

## 第 60 回総会特別講演

## 結核免疫と遺伝

中 村 玲 子

国立予防衛生研究所細胞免疫

受付 昭和 60 年 8 月 6 日

The 60th Annual Meeting Special Lecture

## GENETIC BACKGROUND OF THE IMMUNE RESPONSE TO MYCOBACTERIA

Reiko NAKAMURA\*

(Received for publication August 6, 1985)

Tuberculin skin reaction is one of phenotypes of the immune responses to mycobacteria, which is mediated by the sensitized T cells and expressed as a delayed-type hypersensitivity. In mycobacteria-infected mice, this response is recognized as a footpad reaction specific to PPD. There are high and low responders in this reaction among various strains of mice. The difference in the responsiveness is controlled genetically. High responsiveness is dominant over low responsiveness. The results of linkage test using SWM/Ms, C3H/He, and their hybrids, showed that this gene links to neither H-2, coat color, nor Igh allotype.

Strain differences in the resistance against virulent mycobacterial infection does not coincide with the natural resistance to BCG which is regulated by *Ity-Bcg-Lsh* gene on chromosome 1. Rather, the acquired immunity is related to delayed-hypersensitivity to BCG, although it is not mapped yet.

Suppression of the immune response to BCG is observed in BCG-low-responder mice. The mechanism was found to be due to the induction of suppressor T cells which inhibit the induction of effector T cells. The surface I-J antigens on macrophages and T cells are necessary to induce suppressor T cells. It seems that the suppressor T cell induction is regulated genetically. However, it is not clear what gene regulates the suppressor T cell induction and how it is related with the gene for delayed-type hypersensitivity.

Genetic analysis of immunity to tuberculosis in human beings is difficult because the population is highly heterogeneous. Statistical analysis in a large scale would be a good way of the study. There is a report that HLA-Bw15 might be related to tuberculosis, but accumulation of more information is necessary.

## 1. はじめに

1890年 Koch が結核患者にツベルクリンを皮下注射すると局所に遅延型の浮腫・発赤・硬結ができることを認めて以来、ツベルクリン反応は結核に特異的な反応として診断に用いられてきた。この反応は結核菌に対する細胞性免疫応答の一表現型で、現在ではIV型アレルギー

の一種「古典的遅延型アレルギー」に分類される。遅延型アレルギーは結核菌ばかりでなく、サルモネラ、カンジダ、トキソプラズマなどの感染に伴って、それぞれの抗原に対し成立することが知られている。IV型アレルギーに分類される反応としては、他に、化学薬品やウルシ毒などによる接触過敏症、好塩基球の集積を特徴とするジョーンズ・モート反応、移植片拒絶反応、腫瘍免疫などがあ

\* From the Department of Cellular Immunology, National Institute of Health, 2-10-35, Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141 Japan.

る。いずれも細胞性免疫反応で、感作T細胞が抗原提示細胞により提示される抗原を認識して反応が起こる。血中抗体が関与しない事実は、1942年に Landsteiner と Chase<sup>1)</sup> によって最初に報告された。即ち、接触過敏症は免疫動物の細胞によって正常の動物に移入伝達されるが、免疫血清によっては伝達されないことが明らかになった。1945年 Chase は、結核菌に対する遅延型アレルギーも免疫動物のリンパ球によって正常の動物に受身伝達されるが、血清によっては伝達されないことを報告した<sup>2)</sup>。この研究が端緒となり、その後の細胞性免疫の研究は、結核菌を材料として大いに進展した。1960年代以降は、免疫担当細胞にT、B、マクロファージなどの種類があることが知られ、またT細胞の中にもさまざまなサブセットがあることが知られるようになって、免疫の成立や抑制の機序が細胞レベルで理解されるようになった。更にクローン化した細胞の利用により、一段と詳細な解析が可能となってきている。

