブミン相当分子量の LYC 遊走活性を認めた。Hayashi 氏<sup>39)102)</sup>はツベルクリン反応局所皮膚から、3 種の LYC 遊走因子を抽出精製している。a 因子は耐熱性、透析性の低分子ペプチド、b 因子は分子量約 14,000、c 因子は分子量 100,000 以上であり、a 因子と類似因子が IgG の中性 SH-プロテアーゼ分解で産生されることを示している。

肉芽性炎に過敏症はよく随伴するが、過敏症がなくても肉芽性炎はでき(炭素など)、過敏症があつても肉芽性炎にならないことがある(ツベルクリン反応など)。したがつて肉芽性炎における LYC の役割についても、LYC 遊走因子そのものについても、研究は未だ premature であるので紙面の制限もありこれ以上ふれない。

## 5. 肉芽性炎におけるマクロファージ浸潤の機構

炎症において最も興味がある問題は、流血中の白血球が炎症巣に CTX によつて出現するかどうか、もしそうならどのような物質がその効果を担っているかということである。ここに CTX が登場してくる所以がある。上述のように肉芽性炎においては MPH を中心に考えるのが妥当であるが、肉芽腫の最終の形までただ単に MPH 遊走因子のみに依存しているとはいえないが、初期の MPH の遊走と、その後の末梢血単球の持続性の流入を支配することにより、肉芽性炎を支えているであろうことは容易に考えられる。

### (1) 炎症巣のマクロファージ遊走因子

まず炎症巣に MPH 遊走因子が存在するかどうかの問題は、われわれ<sup>33)~36)</sup>、林ら<sup>37)~39)</sup>、Cohen 氏<sup>41)</sup>などにより、アレルギー炎の皮膚で確かめられた。しかも炎症の種類によりその活性比が異なることを林ら<sup>39)</sup>は示した。これらの炎症では分子量 150,000 の大分子蛋白が最も活性が強く<sup>34)~36)38)39)</sup>、既報の *in vitro* でのリンホカインや C5a と異なり、C5a の活性は極めて弱く<sup>38)39)</sup>、補体欠損動物に炎症が正常動物と同じように起こる問題を解決している。

少し意味は異なるが、Wilkinson 氏<sup>29)</sup> Postlethwaite



and Snyderman<sup>31)</sup>は腹腔浸出液に、Sherら<sup>32)</sup>は前眼房水で、CTX 活性を認めている。前者の分子量は12,500と小さい<sup>31)</sup>。

## (2) マクロファージ遊走因子の *in vivo* における作用

次の問題は、これら炎症局所で産生された MPH 遊走因子が、どのようにして流血中の MPH を遊出させるかということであろう。われわれの Disc ゲル電気泳動的に単一にまで精製した因子 (MCFS-1) は、正常動物皮内注射で MPH 遊出を起こす<sup>34)~36)</sup>。局所の遊走因子は拡散して血管壁に達することは容易に考えられるが、面白い未解決の問題は、遊走因子と白血球の出合いの場がどこかという点である。血管内の白血球は遊走刺激に反応しないといわれる<sup>103)</sup>。血管内皮が遊走因子や他の蛋白を外側から内側へ通し、白血球を膠着させようかどうかの研究は未だない。血管内皮を障害しない組織障害が白血球遊出を起こすという観察<sup>26)</sup>は、血管内皮の役割を示唆しているが直接証明がない。

血管からの遊出に先立つて、白血球はまず血管内皮に膠着する。この原因として白血球そのものが粘着性になるという考えは、rabbit ear chamber の観察で白血球が互いに膠着するという所見がみられないので考えにくいとされていた<sup>11)</sup>。しかし最近 PMN が遊走因子により粘着性になるという報告<sup>104)</sup>、活性化 MPH は凝集しやすいという報告<sup>105)</sup>、MPH が colony stimulating factor を出すという報告<sup>106)</sup>が出ている。

一方、血管内皮が粘着性をますという考えは昔からあり、表面のセメント物質、粘液多糖質、フィブリン、カルシウムなどの関与が考えられたが<sup>11)</sup>、電顕その他の研究からすべて否定され、結局血管内皮に白血球が膠着する機構は不明である<sup>11)</sup>。しかし依然としてこの考えは残っており、最近ブタ LYC の大動脈内膜への膠着に、ノイラミニダーゼ分解性の表面物質の集積により膠着が起こり、この物質が電顕でもみられるという報告が出ている<sup>107)</sup>。しかし白血球が遊出する細静脈についての成績はない。

