Kekkaku Vol. 55, No. 10

総　説

類上皮細胞肉芽腫

岡部實裕・奥山春枝・森川和雄

北海道大学免疫科学研究所病理部門

受付　昭和55年5月24日

EPITHELIOID CELL GRANULOMA

Mihiro OKABE*, Harue OKUYAMA and Kazuo MORIKAWA

(Received for publication May 24, 1980)

Various studies have been carried out on factors affecting the epithelioid cell granuloma formation. From the viewpoint of histogenesis of the epithelioid cell granuloma in tuberculosis, the delayed-type hypersensitivity reaction has been found to play an important role. Recently, muramyldipeptide fraction, a minimal adjuvant-active subunit of bacterial cell walls, was found to produce the epithelioid cell granuloma.

We investigated the capacity of synthetic muramyldipeptide and its derivatives in the epithelioid granuloma formation and also in the adjuvant activities. A close correlation was pointed out between the granuloma formation and the adjuvant activities. Further, when lymphokines were injected together with muramyldipeptide, well-differentiated epithelioid granuloma developed in guinea pigs. Thus, the epithelioid granuloma formation in tuberculosis might be thought to be affected by the summation of non-specific and the specific hypersensitive responses.

In this review, we referred the regulatory mechanism of the epithelioid granuloma formation as well as the morphological and functional characteristics of the granuloma. With regard to the suppressor cell which might play a role in regulation of the epithelioid granuloma formation, an inhibition to the granuloma formation was found by injecting a specific antigen mixed with muramyldipeptide in guinea pigs in which the specific tolerance had been induced by cyclophosphamide-sensitive suppressor cells.

Though many studies support that the epithelioid cells develop in the granuloma following differentiation from the activated macrophages, the mechanism of the differentiation still remains enigmatic. Thus, muramyldipeptide is expected to offer the possibility of clarifying the mechanism.

1. はじめに

肉芽腫形成反応は，結核，癩 metal-induced disease (ベリリウム症，ジルコニウム肉芽腫症)，また病因不明の疾患であるサルコイドーシス，クローン病，Wegener 肉芽腫症などの種々な疾患にみられる病理組織学的特徴である。特に，結核症に出現する肉芽腫は，類上皮細胞の集簇を主とする典型的な結節病変を形成し，その発現機序に関し，古くより多くの議論がなされてきた。結核症における類上皮細胞形成の成因として，遅延型過敏反応が関与する証拠が数多く報告されてきたが，一方では，結核菌体中の肉芽腫形成物質が追い求められてきた。最近になつて，結核菌体 Wax のアジュバント作用の研究を契機として，細胞壁骨格を構成する mucopeptide 部にアジュバント作用が担われており，その活性の最小単位は，N-acetyl-muramyl-dipeptide (MDP) であること

* From the Institute of Immunological Science, Hokkaido University, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060 Japan.

が明らかにされた[1)~4)]。しかも，このMDPは，ごく微量でも典型的な類上皮細胞肉芽腫を形成することが田中らにより示された[5)]。このMDPは，抗原性がないと言われており，結核菌感染による類上皮細胞肉芽腫形成における免疫アレルギー反応の関与を解析するうえで貴重であるのみならず，前駆細胞から類上皮細胞への分化が誘導される過程の解析にも重要な役割を果たすものと考えられる。

また，類上皮細胞肉芽腫形成に免疫学的機序が，どのように絡んでいるのか不明の点が多いが，最近の免疫学の著しい進展のなかで類上皮細胞肉芽腫をいかに解釈し，整理するのかという点も重要である。

こうした視点より，類上皮細胞肉芽腫を結核症を中心として，現在まで得られている知見を整理するとともに，サルコイドーシス他の様々な疾患においてみられる肉芽腫との共通点を明らかにし，結核症において得られた知見をどのように還元していくのかということも必要であろう。

2. 肉芽腫の定義と分類

「肉芽腫」という用語はVirchowにより導入され，「肉芽発生組織の腫瘤状塊，あるいは結節」を肉芽腫と記載したのに始まる[6)]。現在，肉芽腫反応として用いられている定義は多様であり，リンパ球，単球，形質細胞の限局性の集簇として特徴づけられる慢性炎症から単核貪食細胞の存在により同定される反応まで広範に含められる傾向がある。しかし，Adams[7)]は典型的な肉芽腫の所見は「成熟した単核貪食細胞の密な（組織化された）集合である」という。

肉芽腫は，一般的に，異物性反応による肉芽腫と免疫学的機序の関与するものとに分類される。表1に示した分類は，Boros[6)]の試みた病因機序による分類であり，免疫学的機序の関与しない肉芽腫を活動性因子によるものと非活動性因子によるものとに分類し，前者は，マクロファージに摂取された後，マクロファージを破壊し，lysosome酵素の放出を来し，かなりの組織傷害をもたらすものとしている。免疫学的機序の関係する肉芽腫に関しては，Warren[8)]は体液性免疫，細胞性免疫の関与するものに分けて整理しようと試みているが，どのように免疫学的機序が作用しているか不明の肉芽腫疾患が多い現状では無理もありBorosの病因による分類が妥当なものであろうと思われる。