結核の免疫について考える時、抗原の特質に留意しなければならない。結核菌の抗原決定基は多数あることが想定されるが、その決定基に対する免疫応答が他の一般のタンパク抗原やハプテンなどの免疫応答と同様の機作で起こっていると考えられる、遅延型アレルギー、リンパ球幼若化反応などの免疫応答と、菌の体内での増殖を阻止する抗菌免疫とがある。抗菌免疫がどのような抗原決定基に向かっているかは、今後の結核免疫学の重要な研究課題であるが、現在のところは不明である。この抗菌免疫または獲得抵抗性は、特異性をもち、しかも菌と宿主の相対的な強さによって修飾される。菌の毒力と宿主の免疫応答性には、それぞれ遺伝的な要因が働いていて、その組合わせで菌に対する抵抗性が異なってくる。私達は、主に宿主側の遺伝的背景が結核免疫にどのように影響するかをBCGを用いた遅延型アレルギーの系で研究して

きたが、本稿では、それに加えて結核菌に対する抵抗性の遺伝的背景、結核免疫の抑制機構についても述べてみたい。

2. 結核免疫における遅延型アレルギーとその遺伝支配

前述したようにツベルクリン反応は結核の診断に用いられる結核菌特異的な遅延型アレルギー反応である。感作が強ければツベルクリン・アレルギーが強いことは、動物実験でも知られている。ヒトの場合も、BCGワクチンの効果は、ツベルクリン反応の陽転によって測られる。しかし、BCGを頻回接種しても陽転しない人もある。これは遺伝的要因によるものかどうか、ヒトでは判定が難しい。私達はマウスを用いて、BCG感作後のツベルクリン・アレルギーの成立に遺伝支配があることを見出した。

種々の近交系マウスをBCG日本株の生菌 $10^7$ で皮下感作し、2週後の遅延型アレルギーの強さをPPD $10\mu\text{g}$ に対する足蹠反応で判定した。マウスの足蹠反応はヒトやモルモットにみられるツベルクリン皮膚反応に相当する遅延型の反応で、組織学的にはマクロファージの浸潤が顕著である。外見的には硬結のみで発赤は殆んどない。反応値はダイヤル・ゲージで足蹠の厚さを測定し、抗原注射による特異的な腫脹を足蹠反応とする。反応値は24~48時間後に最高となる。種々の系統のマウスのBCGに対する遅延型アレルギーを表1に示した。同量の抗原感作でも応答の強さに系統差がある。遅延型アレルギーの高反応系 SWM/Ms と低反応系 C3H/He について、BCG感作後の腹腔マクロファージ消失反応、脾リンパ球のPPDによる幼若化反応を調べたところ、いずれもSWM/Ms は高反応、C3H/He は低反応で遅延型アレルギーと一致した(表2・3)。

次に、SWM/Ms と C3H/He を親として、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>、

表1 BCGに対する遅延型アレルギーのマウス系統差

| 系 統      | H-2<br>K I S D | 足蹠反応(0.1mm±SD) | 反応性* |
|----------|----------------|----------------|------|
| SWM/Ms   | d ? ? ?        | 10.1±2.5       | H    |
| SJL/J    | s s s s        | 10.6±2.1       | H    |
| C3H/He   | k k k k        | 2.2±0.9        | L    |
| CBA      | k k k k        | 3.1±1.1        | L    |
| DBA/2    | d d d d        | 2.3±1.1        | L    |
| BALB/c   | d d d d        | 2.4±1.3        | L    |
| C57BL/10 | b b b b        | 5.5±2.6        | M    |
| B10.BR   | k k k k        | 6.1±2.7        | M    |
| A.SW     | s s s s        | 2.1±0.7        | L    |
| SJA/9    | s s s s        | 11.1±0.8       | H    |
| ICR      | ? ? ? ?        | 8.0±1.6        | H    |