*In vivo* の項で述べたように、白血球の CTX が *in vivo* でみられないと判断されていた時代には、内皮に膠着した後は細胞内因性の運動により血管壁を通過すると考えられていたが、その後の *in vivo* での直線状の集積の観察<sup>26)</sup>、遊走因子の注射による対応白血球の浸潤<sup>34)~36)</sup>、腹水中の遊走因子とそれに対応する白血球浸潤についての時間経過を追つての観察<sup>29)</sup>などから、炎症巣への白血球浸潤が CTX によるという状況証拠はかなり揃つてきた。しかし化学物質の濃度勾配を白血球が認識して方向性をもつて遊走するという厳密な意味での CTX の直接証明は、特に *in vivo* では困難であり未だない。

この血管透過に、血管透過因子の関与が考えられた時代もあつたが、ヒスタミンを始め他の透過因子に CTX 活性はみられず<sup>109)~111)</sup>、林ら<sup>111)~113)</sup>の血管透過因子 (vasoexin) の研究で、血管透過を起こす物質と PMN の CTX を起こす物質 (leucoegresin) は異なり、互いに他の作用は持たず、血管壁の血清蛋白の透過部位と PMN の遊出部位が異なるという研究などから否定された。

## (3) マクロファージ遊走の調節機構 (表5)

炎症巣においては *in vitro* の単純な系と異なり、活性物質と抑制物質によりいろいろな現象が調節されている。CTX においても同様で、その調節は①遊走因子そのもの、②細胞の反応性、③一般細胞運動、などに影響を及ぼすことによつていふと考えられる。

*In vitro* での MPH の CTX は、MPH の出所により差がある。例えば末梢血単球、腹腔浸出 MPH<sup>116)</sup>、肺胞 MPH<sup>47)</sup>は同一遊走因子に対する反応性が異なる。宿主の strain<sup>117)</sup>、年齢<sup>120)</sup>も関係する。細菌感染動物の MPH は遊走因子に反応性が高く<sup>117)</sup>、免疫不全状態<sup>66)</sup>、gnotbiot<sup>118)</sup>、ウイルス感染<sup>123)</sup>、担癌患者<sup>122)~124)</sup>や動物<sup>124)</sup>の MPH は反応性が低下している。癌組織<sup>125)</sup>やその血清<sup>124)</sup>、IgA<sup>126)</sup>や火傷患者血清<sup>127)</sup>に抑制因子が報告されている。また正常人血清に分子量 100,000 の易熱性の MPH-stimulating protein (それ自体には遊走活性はない) が報告された<sup>119)120)</sup>。Actin<sup>128)</sup>や過量のカゼイン<sup>28)</sup>が CTX を抑制することは、炎症局所の状態を示している可能性を秘める。Microtubule stabilizer<sup>129)</sup>や cAMP<sup>130)</sup>が抑制性に働き、endotoxin<sup>117)</sup>、polynucleotide<sup>117)</sup>、concanavalin A<sup>117)</sup>、cGMP<sup>129)</sup>、colchicine<sup>129)</sup>、vinblastin<sup>129)</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+131)</sup> が増強性に作用することは、MPH の受容体、膜の hyperpolarization<sup>132)</sup>やその後の細胞内機構に関係するのであろう。N-acetyl-tyrosine ethylester が CTX を抑制し、glycine ethylester、lysine ethylester、TAME の効果が弱いという成績<sup>133)</sup>は、Becker<sup>134)</sup>の PMN における esterase の成績と一致している。MPH 遊走因子はまた MPH の代謝亢進を起こし<sup>135)</sup>、lysosomal enzyme 産生、貪食、pinocytosis、酸素消費などを亢進させる。したがつて肉芽炎中の遊走因子は、MPH を遊走させるばかりでなく、代謝活性を亢進させ、活性化 MPH は遊走や貪食の間にいろいろの作用をもつ活性物質を細胞外に遊離して<sup>136)137)</sup>肉芽炎を増強している可能性も考えられる。

一方活性化 MPH は CTX を起こすが、PMN の研究で CTX は細胞の運動速度には影響を与えず、一定の方向に運動を変える機能であり<sup>138)139)</sup>、細胞のすべての表面に at random に伸ばしている lamellopodia が、遊走因子側のみに特徴的にみられるようになる。収縮蛋白の関与が考えられているが、random migration に影響することなく CTX の抑制はできず<sup>140)</sup>、遊走因子からの

