

第 62 回総会特別講演

抗酸菌ミコール酸含有糖脂質の構造と肉芽腫性病変の形成

矢野 郁也

大阪市立大学医学部細菌学教室

受付 昭和 62 年 12 月 19 日

The 62nd Annual Meeting Special Lecture

STRUCTURE ANALYSIS AND GRANULOMAGENIC ACTIVITIES OF
MYCOLIC ACID-CONTAINING GLYCOLIPIDS IN ACID-FAST BACTERIA

Ikuya YANO *

(Received for publication December 19, 1987)

The most characteristic component of the cell walls of the acid-fast bacteria, such as *Mycobacteria* and *Nocardia*, has been known to be "mycolic acid", a very high molecular weight 3-hydroxy fatty acid with a long alkyl chain at the 2-position. These acids are associated with cell wall skeleton or with specific glycolipids via the esterification. Since the cell wall components containing mycolic acids possess unique biological activities between the host and parasite relationships in the infection, such as immunoadjuvant activities, macrophage activating activities and antitumor activities, we have started to examine the structure-activity relationships of various mycolic acid-containing glycolipids in *Nocardia*, *Rhodococcus* and *Gordona* which are closely related taxonomically to *Mycobacterium*. The detailed structure of mycolic acid molecular species ranging from C₃₀ to C₈₀ from the glycolipids were demonstrated by using GC/MS and the granuloma forming activity of the glycolipids was shown to be affected deeply by the structure and acyl numbers of mycolic acids. Neutral glycolipids possessing glucose or trehalose as hydrophilic moiety and mycolic acids longer than C₄₀ were shown to have a strong activity for the granuloma formation in mice. On the other hand, glycolipids possessing anionic charge or shorter chain mycolic acids did not show the significant activity. These results show that the both hydrophilic and hydrophobic structures of glycolipids play very important roles in immunopharmacological or biological response-modifying activities.

Key words : Mycolic acid-containing glycolipid, Cord factor, Granuloma, Bioresponse modifier, *Mycobacteria-nocardia-rhodococcus*, Responsiveness for glycolipid in mice, Strain difference

キーワード : ミコール酸含有糖脂質, コードファクター, 肉芽腫, 生体反応調節物質, ミコバクテリア・ノカルディア・ロドコカス, マウス糖脂質反応性, 系統差

* From the Department of Bacteriology, Osaka City University Medical School, Asahimachi 1-4-54, Abeno-ku, Osaka 545 Japan.

はじめに

結核菌及びその類縁抗酸菌感染症の最も特徴的な病変である結核結節や空洞形成は、各種免疫反応に基づく類上皮細胞性肉芽腫を中心に進展することは周知のとおりである。また、これらの免疫反応においては、菌体の産生する抗原特異的蛋白質や多糖体、それにこれらの細菌細胞壁のアジュバント物質として知られる cell wall skeleton や MDP などが、各々の場において重要な役割を果たしていることも次第に明らかにされつつある。

けれども、結核菌を始めとして抗酸菌の菌体成分の中で他のグループの細菌にはみられない最も特徴的な immuno-modulator は、“ミコール酸”を構成成分とする“cord factor”などの細胞壁脂質成分であろう^{1)~4)}。“cord factor”は、当初ヒト型結核菌強毒株から分離された毒性物質として結核症の進展への寄与が注目されたが⁵⁾、これらのミコール酸含有糖脂質は、ヒト型結核菌以外の非病原性抗酸菌はもちろんのこと、*Nocardia* や *Rhodococcus* 属など、土壤中の放線菌にも広く分布することが明らかにされつつあり、またこれらの生理活性の面でも最近では毒性のみならず、免疫アジュバント活性⁶⁾、非特異的感染防御能、肉芽腫形成能⁷⁾、マクロファージ活性化能、抗腫瘍性⁸⁾など多彩な免疫薬理学的生理活性が注目されており、毒性物質としての反面、生体に有用な“Biological Response Modifier (B. R. M.)”⁹⁾として役立ち得る可能性も秘めている。