\* H : 高反応 L : 低反応 M : 中間

表2 BCG感作マウスのPPDによる  
腹腔マクロファージ消失反応

| BCG感作<br>後の日数 | PPD注射後の腹腔マクロファージ% |            |
|---------------|-------------------|------------|
|               | SWM/Ms            | C3H/He     |
| 0             | 100               | 100        |
| 4             | 44.8 ± 10.4       | 90.4 ± 7.1 |
| 7             | 32.0 ± 7.1        | 73.8 ± 6.0 |
| 15            | 18.3 ± 5.7        | 60.9 ± 1.4 |

表3 BCG感作2週後のマウス脾リンパ球の  
PPDによる幼若化反応

| 系 統    | 3 H-チミジンのとりこみ<br>(CPM) |        | S.I.* |
|--------|------------------------|--------|-------|
|        | - PPD                  | + PPD  |       |
| SWM/Ms | 2,230                  | 35,306 | 15.8  |
| C3H/He | 4,727                  | 12,406 | 2.6   |

\* Stimulation index

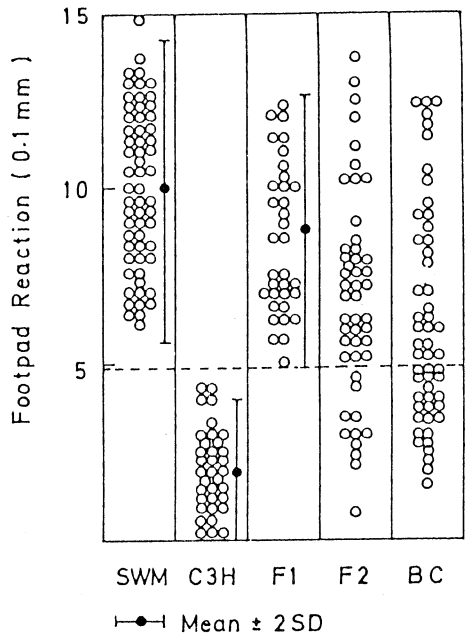


図1 BCG感作マウスの2週後の遅延型  
アレルギー。SWM/MsとC3H/He  
およびその交雑個体の足蹠反応

BC世代を作り、それぞれのBCGに対する遅延型アレルギーを検討した<sup>3)</sup>。F<sub>1</sub>はすべて高反応性を示したところから、この反応は、高反応性が優性に発現されるような、1組の対立遺伝子によって制御されているのではないかと考えられた。F<sub>2</sub>、BCの結果は、図1に示すように、反応値にばらつきはあるものの、高反応性の個体と低反応性の個体の出現頻度は、メンデル遺伝をする1組の対立遺伝子の表現型の理論的な頻度と有意差がなかった。但し、反応値にばらつきのあることは、足蹠反応を修飾する遺伝子が複数であることを示唆している。

この遺伝子がどのようなマーカーとリンクしているかを検討したが、一般の免疫応答と異なり主要組織適合遺伝子(マウスではH-2)とはリンクしていないことが知られた。この点については、H-2の同じ2系統のマウス SJL/J (H-2<sup>s</sup>) と A.SW (H-2<sup>k</sup>) において、前者がBCG高反応系、後者が低反応系であること

からも、H-2とリンクしないことが確認された<sup>4)</sup>。したがって第17染色体上にはない。また、この遺伝子はマウスの毛色ともリンクしない。したがって、第2染色体上にもないと考えられる。BCGによる肺の肉芽腫形成にマウス系統差があることは、Yamamoto と Kakinuma<sup>5)</sup> および Moore ら<sup>6)</sup> により報告されている。前者は、BCG細胞壁ワクチンの静注による肉芽腫形成には、H-2を含めた複数の遺伝子の関与があると述べている。後者は、BCG死菌を不完全アジュバントとともに静注すると、BALB/c マウスは弱い肉芽腫形成を示すが、BALB/c の Igh 遺伝子のみ異なる BALB/c-Ighb マウスは強い肉芽腫形成を示すことから、BCGに対する免疫応答は Igh 遺伝子にリンクして、第12染色体上にあるとした。私達は、Salk 研究所<sup>7)</sup> で樹立された BALB/c と SJL/J の間のリコンビナント・マウス (C×J) RI を使ってこの点を検討したが、BALB/c を親系としたRIの Igh<sup>b</sup> 系統のマウスがBCG高反応系とは限らず、Igh とリンクしているとは考えられない。この差は、私達が足蹠反応でみている抗原決定基と肺の肉芽腫形成に関与する決定基とが異なっているためか、免疫の成立の機作が異なるためかもしれない。以上のように、現在までに調べられた限りでは、BCGの遅延型アレルギーを支配する遺伝子にリンクするマーカーは見出されていない。私達は前述の(C×J)RIマウスを用いてこの遺伝子のマッピングを試みている。