表1 肉芽腫性炎の分類（Boros, D.L.[6)] 1978—一部改変）

型	誘発因子
1. 免疫学的機序の関与しない異物性肉芽腫	
A. 不活動性	カラジナン，プラスチック粒子，ベントナイト，タルクなど
B. 活動性	シリカ，連鎖球菌細胞壁成分，cord factorなど
2. 免疫学的機序の関与する肉芽腫（過敏症）	
A. 感染性	細菌，真菌，ビールス，寄生虫
B. 金属誘発性	ジルコニウム，ベリリウム
C. 病因不明	伝達性因子？ 自己免疫？
D. 実験的あるいは人為的	可溶性抗原，不溶性担体

3. 類上皮細胞の起原

類上皮細胞は，マクロファージが活性化され，分化，成熟したものであるとする考え方が一般的である。炎症巣へ動員されるマクロファージの大半は骨髄中の前駆細胞が血液単球となり流血中に出現し，それがマクロファージとして組織に動員されると考えるものが多い。肺胞マクロファージが骨髄前駆細胞に由来する検索は，最初，Pinkettら[9)] Virolainen[10)]により，放射線キメラマウスの骨髄移植を用い，起原細胞を染色体マーカーにより決める方法が用いられたが，分裂を起こしている少数のマクロファージの分析にすぎなかつた。その後，放射線キメラで，細胞障害性抗血清[11)]，酵素マーカー[12)13)]を用い，骨髄前駆細胞→血液単球→肺胞マクロファージという動態が明らかにされ，Thomasら[14)]は，ヒトにおいても骨髄移植供与者においてY染色体蛍光染色法により，同様の動態の存在を確かめている。肺胞マクロファージに限らず，incomplete Freund adjuvantによる肉芽腫反応巣に集まるマクロファージ[15)]，また腹腔マクロファージ[16)]，Kupffer細胞[17)]も骨髄前駆細胞より分化，成熟することが^{3}H-thymidine取り込みによる分裂細胞標識により明らかにされている。

マクロファージから類上皮細胞への転化はSuttonら[18)]が*in vitro*培養により電顕的に確かめており，Adams[19)]は，結核生菌をモルモットに皮下注射し，*in vivo*の肉芽腫反応を光顕，電顕的に経時的に観察し，初期の単球様細胞の集簇からマクロファージ成熟を経，類上皮細胞の集簇を主とする肉芽腫の3段階を報告している。その他，マクロファージから類上皮細胞への転化を裏付ける多くの報告がなされている[20)~23)]。

一方，サルコイドーシスにおける肉芽腫に関して，Williamsら[24)]は，末梢血，病巣内に増加している大型の活性化リンパ球は，正常リンパ球と類上皮細胞の中間に位置する形態的特徴を有し，少数であるがlysosomeを有することから，活性化リンパ球→類上皮細胞という分化，成熟過程を考えており，泉[25)]もその可能性は否定しえないと報告している。リンパ球→活性化リンパ球→類上皮細胞という過程がサルコイドーシスにおいてのみ存

在するのか，あるいは，類上皮細胞がマクロファージ活性化リンパ球双方から分化することが可能なのか，両細胞の相互作用が類上皮細胞分化に必要であるのかなど，解明されるべき点が多いが，形態学的検討では確証は困難であり *in vitro* 培養系，類上皮細胞の alloantigen による解析などが期待される。

4. 類上皮細胞の形態と機能

形態：類上皮細胞は，20～40μm の大型の細胞で，互いに突起を出して連なる合胞細胞のような形をとり，それゆえに，光顕では，細胞辺縁が不鮮明であり，核は eccentric に存在し，類円形であり，微細なクロマチン網と核小体を有し，水泡状で明るく，胞体は幅が広く，著明な好酸性を示す。

電顕的には，euchromatic な核を有し，胞体は小器官が良く発達し，多数のミトコンドリア，粗面および滑面小胞体がみられる。Golgi 装置の発達も良く，lysosome も多くみられる。貪食封入体の最終産物と思われる明瞭な空胞が多いが，新しい貪食封入体はみられない。細胞膜は多数の突起を出し，互いに interdigitation により絡まつている[6)7)18)19)]。