表5 マクロファージ chemotaxis の調節因子

細胞	物質	報告者(年)
抑制, 低下		
肺胞 MPH と腹腔 MPH に差異		Ward(1968) <sup>47)</sup>
末梢血 MN と腹腔 MPH に差異		Boumsell, Meltzer(1975) <sup>114)</sup>
C3H/HeJ マウスの MPH		Goichot, Joyeux(1977) <sup>115)</sup>
免疫不全症の MPH		Ward(1974) <sup>66)</sup>
Gnotbiot のラット MPH		Jungi, McGregor(1978) <sup>118)</sup>
Cord MN	Cord LYC 上清	Kretschmerら(1976) <sup>116)</sup>
	火傷患者血清	Altmanら(1977) <sup>127)</sup>
	IgA(骨髄腫)	v. Epps, Williams(1976) <sup>126)</sup>
	マウス腫瘍(MW 6,000~10,000)	Snyderman, Pike(1976) <sup>125)</sup>
悪性黒色腫の MPH		Rubinら(1976) <sup>122)</sup>
癌患者の MPH		Boetcher, Leonard(1974) <sup>123)</sup>
ウイルス感染 MPH		Kleinermanら(1974) <sup>121)</sup>
	アクチン(易熱性)	Akogluら(1978) <sup>128)</sup>
	hexylene glycol	Crispe(1976) <sup>129)</sup>
	cAMP	Gallinら(1978) <sup>130)</sup>
	N-acetyl-tyrosine ethyl ester	Wilkinson(1974) <sup>133)</sup>
	過量のカゼイン	Jungi(1977) <sup>28)</sup>
促進		
BCG, endotoxin, polynucleotide, concanavalin A 処理 MPH		Meltzer(1975) <sup>117)</sup>
	Vinblastin, colchicine, cGMP	Crispe(1976) <sup>129)</sup>
	Ca <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup>	Wilkinson(1975) <sup>131)</sup>
	ヒト血清因子 (MW 100,000, 易熱性)	Leonard, Skeel (1976 <sup>119)</sup> , 1978 <sup>120)</sup>
MPH 細胞膜の hyperpolarization		Gallin, Gallin(1977) <sup>132)</sup>

MPH: マクロファージ, LYC: リンパ球, MN: 単球

情報が細胞に受け取られ、直線状運動に翻訳されるメカニズムは全く不明である。Becker ら<sup>134)</sup>は PMN の研究で、proesterase が esterase 1 に変わることで、エネルギー(無酸素的解糖)、Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>、収縮機構が CTX に必要で、proesterase が活性化される部位が CTX の方向を決めると述べている。このほか、遊走因子の濃度勾配の認識は、複数の受容体を想定し<sup>141)</sup>、立体的に考える<sup>142)</sup>と説明がつくと主張する人もある。このCTXの細胞性機構が明らかにならないと、その調節機構もまた充分には明らかにならないであろう。

#### (4) マクロファージ遊走因子の産生と、遊走因子の細胞特異性

冒頭で述べたように、炎症反応は一連の連鎖反応であり、まず血管の透過性の亢進が起こり、次いで白血球の浸潤が起こるが、これには順番があり、まず PMN が、次いで MPH が浸潤する。これは肉芽性炎を起こす結核菌やチフス菌の場合でも同様である<sup>143)144)</sup>。したがって先に起こる反応が次に起こる反応に関連ない影響していることは、充分考えられる。これを PMN の浸潤で見事に示したのが林ら<sup>111)~113)</sup>の研究である。

すなわちアルテジス反応や熱炎症において、反応局所から中性 SH プロテアーゼ、その拮抗因子、血管透過因子(vasoexin)、その拮抗因子、PMN 遊走因子(leucoegresin)を抽出精製し、炎症の natural mediator としての厳格な条件を最もよく満足するものであることを系統の実験で証明した。その中心的役割をなすものは中性 SH プロテアーゼで、これは炎症初期には局所の MPH から、その後は浸潤してきた PMN から遊離し、血管透過により浸出した IgG に作用して leucoegresin を産生する。Leucoegresin は PMN の遊出を起こし、PMN はまた中性 SH プロテアーゼを遊離するという輪廻によって炎症反応は進行する。また個々の活性物質には対応する拮抗物質があり、その作用相関により炎症反応の強さ、範囲、経過などが決定されることを示している。

MPH 遊走因子についても、最初の血管透過により浸出した IgG に、PMN のセリン型プロテアーゼが作用して、次に出てくる MPH の遊走因子を産生することが示された<sup>40)</sup>。われわれの MCFS-1 も<sup>34)~36)</sup>、共通抗原性物質が正常の血清にあり、前駆物質の可能性があり、血管透過により局所に出現したと考えられるが、この物質

が前駆物質であるのか、またそれが MCFS-1 に変わるメカニズムについては、現在追求中である。

炎症巣に出現する白血球の順序については、Paz and Spector<sup>145)</sup>のツベルクリン反応巣の観察があり、PMNと MPH の血管からの遊出には特異的な時間差はなく、両白血球は常に一緒に遊出するが、PMN が遊走速度が早く、局所で早く死滅するので、やがて寿命の長い MPH が著明になると述べ、順序は細胞そのものの性質によると言っている。