3. 結核感染抵抗性のマウス系統差

感染抵抗性には、自然抵抗性と獲得抵抗性がある。前者は正常の個体に少数の病原体が侵入したときに直ちに示される抵抗性で免疫は関与しない。結核菌やサルモネラのような細胞内寄生菌の場合、自然抵抗性が発現される場所はマクロファージであろうと考えられている。一方、獲得抵抗性は、感染した病原体に特異的な免疫による抵抗性で、免疫が成立するまでに時間がかかる。結核菌の場合、マウスでは2〜3週間、モルモットでは4〜6週間を必要とする。

Skamene らは、BCGモントリオール株を用いて、自然抵抗性のマウス系統差を研究した<sup>8)</sup>。それによると、

BCGに対する自然抵抗性は、第1染色体上の *Ity* 遺伝子に密接にリンクした *Bcg* 遺伝子により支配されている。 $10^3 \sim 10^4$ の少数の生菌を静脈内接種すると、BALB/c, C57BL/6, C57BL/10, などのマウス脾内では菌の著明な増殖がみられるのに対し、C3H/HeN, A/Jでは菌は全く増殖しない。菌の増殖するマウスを感受性 (*Bcg<sup>s</sup>*)、増殖しないマウスを抵抗性 (*Bcg<sup>r</sup>*) と呼んだ。多くの近交系マウスやR I マウスを用いた解析の結果、この遺伝子はサルモネラに対する自然抵抗性の遺伝子 *Ity*、および寄生原虫ライシュマニアの感染に対する抵抗性の遺伝子 *Lsh* と極めて近い位置に存在することが示された。現在ではこの三遺伝子は同一の遺伝子座にある *Ity-Bcg-Lsh* である。即ち、同一遺伝子であるとみなされている。この現象は、実験事実が示すように非特異的な抵抗性である。そして、少量の菌の感染に対して発現されるが、大量の菌の感染や強毒菌の感染には無効である。

一般に結核免疫と言え、強毒菌の感染に対する抵抗性を考える。BCGによる免疫が結核抵抗性を賦与することは、既に多くの動物実験で示されているが、この抵抗性の成立に遺伝的制御があるかどうかは明確でなかった。私達は、前述の遅延型アレルギーの高反応系マウス SWM/Ms と低反応系マウス C3H/He を用いて、BCG日本株とBCGパスツール株を静注し、経時的に脾内生菌数を追跡した。図2に示すように、BCG日本株は殆んど増殖しないが、C3H/Heでは菌が持続して存在するのにに対し SWM/Msでは2週以後に急激な菌数の減少がみられる。これは特異的な免疫の成立により、菌が積極的に排除されたものと考えられる。この時期は、遅