類上皮細胞の酵素活性：類上皮細胞は活性化マクロファージより分化するとすれば，活性化マクロファージが持つ種々の酵素活性は類上皮細胞にも証明されることが期待される。しかし現在のところ，定型的な類上皮細胞の形態学的同定と酵素活性の程度を関連づけた詳細な報告は殆んどなされていない。したがつて，類上皮細胞を主構成分とする肉芽腫の酵素活性を調べた成績から推測しなければならない。マクロファージは胞体に多量の lysosome を有し貪食された異物は，この lysosome の持つ各種酵素 (acid phosphatase, lipase, cathepsin, lysozyme, esterase, β-glucuronidase など) により分解，消化される。これらの酵素活性を測ることにより，類上皮細胞の貪食機能を推察しうるとともに，類上皮細胞は粗面小胞体，遊離 ribosome が多いことより[18)26)~28)]，この細胞は何らかの働きをしていると考えられる。

Dannenberg ら[29)]は，ウサギに作つた BCG 接種肉芽腫の組織化学的染色により，acid phosphatase, β-galactosidase, β-glucuronidase 活性の増強をみており，また津田ら[30)]は，この種の肉芽腫について，β-galactosidase 活性は遅延型過敏症の最盛期に増強し，治癒期になると減少するが，AS-D esterase は治癒期に強陽性になると述べている。水谷[31)]は，ウサギ，モルモット，マウスを用いた結核結節の酵素染色では，皮下結節の細胞は他臓器のものより各種脱水素酵素が強陽性であるが，結節が増大し，マクロファージが類上皮細胞へ移行すると速やかに活性が減弱するとしている。更に，サルコイドーシスにおいては，acid phosphatase, esterase などの加水分解酵素の活性増強が認められている[32)]。津田ら[33)]は，サルコイドーシス結節とウサギ結核結節の lysosome 活性を比較し，前者は acid phosphatase 活性は高いが，β-galactosidase, β-glucuronidase, hyaluronidase 活性が低いとしている。Pal.a ら[34)35)]は，サルコイドーシス結節に acid phosphatase, esterase 活性の上昇を同様に認め，また lactate および malate dehydrogenase も強く染色されると述べている。一方，acid phosphatase の生化学的定量によると，慢性期になるに従い漸次減少し，正常値以下になるという。

Nishi ら[28)]は，肺に作つた結核肉芽腫細胞を電顕および酵素染色で検索し，初期の病巣の胞体内には電子密度の高い暗顆粒が多く，この暗顆粒に acid phosphatase 活性が証明されるが，暗顆粒が明顆粒に変わつた成熟類上皮細胞になると，この活性は減弱してくるという。那須ら[36)]も同様に，電顕的には活動的な細胞の像を示すが，加水分解酵素はみられないと報告している。このように電顕的に類上皮細胞と同定する指標の一つである暗顆粒から明顆粒への転換が起こると共に，類上皮細胞の各種 lysosome 酵素は減弱すると考えられ，異物貪食機能の低下を示している。ただし，肉芽腫形成を誘導した物質[22)]，臓器[37)~39)]の違いにより産生される酵素の種類，量に差があるのは当然であり，更に，活性化マクロファージから類上皮細胞転化の過程のどこから類上皮細胞とするかは報告者により違うため，酵素活性についての一致した成績は得られていない。

類上皮細胞は lysosome 以外に各種小器官の発達がみられることより考えて，免疫機能あるいは組織の修復機能と関連した化学的 mediater の分泌を行なつている可能性があり，今後の研究に興味がもたれる。

5. 類上皮細胞肉芽腫の形成機序

結核結節形成の機序：様々な肉芽腫性疾患の中で，肉芽腫形成機序に関しては，結核症において最も研究が進んでいる。菌体成分の何が結核結節形成に関与しているのかという問題は古くより興味の対象であつた。かつて菌体中の肉芽腫形成物質として，phthioic acid という燐脂質が注目を浴びた[40)]。しかし，Sabin 女史の使用したこのフチオン酸の肉芽腫惹起能は極めて弱く，森川[41)]の報告にもあるように感作状態による増強という条件も必要であつた。その後，精製された燐脂質画分には肉芽腫形成能はなく，Wax D 中にあることが明らかにされた。しかし，Wax D をアセチル化して精製した AD 6 画分は，アジュバント活性のみを有し，肉芽腫形成能を欠くといわれた[42)]。田中ら[43)]は，Wax D より分離した水溶性ペプチド多糖体部分はアジュバント活性はなく，抗原性のみを有するが，肉芽腫形成能もなく，これに AD 6 を添加すると肉芽腫形成能を誘発することから AD 6 の

アジュバント活性による強い感作の成立か，あるいはAD6中の代謝されにくいミコール酸がこの形成能に要求されるかのいずれかであろうと述べている。このように，結核症にみられる類上皮細胞結節の組織発生については，単なる異物反応の一種にすぎないとか，あるいは，アレルギー反応の介入が認められるとする2種の意見が述べられてきた。