この現象を CTX の側からみると細胞特異性遊走因子の有無と、その産生の時間経過の問題となる。Harris<sup>146)</sup>は遊走因子は細胞特異的ではなく、多くの白血球は同じように反応するが、運動速度が各白血球により異なると考えた。In vitro の研究では C5a は MPH<sup>65)</sup>、PMN<sup>147)</sup>、好酸球<sup>148)</sup>、好塩基球<sup>149)</sup> のすべてに遊走活性を示すが、anaerobic corynebacterium は MPH のみに遊走活性を示す<sup>50)</sup>。そこで Wilkinson ら<sup>50)</sup>は、細胞に common receptor と cell-specific receptor があると考えた。Wissler<sup>150)~152)</sup>は細胞特異的 CTX は、二つ以上の因子の共同作用により統御されていて、cell-specific receptor によるのではなく、2 因子の濃度により PMN か好酸球の CTX が起こると考えた。しかしこの問題は、遊走因子の純度の問題と測定法の問題をはらむ。炎症巣よりの遊走因子については、leucocresin は PMN に<sup>111)~113)</sup>、MPH 遊走因子 a は MPH に<sup>37)~39)</sup>、MCFS-1 は MPH に<sup>34)~36)</sup> 特異的に作用する。これらの成績は、炎症巣において細胞特異的遊走因子の重要性を示している。

遊走因子産生の時間的経過については、腹腔浸出液中では同時 (PMN と MPH 遊走因子) といわれるが<sup>29)</sup>、炎症巣において各遊走因子の産生の時間経過を比較検討した研究はない。

#### (5) 肉芽性炎の運命とマクロファージ遊走因子

CTX により血管外に遊出した MPH は、炎症の場で種々の活性物質を細胞外に遊離して<sup>1136)137)</sup> 炎症反応を増強させ、肉芽性炎の持続と完成をみるが、肉芽性炎の維持には更に末梢血からの MPH の持続的遊出や、局所での MPH の分裂増殖、長寿命化が必要である<sup>23)</sup>。前者は CTX によるのが充分考えられるが、後者については別の mediators を考えるのが常道であろう。それには MPH から遊離される物質<sup>1136)137)</sup> も関係している可能性が考えられ、この意味では CTX が間接的に関連しているといえる。原因物質が MPH 内で分解・消化・失活されると、肉芽性炎も消退する<sup>23)</sup> ので、原因物質と MPH 遊走因子産生の間に関わるメカニズムについての研究は、今後に残された大問題の一つといえる。

## 6. 要 約

炎症反応は連鎖反応の過程であり、各反応にはその活性物質と抑制物質、それらを産生調節する分子機構が存在する。肉芽性炎も例外ではないが、このような観点から肉芽性炎そのものを一次的に解析した研究は未だみられない。

肉芽性炎ではマクロファージが基本構成細胞であり、肉芽性炎の命運はマクロファージの機能と動態に支配されている。そこでマクロファージ遊走因子を活性物質の一つとして取り上げ考察した。肉芽性炎の初期の末梢血からのマクロファージの遊出・遊走と、その後の持続性の遊出はマクロファージ遊走因子により支配されている。事実炎症局所から少なくとも3種のマクロファージ遊走因子が証明され、おのおのの活性比は炎症の種類により異なるが、最も強い活性は分子量 100,000 以上の蛋白であり、リンホカインや補体由来のものとは異なる。うち一つは初期の血管透過により局所に浸出した IgG に、多核白血球顆粒分画のセリン型プロテアーゼが作用してできる可能性が示された。

Chemotaxis の研究は主として多核白血球のそれについての in vitro の研究が主流を占めて行なわれてきた。マクロファージ遊走因子についても1970年代になつて主として in vitro の研究から始まり、細菌性、血清由来 (補体由来とそうでないもの)、リンパ球由来、組織崩壊物などについて多くの研究がみられるようになり、その調節因子や細胞性メカニズムについても研究が始まっている。しかし in vitro の成績をそのまま in vivo に持ち込むのは危険であり、極めて慎重な考慮が要求され、in vivo の研究の重要性が強調された。

遊走因子により遊出したマクロファージは成熟して類上皮細胞や巨細胞になり、肉芽性炎は完成するが、これらの過程には遊走因子以外の因子の存在が考えられる。肉芽性炎の維持にはまた遊走因子によるマクロファージの持続的流入が必要な条件の一つである。原因物質がマクロファージにより分解消化されると肉芽性炎は消退するが、この原因物質から遊走因子産生に至るメカニズムについては今後に残された問題である。

Chemotaxis の研究はあらゆる面で未だ premature であるが、極めて興味ある現象であり、多くの研究者を興奮させており、今後の成果が大いに期待される分野である。

## 文 献

- 1) Adams, D. O.: Am. J. Pathol., 84 : 164, 1976.
- 2) Spector, W. G.: In "Inflammatory Process (eds., B. W. Zweifach, L. Grant and R. T. McCluskey), Vol. III, Academic Press, New York, p. 277, 1974.