けれども cord factor を中心とするその類似糖脂質は、天然では極長鎖の脂肪酸であるミコール酸を構成成分としており、またミコール酸は高温で不安定で容易に熱分解を受けることから、各種抗酸菌のミコール酸含有糖脂質の構造は今日まで系統的に解明されたとはいえない。特にこれらの糖脂質の生理活性が、親水基や疎水構造(ミコール酸)によって大きく変動し、これらはその物理化学的性状に基づくものと考えられることから、化学構造、特にミコール酸の subclass 組成や分子種組成の迅速かつ精密な分析が生理活性の研究に先立って必要であると考えられた。

そこで我々は1970年代より、ミコール酸の分子種分析法を確立し、これを分類学・生理学及び免疫薬理学的研究にも応用しようと考え、検討を重ねてきた^{10)~18)}。本稿では、これまでに得られたマウスにおける肉芽腫形成能を中心に、糖脂質の生理活性と構造との関連についてのべる。

1. ミコール酸分析法の確立

ミコール酸は、既に1930年代に最初 Stodola 及び Anderson らによって見出された抗酸菌に極めて特徴的

な長鎖脂肪酸で¹⁹⁾、*Mycobacterium* 属を始め Actinomycetes group 及びその近縁菌に広く分布する。その基本的構造は α 位に長鎖 (C_{14-24}) のアルキル側鎖を有する β -ヒドロキシ脂肪酸で、cord factor の特徴的な成分であるばかりでなく、細胞壁骨格の主要成分である arabinogalactan のエステルとしても存在し、その他 glycerol ester や遊離ミコール酸としても存在することが知られている。また、その構造は菌種により著しく異なり、総炭素数は C_{20} (*Corynebacterium*) から C_{88} (人型結核菌) までの広範囲に及び、更に、二重結合やシクロプロパン環、メトキシ、エポキシ、ヒドロキシ、カルボニルまたはカルボキシル基など極性基の有無により多数の subclass に分けられる。

従来ミコール酸の精密分析は、その熱不安定性のために、分子種レベルまでの分離が不可能で、生理活性との対応についても密接な関連が予想されながら系統的な解析は行われていなかった。我々は、*Mycobacterium*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordona*, *Bacterionema* 及び *Corynebacterium* など各菌種について細胞壁や糖脂質結合ミコール酸を分離し、trimethylsilyl (TMS) ether 誘導体として、ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS) を用いて分離同定する方法を検討した。その結果、上記の菌の炭素数20から88までのミコール酸は、すべてGCにより各分子種まで分離し、この方法により分類学的にも有用な平均炭素数を算出することが可能となった。表1に代表的な *Mycobacterium* 26株 (25種) の α -ミコール酸分子種組成を示し、図1に4種の *Mycobacterium* 遅発育菌群菌種の α -ミコール酸のガスクロマトグラムを示す²⁰⁾。

2. *Mycobacterium*, *Nocardia* 及び *Rhodococcus* 属のミコール酸含有糖脂質と肉芽腫形成能

一方、ミコール酸を含む糖脂質は cord factor の発見⁵⁾と構造決定²¹⁾に始まって、マウスに対する致死毒性やその機構の解析へと発展したが、cord factor の免疫応答促進物質としての性質が明らかにされるに及び、むしろ新しい免疫調節物質の一つとしてその構造と活性の関連に興味を持たれるようになってきた。

そこで我々は、*Mycobacterium* の迅速及び遅発育菌、*Nocardia* 及び *Rhodococcus* の各菌体から脂質を抽出し、Silicagel の薄層クロマトグラフィーを用いて糖脂質を単離し、既知のもの及び未知の成分のそれぞれを構造解析し、特に、親水基である糖成分のほか、ミコール酸の分子種組成も GC/MS 法により徹底的に解析した^{22)~27)}。また一部の未知糖脂質については、ミコール酸のエステル数はもとより、mild permethylation 法によりミコール酸アシル基の結合位置を決定した²⁸⁾。

マウス肉芽腫形成能は、ICR系マウス (δ , 20g)