MDPの肉芽腫形成能：細菌細胞壁のアジュバント活性の最小単位であるMDP[1)~4)]は，油中水型エマルジョン(W/O)の形でモルモットに皮下注射されると，典型的な類上皮細胞肉芽腫を形成することが明らかにされた[5)]。我々も同様の結果を得ており，0.1μgの微量でもある程度成熟した類上皮細胞肉芽腫の形成がみられた[44)]。この合成MDPによる類上皮細胞肉芽腫形成の機序に関する我々の検討では，W/Oの型で投与した場合，形質細胞の浸潤が少ないこと以外は形態学的には結核症においてみられる肉芽腫に近い結節病変を惹起し，またadult thymectomy，X線照射後，同系骨髄細胞を移入したTリンパ球depletedモルモット(Strain 13)にBCG-CWを投与しても肉芽腫を作らないが，MDP投与では少量ながらやや成熟した類上皮細胞肉芽腫がみられた[44)]。モルモットのstrain差に関してHartley系，Strain 13，Strain 2においては，MDPの肉芽腫形成反応は結核死菌によるそれと相関を示した（未発表）。更にMDPのdipeptide部を置換した類縁体についてみると，アジュバント活性のない類縁体は肉芽腫形成能を失うなどの結果を得た[45)]。このように結核菌の肉芽腫形成においてMDPが重要な役割を果たしていることは明らかであるが，MDPの免疫原性に関しても，現在の時点ではcarrierと結合した型以外では否定されており[46)]，我々の検討でも感作によるMDPの肉芽腫反応の増強は認められないことより[44)45)]，MDPは特異的な遅延型過敏反応を介さなくとも，直接マクロファージに作用し，類上皮細胞へと分化，成熟させうる能力を有していると考えられる。

次に，我々はミコール酸をアシル化結合させた6-O-mycoloyl-muramyl-dipeptide (mycoloyl MDP)をW/Oの型で投与し，病理組織学的変化をMDPと比較した。mycoloyl MDPはMDPと比べ病変量は少ないが，結節を作る傾向がつよく，また，類上皮細胞分化の程度が病変量の割には強いという特徴的な所見を示した。このことより，フチオン酸をはじめとして多くの分岐脂肪酸を有する結核菌の肉芽腫形成において，脂肪酸の役割は細胞・組織親和性，局所滞留性にあると推察され，従来より言われていた完熟した肉芽腫形成にlipidの関与の必要性を裏付けるものである。

類上皮細胞肉芽腫形成能とアジュバント活性：Wax D画分を用いた検討では，肉芽腫形成とアジュバント活性との間に相関はないとされたが，我々はMDPとその誘導体の肉芽腫形成と遅延型アレルギーに対するアジュバント活性を比較し，両者に相関がみられるという結果を得た[45)]。MDPおよび誘導体をW/Oの型でモルモット足蹠に注射し所属リンパ節病変をみると，アジュバント活性を有するMDPおよびこれにミコール酸やステアリン酸を結合させたmycoloyl MDP，stearoyl MDPは類上皮細胞肉芽腫を作つたがMDPのalanine残基をglycineに置換した誘導体[47)48)] MDP(Gly)，mycoloyl MDP(Gly)はモルモットにおいてアジュバント活性を有さず，肉芽腫形成能もまた極めて弱かつた。図1は抗原として抗体産生がほとんど認められないazobenzenear-

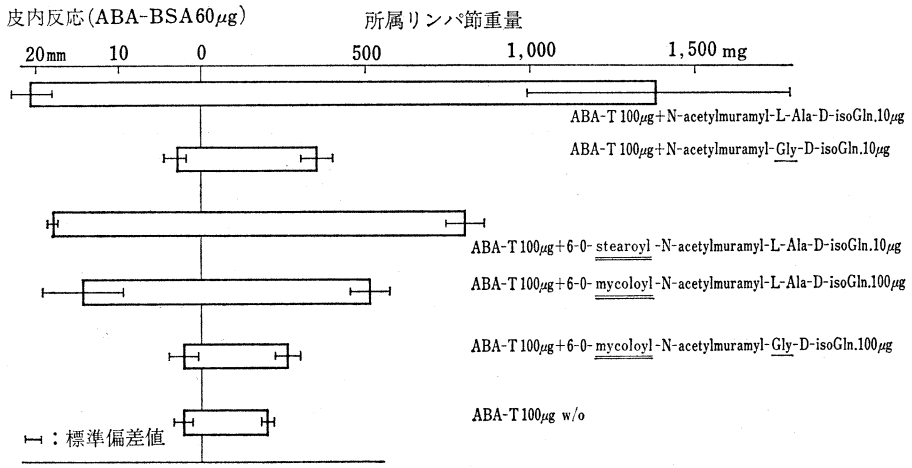


図1　アジュバント活性と肉芽腫形成能の相関

Azobenzenearsonate-N-acetyl-L-tyrosine 100μgを各種の合成ペプチドと共に油中水型エマルジョンの型でハートレー系モルモットの両後肢足蹠に接種した。14日後，ABA-BSA 60μgにより皮内反応測定し，所属リンパ節を採取し重量を測定した。