- 3) Spector, W. G. and Willoughby, D. A.: In "White Cells in Inflammation" (ed., C. G. van Armen), Thomas, Springfield, p. 93, 1974.
- 4) van Furth, R.: In "Mononuclear Phagocytes in Immunity, Infection and Pathology" (ed., R. van Furth), Blackwell, Oxford, p. 161, 1975.
- 5) Ebert, R. H. and Florey, H. W.: Brit. J. Exp. Pathol., 20 : 342, 1939.
- 6) Adams, D. O.: Am. J. Pathol., 176 : 17, 1974.
- 7) Blanden, R. V.: J. Reticuloendothel. Soc., 5 : 179, 1965.
- 8) Steinman, R. M. and Cohn, Z. A.: In "Inflammatory Process" (eds., B. W. Zweifach, L. Grant and R. T. McCluskey), Vol. I, Academic Press, New York, p. 449, 1974.
- 9) Gordon, S. and Cohn, Z. A.: Intern. Rev. Cytol., 36 : 171, 1973.
- 10) Mariano, M. and Spector, W. G.: J. Pathol., 113 : 1, 1974.
- 11) Florey, H. W.: In "General Pathology", 4th ed. (ed., H. W. Florey), Lloyd-Luke, London, p. 124, 1970.
- 12) Spector, W. G.: Intern. Rev. Exp. Pathol., 8 : 125, 1970.
- 13) Keller, H. U., Wilkinson, P. C., Abercrombie, M., Becker, E. L., Hirsch, J. G., Miller, M. E., Ramsey, W. S. and Zigmond, S. H.: Clin. Exp. Immunol., 27 : 377, 1977.
- 14) Ramsey, W. S. and Grant, L.: In "Inflammatory Process" (eds., B. W. Zweifach, L. Grant and R. T. McCluskey), Vol. I, Academic Press, New York, p. 287, 1974.
- 15) Metchnikoff, É., 1892. "メチニコフ炎症論" (飯島宗一・角田力弥訳), 文光堂, 東京, 1976.
- 16) Pfeffer, W., 1884 (14)より引用).
- 17) Leber, T., 1888 (14)より引用).
- 18) Boyden, S.: J. Exp. Med., 115 : 453, 1962.
- 19) Cliff, W. S.: J. Exp. Med., 124 : 543, 1966.
- 20) Clark, E. R. and Clark, E. L.: Am. J. Anat., 27 : 221, 1920.
- 21) Clark, E. R. and Clark, E. L.: Anat. Rec., 24 : 137, 1922.
- 22) Clark, E. R. and Clark, L. C.: Am. J. Anat., 46 : 91, 1930.
- 23) Sandison, J. C.: Anat. Rec., 28 : 281, 1924.
- 24) Sandison, J. C.: Anat. Rec., 50 : 355, 1931.
- 25) Allison, F., Jr., Smith, M. R. and Wood, W. B., Jr.: J. Exp. Med., 102 : 655, 1955.
- 26) Buckley, I. K.: Exp. Mol. Pathol., 2 : 402, 1963.
- 27) Keller, H. U. and Sorkin, E.: Experientia, 24 : 641, 1968.
- 28) Jungi, T. W.: Int. Arch. Allergy, 53 : 29, 1977.
- 29) Wilkinson, P. C.: "Chemotaxis and Inflammation", Churchill, Edinburgh, p. 149, 1974.
- 30) Stossel, T. P.: New Engl. J. Med., 290 : 717, 774, 833, 1971.
- 31) Postlethwaite, A. E. and Snyderman, R.: J. Immunol., 114 : 274, 1975.
- 32) Sher, N. A., Foon, K. A., Fishman, M. L. and Brown, T. M.: Infect. Immunity, 13 : 1110, 1976.
- 33) Kambara, T., Katsuya, H. and Maeda, S.: Acta Pathol. Jap., 22 : 465, 1972.
- 34) Kambara, T., Ueda, K. and Maeda, S.: Am. J. Pathol., 87 : 359, 1977.
- 35) Ueda, K. and Kambara, T.: Am. J. Pathol., 92 : 241, 1978.
- 36) 神原武・上田啓司: マクロファージの機能と動態—第1回阿蘇シンポジウム記録 1977 (武谷健二・林秀男編), 南山堂, 東京, p. 71, 1978.
- 37) Hirashima, M., Honda, M. and Hayashi, H.: Immunology, 31 : 263, 1976.
- 38) Honda, M., Hirashima, M., Nishiura, M. and Hayashi, H.: Virchows Arch. B. Cell. Pathol., 27 : 317, 1978.
- 39) 林秀男・石田貢・本田三男・平島光臣: マクロファージの機能と動態—第1回阿蘇シンポジウム記録 1977 (武谷健二・林秀男編), 南山堂, 東京, p. 60, 1978.
- 40) Ishida, M., Honda, M. and Hayashi, H.: Immunology, 35 : 167, 1978.
- 41) Cohen, S., Ward, P. A., Yoshida, T. and Burek, C. L.: Cell. Immunol., 9 : 363, 1973.
- 42) Harris, H.: J. Pathol. Bacteriol., 66 : 135, 1953.
- 43) Harris, H.: Brit. J. Exp. Pathol., 34 : 276, 1953.
- 44) Ward, P. A. and Becker, E. L.: J. Exp. Med., 127 : 693, 1968.
- 45) Nelson, R. D., Quie, P. G. and Simmons, R. L.: J. Immunol., 115 : 1650, 1975.
- 46) Keller, H. U. and Sorkin, E.: Int. Arch. Allergy, 31 : 575, 1967.
- 47) Ward, P. A.: J. Exp. Med., 128 : 1201, 1968.
- 48) Keller, H. U. and Sorkin, E.: Int. Arch. Allergy, 31 : 505, 1967.
- 49) Symon, D. N. K., McKay, I. C. and Wilkinson, P. C.: Immunology, 22 : 267, 1972.
- 50) Wilkinson, P. C., O'Neill, G. J. and Wapshaw, K. G.: Immunology, 24 : 997, 1973.
- 51) Suter, E. and White, R. G.: Am. Rev. Tuberc., 70 : 793, 1954.
- 52) Wilkinson, P. C. and White, R. G.: Immunology, 11 : 229, 1966.
- 53) White, R. G., Coons, A. L. and Connolly, J. M.: J. Exp. Med., 102 : 83, 1955.
- 54) White, R. G., Bernstock, L., Johns, R. G. S. and Lederer, E.: Immunology, 1 : 54, 1958.
- 55) Horwitz, D. A. and Garret, M. A.: J. Immunol., 106 : 649, 1971.
- 56) Keller, H. U. and Sorkin, E.: Experientia, 23 : 549, 1967.
- 57) Wilkinson, P. C., Borel, J. F., Stecher-Levin, V. J. and Sorkin, E.: Nature, 222 : 244, 1969.
- 58) Borel, J. F. and Sorkin, E.: Experientia, 25 : 1333, 1969.
- 59) Hausman, M. S., Snyderman, R. and Mergenhagen, S. E.: J. Infect. Dis., 125 : 595, 1972.
- 60) Jungi, T. W.: Int. Arch. Allergy, 53 : 18, 1977.
- 61) Snyderman, R., Altman, L. C., Hausman, M. S. and Mergenhagen, S. E.: J. Immunol., 108 : 857,