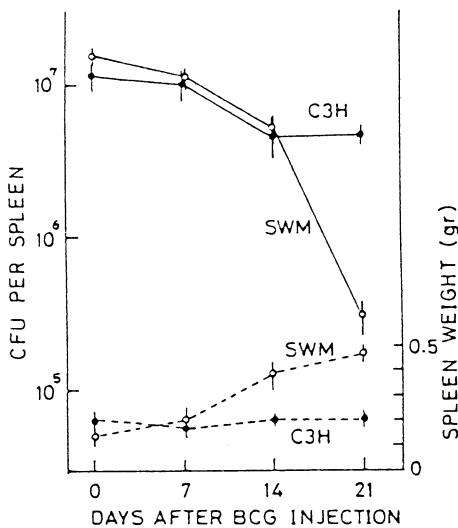


図2 BCG日本株生菌のマウス脾内の消長

延型アレルギーの成立する時期と一致する。パスツール株は、BCGの中でも毒力の強い菌で、マウスの脾内によく増殖する<sup>9)</sup>。パスツール株を静注した SWM/Ms では、はじめの2週間は菌の増殖は C3H/He と変わらないが、その後菌数は減少する。しかし、C3H/Heでは菌は更に増殖を続ける(図3)。この場合も、SWM/Msでは菌の減少する2週~3週に遅延型アレルギーが成立するが、C3H/Heでは全く遅延型アレルギーが認められない。さきに述べたように、C3H/Heは *Bcg<sup>r</sup>* の系統であるが、獲得抵抗性は成立しにくい。ということは、自然抵抗性と獲得抵抗性は異なった遺伝子により支配されている可能性がある。そこで、(C×J) R I マウスを用いて、この点を検討した。その結果は、*Bcg* 遺伝子の抵抗性の系統が必ずしも獲得抵抗性が強いとは限らず、獲得抵抗性は遅延型アレルギーの強さと並行することが知られた。遅延型アレルギーと獲得抵抗性が同じ遺伝子によって支配されているかどうかはわからない。同じ抗酸菌である *Mycobacterium lepraemurium* では、遅延型アレルギーと獲得免疫は独立して発現されることが報告されている<sup>10)</sup>。近年単クローン細胞株が開発されるようになり、同じクローンが両者の機能をもつかどうかの検討がなされつつある。

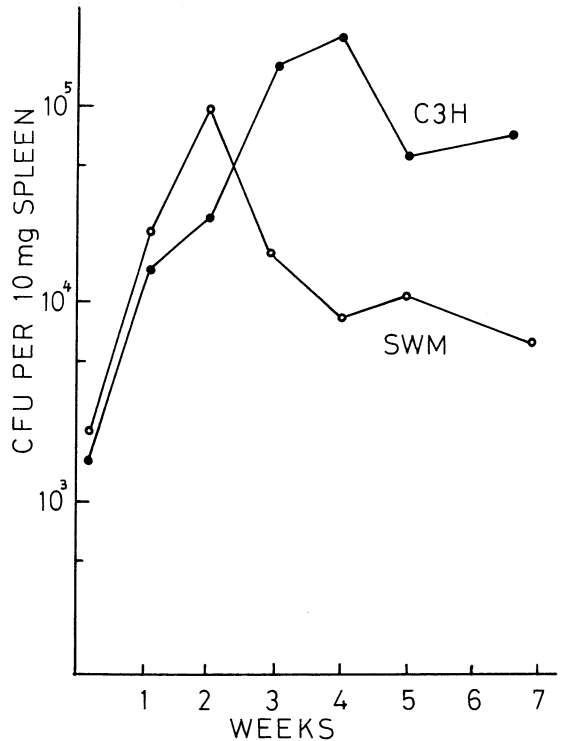


図3 BCGパスツール株生菌のマウス脾内の消長

## 4. 遅延型アレルギーの抑制

ヒトにおいて、BCG難陽転者があることが知られているが、これはマウスの低反応系に相当するものであろうか。このような人は獲得抵抗性も弱いのであろうか。私達はマウスを用いて、遅延型アレルギー低反応性の機作を解析した。その結果、BCG低反応系マウスでは、BCG特異的なサブレッサーT細胞が出現して感作の成立を抑制していることが明らかになった<sup>11)</sup>。以下にかいつまんでその事実を述べる。