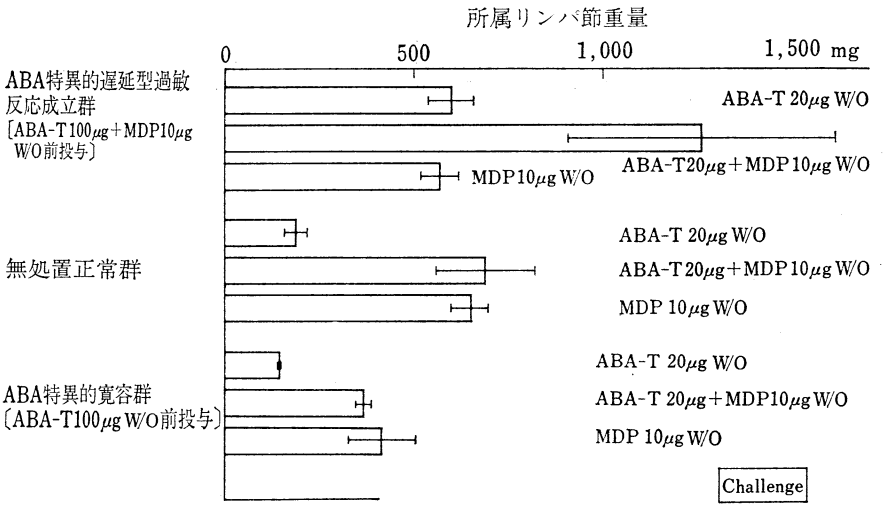


図 2 遅延型過敏反応と肉芽腫形成

ABA-T 100μg を MDP 10μg と共に w/o エマルジョンの型で投与し ABA 特異的遅延型過敏症を誘導した群および ABA-T 100μg 単独 w/o を投与し ABA 特異的寛容を誘導した群，正常対照群に2週間後 challenge し，その2週後の所属リンパ節重量を測定した。

sonate-N-acetyl-L-tyrosine (ABA-T) を用い，MDP および誘導体をアジュバントとして W/O の型で投与し，14日後の皮膚反応と所属リンパ節重量を肉芽腫反応の指標とし，病理組織所見とあわせて検討したものであるがこのように遅延型過敏反応誘導に対するアジュバント活性と類上皮細胞肉芽腫形成能とは明らかな相関を示している。

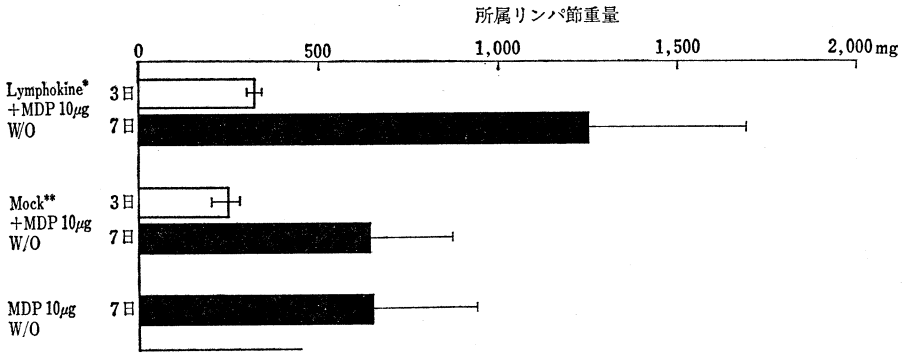
遅延型過敏反応の肉芽腫形成に及ぼす影響: BCG-CW で感作したモルモットに PPD と MDP を一緒に W/O の型で投与すると所属リンパ節に著しく分化の進んだ結節病変がみられる。このような遅延型過敏反応における肉芽腫反応の増強を図2に示した。1) ABA-T を MDP と共に前肢に W/O の型で投与し，ABA 特異的遅延型過敏反応を誘導した群，2) 無処置正常群，3) ABA-T 単独投与により，Bullock ら[49] が suppressor cell によると報告している ABA 特異的寛容を誘導した群の3群に，ABA-T, ABA-T+MDP, MDP のおのおのを W/O の型で投与し比較した。MDP 単独チャレンジでは遅延型過敏反応成立群と対照群との間に差は認められないが，ABA-T, ABA-T+MDP のチャレンジでは感作群で肉芽腫形成の著明な増強がみられた。一方，寛容群では肉芽腫抑制がみられた。この抑制は cyclophosphamide により解除され，cyclophosphamide 感受性の suppressor cell による抑制と考えられる。このような遅延型アレルギーの関与した肉芽腫反応の調節機構における suppressor T cell の関与に関し，現在検討を進めている。