表 1 迅速発育菌群及び遅発育菌群に属する各種 *Mycobacterium* の α-ニコール酸分子種組成²⁰⁾

Carbon no.	Rapidly growing mycobacterial species												Slowly growing mycobacterial species											
	Peak area % for:																							
66	<i>M. diernhoferi</i> MD-1																							
67	<i>Mycobacterium</i> sp. strain 3707																							
68	<i>M. parafortuitum</i> 19686																							
69	<i>M. vaccae</i> VA-1																							
70	<i>M. rhodesiae</i> RHO-1																							
71	<i>M. phlei</i>																							
72	<i>M. aurum</i> Au-1																							
73	<i>M. chelonae</i> 19009																							
74	<i>M. fortuitum</i> 18001																							
75	<i>M. chitae</i> CH-3																							
76	<i>M. smegmatis</i> Jucho																							
77	<i>M. agri</i> 90012																							
78	<i>M. thermoresistibile</i>																							
79	<i>M. nonchromogenicum</i> 09003																							
80	<i>M. terrae</i> 38016																							
81	"M. novum" 24018																							
82	<i>M. scrofulaceum</i> 12321																							
83	<i>M. intracellulare</i> 13023																							
84	<i>M. avium</i> 11016																							
85	<i>M. marinum</i> 08010																							
86	<i>M. szulgai</i> 12001																							
Average	<i>M. gordonae</i> T12109																							
carbon no.	<i>M. kansasii</i> (lab.)																							
α Unit	<i>M. bovis</i> BCG																							
β Unit	<i>M. bovis</i> Ravenel																							
	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv																							

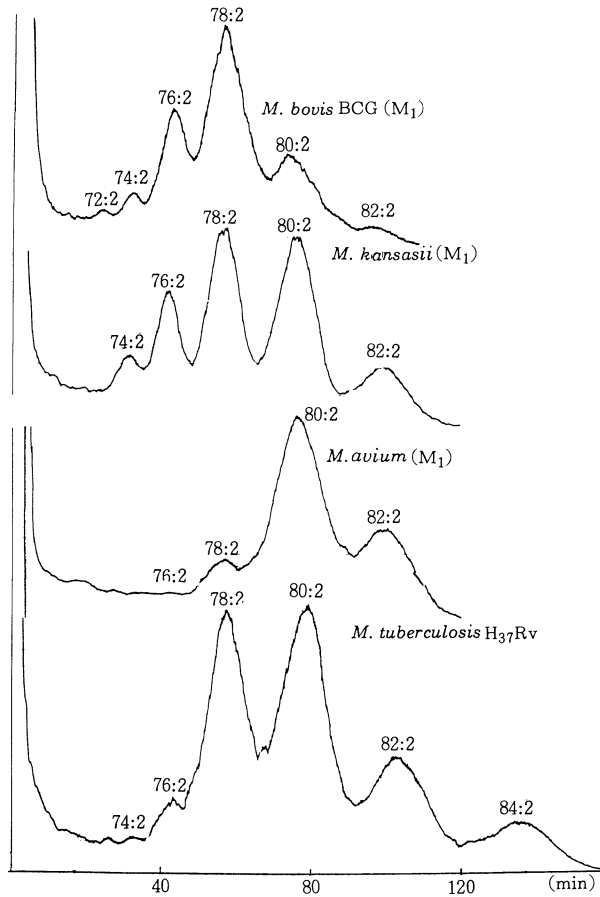


図1 代表的な遅発育菌群に属する *Mycobacterium* 菌種の α -ミコール酸のガスクロマトグラム

上から, *M. bovis* BCG, *M. kansasii*, *M. avium* 及び *M. tuberculosis* H₃₇Rv の α -ミコール酸を示す。ピーク上の数字は炭素数及びシクロプロパン環数を示す。

を用いてしらべ, Freund の不完全アジュバント存在下に糖脂質 10~300 μ g/マウスを加えて W/O/W ミセルを調製し, 尾静脈より注入後, 1~4 週の肺, 脾及び肝重量から各臓器の Index を算出した (Index = 臓器重量 \times 100/体重)。また各臓器の Hematoxylin-Eosine 染色により組織学的所見を観察し, 一部は超薄切片により電顕レベルでの肉芽腫組織を観察した。