- 1972.
- 62) Lett-Brown, M. A., Boetcher, D. A. and Leonard, E. J.: *J. Immunol.*, 117 : 246, 1976.
  - 63) Snyderman, R., Pike, M. C., McCarley, D. and Lang, L.: *Infect. Immunity*, 11 : 488, 1975.
  - 64) Snyderman, R., Shin, H. S. and Dannenberg, A. M., Jr.: *J. Immunol.*, 109 : 896, 1972.
  - 65) Snyderman, R., Shin, H. S. and Hausman, M. H.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 138 : 387, 1971.
  - 66) Ward, P. A.: *Am. J. Pathol.*, 77 : 520, 1974.
  - 67) Frank, M. M., May, F., Gaither, T. and Ellman, L.: *J. Exp. Med.*, 134 : 176, 1971.
  - 68) Borel, J. F.: *Int. Arch. Allergy*, 39 : 247, 1970.
  - 69) Ward, P. A., Unanue, E. R., Goralnick, S. J. and Schreiner, G. F.: *J. Immunol.*, 119 : 416, 1977.
  - 70) Kay, A. B., Pepper, D. S. and Ewart, M. R.: *Nature New Biol.*, 243 : 56, 1973.
  - 71) Gallin, J. I. and Kaplan, A. P.: *J. Immunol.*, 113 : 1928, 1974.
  - 72) Kaplan, A. P., Goetzl, E. J. and Austen, K. F.: *J. Clin. Invest.*, 52 : 2591, 1973.
  - 73) Ward, P. A., Remold, H. G. and David, J. R.: *Science*, 163 : 1079, 1969.
  - 74) Ward, P. A., Remold, H. G. and David, J. R.: *Cell. Immunol.*, 1 : 162, 1970.
  - 75) Wahl, S. M., Altman, L. C., Oppenheimer, J. J. and Mergenhagen, S. E.: *Int. Arch. Allergy*, 46 : 768, 1974.
  - 76) Altman, L. C. and Kirchner, H.: *J. Immunol.*, 109 : 1149, 1972.
  - 77) Altman, L. C. and Kirchner, H.: *Immunology*, 26 : 393, 1974.
  - 78) Altman, L. C., Snyderman, R., Oppenheim, J. J. and Mergenhagen, S. E.: *J. Immunol.*, 110 : 801, 1973.
  - 79) Mackler, B. F., Altman, L. C., Rosenstreich, D. L. and Oppenheim, J. J.: *Nature*, 249 : 834, 1974.
  - 80) Altman, L. C., Chassy, B. and Mackler, B. F.: *J. Immunol.*, 115 : 18, 1975.
  - 81) Meltzer, M. S.: *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 6 : 238, 1976.
  - 82) Leonard, E. J. and Meltzer, M. S.: *Cell. Immunol.*, 26 : 200, 1976.
  - 83) Wyler, D. J. and Gallin, J. I.: *J. Immunol.*, 118 : 478, 1977.
  - 84) Foon, K. A., Wahl, S. M., Oppenheim, J. J. and Rosenstreich, D. L.: *J. Immunol.*, 117 : 1545, 1976.
  - 85) Gallin, J. I. and Kirkpatrick, C. H.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 71 : 498, 1974.
  - 86) Ward, P. A., Cohen, S. and Flanagan, T. D.: *J. Exp. Med.*, 135 : 1095, 1972.
  - 87) Maroni, E. S. and Wilkinson, P. C.: *J. Reprod. Fert.*, 27 : 149, 1971.
  - 88) Keller, H. U. and Sorkin, E.: *Int. Arch. Allergy*, 31 : 575, 1967.
  - 89) Jungi, T. W.: *Experientia*, 33 : 95, 1977.
  - 90) Wilkinson, P. C.: *Experientia*, 28 : 1051, 1972.
  - 91) Stecher, V. J.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 289 : 177, 1975.