肉芽腫形成における lymphokine の役割: 我々は BCG-CW 感作モルモットに CW 静注後の脾細胞を PPD で刺激して得た crude な lymphokine (MIF 活性陽性) を正常モルモットに W/O の型で皮下注射し，正常脾細胞から同様に処置して得た培養上清の対照群と比較した。lymphokine 投与群は対照群と比べ，リンパ節に幼若な類上皮細胞を主とする肉芽腫反応がみられた。更に lymphokine を MDP と共に投与すると，図3に示したように肉芽腫形成の著しい増強が認められた。

その他，染谷[50]はヌードマウスの BCG 感染実験から「肉芽腫形成に T リンパ球の関与が必須の要因である」と述べた事実は今や常識化している。

このようなことから，結核症において類上皮細胞結節が出来上がる機序は，菌体の MDP を含む分解産物が非特異的に関与すると共に，それ自身がアジュバントとして菌体の持つ種々の抗原成分による遅延型過敏反応を増強し，Tリンパ球を介してマクロファージの強い活性化をひき起こす，すなわちこの両者の協同作用が結節形成を完成させると考えられる。

結核結節形成へのBリンパ球の関与: しかしながら，結核結節形成にTリンパ球がそれほど関与していないとする報告もある[52]。岩井[53]は「類上皮細胞肉芽腫の形成に免疫反応が関与しているとしても，……結核結節の形成にTリンパ球と共にBリンパ球が諸条件下でどのように関与しているかを再度考えてみる必要がある」と指摘している。結核結節の増強，完成に lymphokine が重要な役割を果たしていると考えられるが，結核結節形成におけるBリンパ球の役割あるいは T-B リンパ球相互作用の可能性の一つとして lymphokine 産生におけるBリンパ球の関与が考えられる。正常モルモットのBリンパ球が PPD 刺激により MIF を産生すると Yoshida ら[54] が



MIF 活性 * 47%, ** 0%
** Mock：無感作正常モルモット脾細胞を PPD を加え培養した。

図 3 MDP と Lymphokine の相乗的肉芽腫形成作用

報告して以来，Bloom ら[55]は結核菌感作モルモットの MIF 産生細胞は主にBリンパ球であると述べ，ヒトにおいても MIF 産生にBリンパ球の方がより重要であるという[56][57]。Salvin ら[58]は BCG 感作マウスの MIF 産生にT，Bリンパ球の共存の必要性を指摘し，Altboun ら[59]は BCG 感作マウスの MIF 産生細胞はBリンパ球であるが少数のTリンパ球による補助は否定できないとしている。遅延型過敏反応はTリンパ球に依存するが，その増幅にはBリンパ球 lymphokine 産生もまた関係している可能性があり，このような T-B 細胞間相互作用が結核結節形成に一定の役割を果たしている可能性を考えておかねばならない。

肉芽腫反応の調節機構： Schistosoma mansoni による肉芽腫形成は卵の可溶性抗原画分により起きる遅延型過敏反応が主に関与しているといわれており[60]，Colley ら[61]は Schistosoma mansoni 感染マウスの肉芽腫反応に suppressor T cell による抑制機序が働いていることを明らかにしている。慢性感染マウスの脾細胞を感染初期のマウスに adoptive transfer することにより急性肉芽腫形成が抑制され，この細胞は抗 θ 血清と補体による処置で失活し，cyclophosphamide に感受性であつた。このような肉芽腫形成の抑制は Schistosoma mansoni 感染の慢性期における免疫応答性の減弱を反映しており[62]~[65]，また，肝の肉芽腫病変の進展によりもたらされる門脈圧亢進を防ごうとする合目的な抑制機構であると考えられる。

こうした抑制機構は結核症を含む肉芽腫形成にも存在すると考えられ，山本[66]は特異抗原 BCG-protoplasm を BCG-CW の注射前あるいは同時に大量静注し脱感作することにより，肺肉芽腫形成が抑制されることをマウスで明らかにした。近年，BCG 感染による遅延型アレルギーに対する suppressor 細胞の存在が報告されてきており[67]~[71]，結核感染における suppressor 細胞の誘導を示すこうした事実から，結核結節もまた suppressor 細胞による制御を受けているのであろう。

肉芽腫反応の調節機構を考えるうえで，遺伝支配，特に免疫応答遺伝子 Ir gene が関与しているか否かは，遅延型過敏反応が重要な役割を果たしている結核結節形成において興味深い。モルモット Strain 13 と Strain 2 は，マウスの MHC の K, D 領域に相当する B, S 領域は同じで1領域のみが異なる近交系であり[72]，結核感染に対して感受性が異なるという報告がみられ[73]，Chase[74]は結核菌による結節形成は Strain 13 の方が強いとしているが，その生物学的基礎は不明である。Karokoz ら[75]は，ニワトリに結核菌感染に対して responder と non-responder があるのは，MHC の中にあるか，あるいはそれに密接に link した Ir gene により制御されているためではないかと述べている。Allen ら[76]は結核死菌 (O/W) 静注により，inbred, congenic マウスの肺肉芽腫性病変を検討し C 57 BL/6 (B 6, haplotype H-2^b) は high responder, C 3 H, CBA (H-2^k) は low responder であつたが，H-2^b であるなしにかかわらず C 57 background を持つものは high responder であり，MHC 以外の gene により制御されていることを示唆しているが，この gene が MHC と密接に link していることを否定はできないとしている。