1) *Mycobacterium* 属のミコール酸含有糖脂質
一般に迅速発育菌群及び遅発育菌群に属する *Mycobacterium* 属の各菌種は, 主なミコール酸含有糖脂質として trehalose dimycolate (cord factor, TDM と略) 及び trehalose monomycolate (TMM と略) を主成分として含むが, 迅速発育菌ではこれら以外に glucose mycolate (GM と略) が含まれ, TLC 上ミコール酸含有糖脂質が 3 種以上含まれるのが普通である。ま

たこれ以外に菌種によっては, TDM や TMM のスポットが 2~3 個に分離したり, GM よりもはるかに極性の低い (Rf 値の高い) 未知の糖脂質スポットが検出され極めて多様性にとむ。これらの糖脂質のミコール酸は菌種により subclass 及び分子種組成が異なり, α ミコール酸が C₇₂ 辺りが中心のもの (*M. diernhoferii* 他), C₇₄ が中心のもの (*M. aurum* 他), C₇₆ 中心のもの (*M. fortuitum* 他), C₈₀ 中心のもの (*M. avium-intracellulare* 他), また α 側鎖が C_{20,22} または C₂₄ (α unit が C_{22,24} または C₂₆) のものなどが存在する。これらの C₇₀ 以上の α ミコール酸を含む TDM 及び GM は, マウス及びラット尾静脈内に FIA 存在下 water in oil in water の形で投与すると約 1~4 週間にわたり肺・脾臓及び肝臓に顕著な肉芽腫を形成し, 組織学的には結核菌感染による類上皮細胞性肉芽腫に極めて類似してい

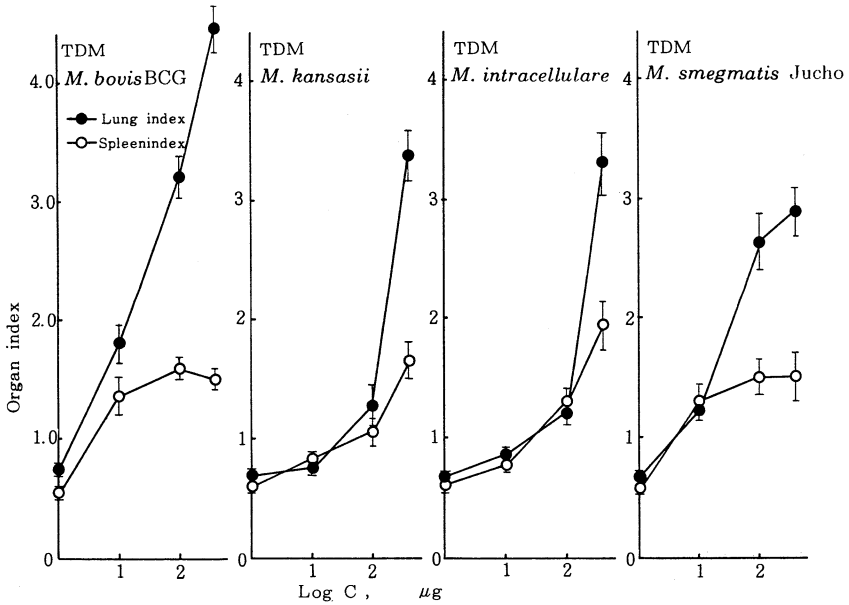


図2 代表的な *Mycobacterium* 菌種の“cord factor”(trehalose 6,6'-dimycolate(TDM))のW/O/Wミセルによるマウス肺及び脾肉芽腫形成能。