  - 92) Chang, C. and Houck, J. C.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 134 : 22, 1970.
  - 93) Postlethwaite, A. E. and Kang, A. H.: *J. Exp. Med.*, 143 : 1299, 1976.
  - 94) Schiffmann, E., Corcoran, B. A. and Wahl, S. M.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 72 : 1059, 1975.
  - 95) Aswanikumar, S., Schiffmann, E., Corcoran, B. A. and Wahl, S. M.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 73 : 2439, 1976.
  - 96) Rothwell, T. L. W. and Papadimitriou, J. M.: *J. Pathol. Bacteriol.*, 107 : 235, 1972.
  - 97) McCutcheon, H.: *Am. J. Physiol.*, 69 : 279, 1924.
  - 98) Lewis, W. H.: *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 49 : 39, 1931.
  - 99) Ward, P. A., Offen, C. O. and Montgomery, J. R.: *Fed. Proc.*, 30 : 1721, 1971.
  - 100) Wilkinson, P. C., Roberts, J. A., Russell, R. J. and McLoughlin, M.: *Clin. Exp. Immunol.*, 25 : 280, 1976.
  - 101) Higuchi, Y., Honda, M. and Hayashi, H.: *Cell. Immunol.*, 15 : 100, 1975.
  - 102) Hayashi, H., Higuchi, Y. and Shimokawa, Y.: *Recent Adv. RES Res.* (in press).
  - 103) Harris, H.: *Bacteriol. Rev.*, 24 : 3, 1960.
  - 104) O'Flaherty, J. T., Kreutzer, D. L. and Ward, P. A.: *Am. J. Pathol.*, 90 : 537, 1978.
  - 105) Stewart, C. C., Lin, H.-S. and Adles, C.: *J. Exp. Med.*, 141 : 1114, 1975.
  - 106) Gold, D. W., Finley, T. N. and Cline, M. J.: *Lancet*, ii : 1397, 1972.
  - 107) DeBono, D.: *Cell. Immunol.*, 26 : 78, 1976.
  - 108) Hurley, J. V.: *Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 41 : 171, 1963.
  - 109) Spector, W. G. and Willoughby, D. A.: *J. Pathol. Bacteriol.*, 87 : 341, 1964.
  - 110) Ward, P. A., Cochrane, C. G. and Müller-Eberhard, H. J.: *J. Exp. Med.*, 122 : 327, 1965.
  - 111) Hayashi, H.: *Intern. Rev. Cytol.*, 40 : 101, 1975.
  - 112) 林秀男: 日病会誌, 56 : 37, 1967.
  - 113) 林秀男・河野正・山本俊輔・吉永秀: 蛋白分解酵素と生体制御(村地孝・浅田敏雄・藤井節郎編), 東大出版, 東京, p. 99, 1973.
  - 114) Boumsell, L. and Meltzer, M. S.: *J. Immunol.*, 115 : 1746, 1975.
  - 115) Goichot, J. and Joyeux, Y.: *J. Immunol. Method*, 17 : 257, 1977.
  - 116) Kretschmer, R. R., Stewardson, P. B., Papierniak, C. K. and Gotoff, S. P.: *J. Immunol.*, 117 : 1303, 1976.
  - 117) Meltzer, M. S.: *Cell. Immunol.*, 17 : 268, 1975.
  - 118) Jungi, T. W. and McGregor, D. D.: *Infect. Immunity*, 19 : 553, 1978.
  - 119) Leonard, E. J. and Skeel, A. H.: *Exp. Cell Res.*, 102 : 434, 1976.
  - 120) Leonard, E. J. and Skeel, A. H.: *Exp. Cell Res.*, 114 : 117, 1978.
  - 121) Kleinerman, E. S., Snyderman, R. and Daniels, C. A.: *J. Immunol.*, 113 : 1562, 1974.
  - 122) Rubin, R. H., Cosimi, A. B. and Goetzl, E. J.:

- Clin. Immunol. Immunopathol., 6 : 376, 1976.
- 123) Boetcher, D. D. and Leonard, E. J.: J. Nat. Cancer Inst., 52 : 1091, 1974.
- 124) Snyderman, R. and Pike, M. C.: Am. J. Pathol., 88 : 727, 1977.
- 125) Snyderman, R. and Pike, M. C.: Science, 192 : 370, 1976.
- 126) van Epps, D. E. and Williams, R. C., Jr.: J. Exp. Med., 144 : 1227, 1976.
- 127) Altman, L. C., Furukawa, C. T. and Klebanoff, S. J.: J. Immunol., 119 : 199, 1977.
- 128) Akoglu, T., Trenchev, P. and Holborrow, E. J.: Int. Arch. Allergy, 57 : 37, 1978.
- 129) Crispe, I. N.: Exp. Cell Res., 100 : 443, 1976.
- 130) Gallin, J. I., Sandler, J. A., Clyman, R. I., Manganiello, V. C. and Vaughan, M.: J. Immunol., 120 : 492, 1978.
- 131) Wilkinson, P. C.: Exp. Cell Res., 93 : 420, 1975.
- 132) Gallin, E. K. and Gallin, J. I.: J. Cell Biol., 75 : 277, 1977.
- 133) Wilkinson, P. C.: "Chemotaxis and Inflammation", Churchill, Edinburgh, p. 117, 1974.
- 134) Becker, E. L.: Antibiotics and Chemotherapy, 19 : 409, 1974.
- 135) Karnovsky, M. L., Lazdins, J. and Simmons, S.: In "Mononuclear Phagocytes" (ed., R. van Furth), Blackwell, Oxford, p. 423, 1974.
- 136) Unanue, E. R.: Am. J. Pathol., 83 : 396, 1976.
- 137) Unanue, E. R., Beller, D. I., Calderon, J., Kieley, J. M. and Stadecker, M. J.: Am. J. Pathol., 85 : 465, 1976.
- 138) Dixon, H. M. and McCutcheon, M.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 34 : 173, 1936.
- 139) Ramsey, W. S.: Exp. Cell Res., 72 : 489, 1972.
- 140) Lotz, M. and Harris, H.: Brit. J. Exp. Pathol., 37 : 477, 1956.
- 141) Ramsey, W. S.: Exp. Cell Res., 86 : 184, 1974.
- 142) Zigmond, A. H.: Nature, 249 : 450, 1974.
- 143) Opie, E. L.: Arch. Intern. Med., 5 : 541, 1910.
- 144) Vorwald, A. J.: Am. Rev. Tuberc., 25 : 74, 1932.
- 145) Paz, R. A. and Spector, W. G.: J. Pathol. Bacteriol., 84 : 85, 1962.
- 146) Harris, H.: Physiol. Rev., 34 : 529, 1954.
- 147) Snyderman, R., Shin, H. S., Phillips, J. K., Gewurz, H. and Mergenhagen, S. E.: J. Immunol., 103 : 413, 1969.
- 148) Kay, A. B.: Clin. Exp. Immunol., 7 : 723, 1970.
- 149) Kay, A. B. and Austen, K. F.: Clin. Exp. Immunol., 11 : 557, 1972.
- 150) Wissler, J. H., Stecher, V. J. and Sorkin, E.: Int. Arch. Allergy, 42 : 722, 1972.
- 151) Wissler, J. H.: Eur. J. Immunol., 2 : 73, 84, 1972.
- 152) Wissler, J. H.: Experientia, 27 : 1447, 1971.