また，山本，柿沼[77]は C 57 BL/6MS, C 3 H/HeMS マウスの BCG-CW (O/W) 静注による肺肉芽腫を back cross により検討し，MHC-linked gene も関連した polygeneic な調節と考えられるとしている。マウスにおけるこうした研究は，ヒトの幾つかの疾患において HLA-linked gene の関与が明らかにされてきている現在，サルコイドーシスなどの肉芽腫疾患を解析するうえで重要であり，今後に期待を繋ぎたい。

6. おわりに

MDP が遅延型過敏反応を介さずに類上皮細胞肉芽腫をつくりあげることができるという事実が明らかにされ，古くより論議されてきた類上皮細胞肉芽腫特に結核症における肉芽腫反応は，解明されるべき多くの事項を残しながらも，その基本像の解析に新たな段階を画したといえる。

結核症において類上皮細胞が出来上がる機序は，菌体の MDP を含む分解産物が関与する非アレルギー性の肉芽腫反応と，それらのアジュバント活性による遅延型過敏反応の増幅が絡み合つた両者の協同的作用であると考えうる事実が示されて来た。

また，類上皮細胞はマクロファージが活性化され分化，成熟したものであるという見解を多くの data は支持しているのであるが，MDP がマクロファージの類上皮細胞転化を誘導することができるという事実は，類上皮細胞誘導物質の分子化学構造および類上皮細胞転化機序の解明に一つの可能性を準備したといえる。

類上皮細胞肉芽腫について，多くは生体反応の終末像として語られているが，類上皮細胞転化の意義，類上皮細胞の性格，生体反応あるいは免疫反応における意義の解明は，類上皮細胞の純化，*in vitro* 培養の困難性も相俟つて遅々として進んでいない。活性化マクロファージ，リンパ球を含む肉芽腫形成細胞の総合的な機能として，感染防御能，抗腫瘍活性などの事実が言われているが，肉芽腫形成細胞のなかで類上皮細胞がどのような機能を担つているのか，マクロファージより分化，成熟する過程で免疫応答における機能を失つていくのか，あるいは保持し続け，抗原提示などの正の役割を果たしているのかという問題も，今後，免疫学の発展のなかで解明されなければならないと考えられる。