C3H/He マウスはBCG生菌 $10^7$ の皮下接種後2週めのPPDに対する遅延型アレルギーは弱いが、このマウスにサイクロフォスファミド(CY) 200mg/kg をBCG接種の2日前に腹腔内注射しておく、強い遅延型アレルギーを示す(表4)。この事実は、この反応にサブレッサーの関与があることを示唆する。そこで、BCG $10^7$ を静注したC3H/Heの脾臓を6日後に摘出し、その細胞をCY処理したC3H/Heに尾静脈より移入、直ちにこのマウスにBCG皮下感作した。対照としては、正常細胞移入群、BCG静注マウス血清移入群、細胞非移入群をおいた。結果は表5にみられる通り、BCG静注マウスの細胞移入群でのみ、遅延型アレルギーの抑制が認められ、またこの抑制は、移入細胞を抗Thy-1抗体と補体で処理すると消失したことから、T細胞によることが知られた。この抑制は羊赤血球に対する遅延型反応を抑制せず、抗原特異的であった。

サブレッサーT細胞の誘導を細胞レベルで解析するた

表4 サイクロフォスファミド前投与のC3H/Heマウスの免疫応答性への影響

| CY前投与 | 足 蹠 反 応*  |           |
|-------|-----------|-----------|
|       | PPD       | SRBC**    |
| —     | 1.9 ± 1.0 | 2.5 ± 1.3 |
| +     | 9.3 ± 1.7 | 9.4 ± 2.0 |

\* 0.1 mm ± S D

\*\*  $10^8$  羊赤球で免疫5日めに $10^8$  羊赤球で遅延型アレルギーを惹起した。

め、*in vitro* の系を用いた<sup>12)</sup>。正常のC3H/Heの脾細胞をPPDとともに4日間培養し、その細胞をCY処理C3H/Heに移入したところ、BCG特異的なサブレッサーT細胞の存在が確かめられた。更に、培養前に脾細胞をT細胞とマクロファージに分け、それぞれを抗体処理した後に再構築して、PPDとともに培養しサブレッサーT細胞の誘導を検討した。表6にみられるように、マクロファージを抗I-A抗体と補体で処理しても、サブレッサーT細胞は誘導されたが、抗I-J抗体と補体で処理するとサブレッサーは誘導されなかった。また、T細胞画分を抗I-J抗体と補体で処理して正常のマクロファージと再構築した場合も、サブレッサーは誘導されなかった。したがって、サブレッサーT細胞の誘導には、I-J陽性マクロファージとI-J陽性T細胞が必要であることが明らかとなった。

更に、マクロファージとT細胞の間にI-Jの拘束があるかどうかを、I亜領域のハプロタイプの異なるコンジュニック・マウスを用いて検討した。B10.A(3R), B10.A(4R), B10.A(5R)はそれぞれI-E, I-A, I-J/Eの亜領域でC3H/Heと同じハプロタイプ(k)を表現している。この三系統のマウス脾細胞からマクロファージを調整し、C3H/HeのT細胞とPPDとともに培養して、サブレッサーの出現を調べた。結果は表7にみられるように、B10.A(5R)のマクロファージとC3H/HeのT細胞の組合わせでのみサブレ

表5 BCG静注C3H/Heマウス脾細胞の抑制活性

| 経静脈移入       | その処理     | 宿主の足蹠反応(0.1 mm ± S D) |           |
|-------------|----------|-----------------------|-----------|
|             |          | PPD                   | SRBC      |
| —           | —        | 7.5 ± 0.8             | 7.9 ± 1.1 |
| BCG静注マウス脾細胞 | —        | 3.8 ± 1.4             | 6.0 ± 1.7 |
| 同上          | 抗Thy1+C' | 6.3 ± 0.9             | ND*       |
| 正常マウス脾細胞    | —        | 7.1 ± 1.3             | 7.8 ± 1.0 |
| BCG静注マウス血清  | —        | 7.5 ± 2.1             | ND        |