引用文献

1) Ellouz, F. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 59 : 1317, 1974.
2) Merser, C. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 66 : 1316, 1975.
3) Kotani, S. et al.: Biken J., 18 : 105, 1975.
4) Azuma, I. et al.: Infect. Immun., 14 : 18, 1976.
5) Emori, K. and Tanaka, A.: Infect. Immun., 19 : 613, 1978.
6) Boros, D.L.: Prog. Allergy, 24 : 183, 1978.
7) Adams, D.O.: Amer. J. Path.,84 : 164, 1976.
8) Warren, K.S.: 第7回国際サルコイドージスおよび他の肉芽腫性疾患会議発表, 1975.
9) Pinkett, M.O.: Amer, J. Path., 48 : 859, 1966.
10) Virolainen, M.: J. Exp. Med., 127 : 943, 1968.
11) Godleski, J. and Brain, J.: J. Exp. Med., 136 : 630, 1972.
12) Brunstetter, M.A. et al.: Arch. Intern. Med., 127 : 1064, 1971.
13) Weiden, P. et al.: J. Reticuloendothel. Soc., 17 : 342, 1975.
14) Thomas, E.D. et al.: Science (Wash, D.C.), 192 : 1016, 1976.
15) Spector, W.G. and Willoughby, D.A.: J. Path. Bact., 96 : 389, 1968.
16) van Furth, R. and Cohn, Z.A.: J. Exp. Med., 128 : 415, 1968.
17) Crofton, R.W. et al.: J. Exp. Med., 148 : 1, 1978.
18) Sutton, J.S. and Weiss, L.: J. Cell Biol., 28 : 303, 1966.
19) Adams, D.O.: Amer. J. Path., 76 : 17, 1974.
20) Spector, W.G.: Int. Rev. Exp. Pathol., 8 : 1, 1969.
21) Ebert, R.H. and Folrey, H.W.: Br. J. Exp. Pathol., 20 : 342, 1939.
22) Papadimitriou, J.M. and Spector, W.G.: J. Pathol., 105 : 187, 1971.
23) Epstein, W.L. and Kransnohrod, H.: Lab. Invest., 18 : 190, 1968.
24) Williams, J. et al.: Proc. 6th Int. Conf. Sarcoidosis, 1978.
25) 泉　孝英: 結核, 53 : 441, 1978.
26) Epstein, W.L.: Prog. Allergy., 11 : 36, 1967.
27) Adams, D.O.: Amer. J. Path., 76 : 17, 1974.
28) Nishi, K. et al.: "Electron Microscopy" Vol. II, R. Uyeda, Nagoya Univ., p. 737, 1966.
29) Dannenberg, J.R. et al.: J. Immunol., 100 : 931, 1968.
30) 津田富康他: 結核, 53 : 419, 1978.
31) 水谷　昭: 結核, 37, 390, 1962.
32) Palva, T. et al.: Acta Path. Microbiol. Scand., Section A., 81 : 189, 1973.
33) 津田富康他: 日本胸部疾患学会誌, 14 : 315, 1976.
34) Palva, T. et al.: Acta Path. Microbiol. Scand., Section A., 81 : 189, 1973.
35) Palva, T. et al.: Acta Path. Microbiol. Scand., Section A., 81 : 577, 1973.
36) 那須　毅・発地雅夫: 感染の免疫, 畔柳武雄他編, 医学書院, p. 18, 1971.
37) Nishi, K.: Acta Histochem. Cytochem., 11 : 252, 1978.
38) Dannenberg, J.R.: Fed. Proc., 20 : 264, 1961.
39) Leake, E.S.: Exp. Cell Res., 33 : 553, 1964.
40) Sabin, F.R. et al.: J. Exp. Med., 52: Suppl. 3, 1, 1930.
41) 森川和雄: 結核, 37 : 399, 1962.
42) 安平公夫: 結核, 44 : 273, 1969.
43) 田中　渥: 結核, 47 : 279, 1972.
44) 森川和雄他: 結核, 54 : 504, 1979.
45) 岡部實裕他: 日本免疫学会総会記録, 9 : 427, 1979.
46) Chedid, L. et al.: J. Reticuloendothel. Soc., 26 : 631, 1979.
47) Adam, A et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 72 : 339, 1976.
48) Kotani, S. et al.: Biken J., 20 : 39, 1977.
49) Bullock, W.W. et al.: J. Exp. Med., 142 : 261, 1975.
50) 染谷四郎: 結核, 55 : 99, 1980.
51) Cheville, N.F. and Richard, W.D.: Amer. J. Path.,

64 : 97, 1971.
52) Rothwell, T.L. and Spector, W.G.: J. Path., 108 : 15, 1972.
53) 岩井和郎: 結核, 51 : 293, 1976.
54) Yoshida, T.: J. Exp. Med., 138 : 784, 1973.
55) Bloom, B.R. et al.: Eur. J. Immunol., 5 : 218, 1975.
56) Littman, B.H. et al.: Cell. Immunol., 24 : 241, 1976.
57) Rocklin, R.E. et al.: J. Exp. Med., 140 : 1303, 1974.
58) Salvin, S.B.: Infect. Immun., 17 : 639, 1977.
59) Altboun, I. and Pick, E.: Int. Arch. Allergy & Appl. Immun., 60 : 29, 1979.
60) Boros, D.L. and Warren, K.S.: J. Exp. Med., 132 : 488, 1970.
61) Colley, D.G. et al.: Cell. Immunol., 46 : 192, 1979.
62) Boros, D.L. et al.: J. Immunol., 114 : 1437, 1975.
63) Colley, D.G. et al.: J. Immunol., 115 : 150, 1975.
64) Pelley, R.P.: Infect. Immun., 13 : 1176, 1976.
65) Colley, D.G.: J. Exp. Med., 143 : 696, 1976.
66) 山本健一: 結核, 51 : 453, 1976.
67) Geffard, M. and Orbach-Arbouys, S.: Cancer Immunol. Immunother., 1 : 41, 1976.
68) Kimpel, G.R. and Henney, C.S.: J. Immunol., 120 : 563, 1978.
69) Collins, F.M. and Watson, S.R.: Infect. Immun., 25 : 491, 1979.
70) 中村玲子・徳永 徹: 日本免疫学会総会記録, 8:53, 1978.
71) Bullock, W.E. et al.: J. Immunol., 120 : 1709, 1978.
72) Geczy, A.F. et al.: J. Immunol., 115 : 1704, 1975.
73) Parker, D. et al.: Cell Immunol., 18 : 233, 1975.
74) Chase, M.W.: Fed. Proc., 19 a : 214, 1960.
75) Karokoz, I. et al.: Eur. J. Immunol., 4 : 545, 1974.
76) Allen, E.M. et al.: J. Immunol., 119 : 343, 1977.
77) Yamamoto, K. and Kakinuma, M.: Microbiol. Immunol., 22 : 335, 1978.