\* テストせず

表6 サブレッサーT細胞の*in vitro*誘導

| 細胞移入 | 培養中のPPD | 移入細胞の処理  | 宿主の足蹠反応*   |            |
|------|---------|----------|------------|------------|
|      |         |          | PPD        | SRBC       |
| —    | —       | —        | 9.7 ± 1.1  | 10.7 ± 1.3 |
| +    | +       | —        | 3.8 ± 2.3  | 10.3 ± 1.2 |
| +    | +       | 抗Thy1+C' | 10.9 ± 2.1 | 9.9 ± 1.5  |
| +    | —       | —        | 9.3 ± 2.3  | 10.2 ± 1.0 |

\* 0.1 mm ± S D

表7 サプレッサーT誘導に対する細胞の抗体処理の影響

| 実験 | 細胞移入 | マクロファージの処理            | T細胞の処理               | 宿主の足趾反応*   |
|----|------|-----------------------|----------------------|------------|
| I  | —    | —                     | —                    | 10.6 ± 1.2 |
|    | +    | —                     | —                    | 5.6 ± 0.3  |
|    | +    | 抗I—A <sup>k</sup> +C' | —                    | 5.1 ± 0.2  |
|    | +    | 抗I—J <sup>k</sup> +C' | —                    | 9.7 ± 1.1  |
| II | —    | —                     | —                    | 7.6 ± 1.0  |
|    | +    | —                     | —                    | 3.0 ± 1.6  |
|    | +    | —                     | 抗L—J <sup>k</sup> +C | 8.0 ± 2.6  |

\* 0.1 mm ± S D

ッサーが出現した。したがって、サプレッサーの出現には、マクロファージとT細胞のI—Jの一致が必要である。

以上のように、C3H/HeのBCG低反応性は、サプレッサーTが優先的に誘導され、遅延型のエフェクターT細胞の出現を阻止するためと考えられる。このサプレッサーTが同時に獲得抵抗性を含むBCGに対する細胞免疫応答のすべてを抑制するかどうかは、まだ結論が出ていない。しかし、少なくとも、遅延型アレルギーに関して、I—Jに支配されたサプレッサーの出現が低反応性の原因であるなら、遅延型アレルギーの遺伝がH—2にリンクしないことは矛盾であるように思われる。答えは明らかでないが、I—J遺伝子が最初に記載されたようにH—2の中にあるというのが正しくないかもしれない。最近の遺伝子解析の結果は、H—2の中のI—AとI—E遺伝子の間に、I—Jに相当する遺伝子がみつからないという<sup>13)</sup>。E $\beta$ 遺伝子がI—Jの表現に関与しているという考え方<sup>14)</sup>や、第4染色体の上のJ $\epsilon$ 遺伝子I—Eと協同でI—Jの表現を支配するという説もある<sup>15)</sup>。I—J分子を分離することができれば、この方面の研究は更に進むであろう。

5. ヒトの結核免疫と遺伝

マウスで明らかにされたように、結核免疫には宿主の遺伝的背景が影響を与える。しかし、ヒトは極めて heterogeneous であるから、遺伝解析はなかなか難しい。また、結核の発症には環境条件が大きな要因となるので、解析は更に困難となる。統計的な資料と、家族内の追跡調査などが一つの方法として考えられる。一例として、北米における黒人集団の結核発症例とHLAの関連についての報告がある<sup>15)</sup>。この統計では、HLA—Bw15遺伝子（現在ではBw62とBw63）の結核患者での出現頻度が、同遺伝子の健康人での出現頻度に比して有意に高かった。このような調査研究の積み重ねが、ヒトの結核免疫の遺伝に関する解析の手掛りとなるであろう。

6. 終りに

結核免疫の遺伝といっても、まだその研究は端緒にいたばかりと言える。結核免疫の成立に宿主の遺伝的背景が影響することは確かであるが、その遺伝子がどこにあるか、いくつあるか、といった具体的なことはわかっていない。BCG感染に対する自然抵抗性は遺伝子がわかっているが、免疫とは直接関係がない。獲得抵抗性を支配する遺伝子と、サプレッサーの誘導に係る遺伝子が、直接結核免疫の成立に影響を与えるものではないかと考えられる。結核免疫の成立に至る一連の過程をマウスの系で知られた事実に基づいて考えると次のようになる。

生体に結核菌が侵入した場合、まず自然抵抗性の防御機構が働く。菌の毒力が弱く、また菌が少量であれば、自然抵抗性遺伝子の発現に応じて菌の増殖が阻止される。宿主が感受性の場合、または菌の毒力が強い場合は、菌は増殖する。免疫が成立する、即ち抵抗性を獲得するためには、T細胞による抗原認識とエフェクターT細胞の誘導が必要で、それにはある時間が必要である。この過程に免疫応答遺伝子が関与すると考えられる。エフェクターTは、二次的に侵入した結核菌を認識してリンフォカインを放出し、マクロファージを活性化して殺菌作用を営ませる。一方、エフェクターTの誘導を阻害するサプレッサーTの出現にも、別の遺伝子が関与している可能性がある。私達は、マウスのある系統はこのサプレッサーの遺伝子を欠いているらしいという結果を得ている。サプレッサーの遺伝子が優位に発現している系では、同じ抗原量に対し、サプレッサーが先に出現してエフェクターの誘導を阻止すると考えている。したがって、はじめの自然抵抗性のバリアーを超えて菌が増殖をはじめると、サプレッサーが優位の系では菌は更に増殖し感染は悪化し、エフェクターが優位の系では細胞性免疫が成立して菌の排除が起こる。

今まで宿主側の免疫応答の遺伝的差異から結核免疫を

考えてきたが、はじめに述べたように菌側の遺伝的要因、即ち毒力の問題も重要である。Mackaness ら<sup>9)</sup>がBCGの株により毒力に差があることを報告しているが、ワクチンとしての有効性と毒力の関係はいまだに、明確な解答が得られていない。毒力を菌にとって宿主の免疫機構からの逃避、または宿主の免疫抑制機構の誘発、という形で捉えることができれば、その解析が更に進むのではないかと考えている。

## 謝 辞

共同研究者の徳永徹予研細胞免疫部長、山本三郎博士、後藤義孝博士、浅野敏彦博士、田中弘久博士、中村裕子博士、竹川真理子技官、M. Cohn 博士に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Landsteiner, K. and Chase, M. W. : Proc Soc Exp Biol Med, 49 : 688, 1942.
- 2) Chase, M. W. : Proc Soc Exp Biol Med, 59 : 134, 1945.
- 3) Nakamura, R. M. and Tokunaga, T. : Infect Immun 22 : 657, 1978.
- 4) Nakamura, R. M. and Tokunaga, T. : Immunol Lett, 2 : 87, 1980.
- 5) Yamamoto, K. and Kakinuma, M. : Microbiol Immunol, 22 : 335, 1978.
- 6) Moore, V. L., et al. : *In* : Genetic Control of Natural Resistance to Infection and Malignancy, Skamene, Kongshavn, and Landy ed. Academic Press 1980.
- 7) Skamene, E., et al. : Nature, 297 : 506, 1982.
- 8) Cohn, M. (Personal communication).
- 9) Mackaness, G. B., Auclair, D. J. and Lagrange, P. H. : J Natl Cancer Inst, 51 : 1655, 1973.
- 10) Løvik, M. and Closs, O. : Infect Immun, 36 : 768, 1982.
- 11) Nakamura, R. M. and Tokunaga, T. : Infect Immun, 28 : 331, 1980.
- 12) Nakamura, R. M., Tanaka, H. and Tokunaga, T. : Immunol Lett, 4 : 295, 1982.
- 13) Kronenberg, M., et al. : Proc Natl Acad Sci USA, 80 : 5704, 1983.
- 14) Ikezawa, Z., et al. : Proc Natl Acad Sci USA, 80 : 6637, 1983.
- 15) Hayes, C. E., et al. : Science, 332 : 559, 1984.
- 16) Al-Arif, L. I., et al. : Am Rev Respir Dis, 120 : 1275, 1979.