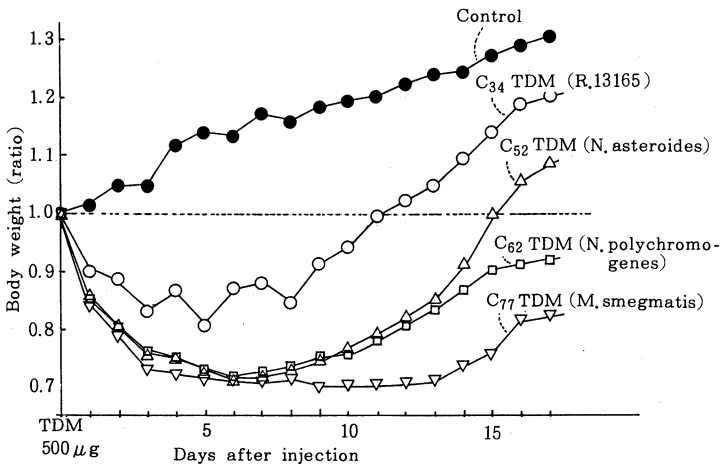


図3 *Mycobacterium*, *Nocardia* 及び *Rhodococcus* の“cord factor”(TDM)のマウスに対する毒性の比較。(図中の数字はミコール酸の平均炭素数を示す)

た(図2)。またC₆₀以上のミコール酸を構成成分とするTDMはマウスに対して強い毒性を示し、100µg×5回i.p.投与によりマウスは下痢を伴う腹膜炎症状を示して10~14日以内に死亡した。これに対して *Nocardia* や *Rhodococcus* の一部菌種に存在するC₃₀₋₄₀ミコール酸含有TDMは毒性も低く、体重減少度も軽度であ

り、i.p.投与後の体重減少からの回復も速やかであった(図3)。

2) *Rhodococcus* subcluster 1A 群の糖脂質

これに対して *Nocardia rubra* や *N. opaca*, *N. corallina* など *Rhodococcus* subcluster 1A 群の各菌は、一般に非病原性の土壌細菌であるが、C₃₆₋₅₀前

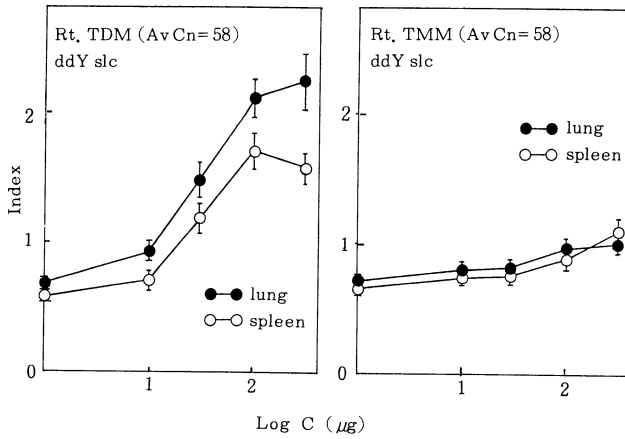


図4 *Rhodococcus terrae* の trehalose mono- (TMM) 及び di- (TDM) mycolate の ddY系 マウス肺及び脾肉芽腫形成能

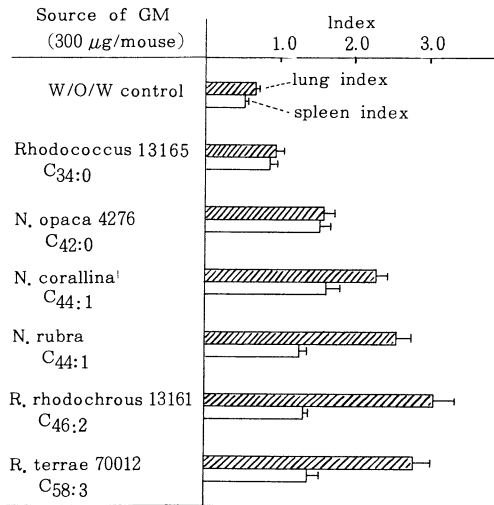


図5 ミコール酸分子種組成の異なる各種 glucose mycolate (GM) のマウス肺及び脾肉芽腫形成能。図中の表示 C_{34:0} はミコール酸の平均炭素数と二重結合数を示す。(以下同様)

後のやや短鎖のミコール酸を含み、この糖脂質は glucose mycolate, trehalose di- 及び monomycolate が主であった。一般にこれらのうちで TDM は TMM と比べて肉芽腫形成能が強く、また毒性も顕著であった (図4)。またこれらのうち C₄₀ 以上のミコール酸を含有する *N. rubra* や *N. opaca*, *R. sp.* IFO 13161 など各菌の GM と TDM は、毒性が比較的低かったにも

かかわらず、いずれも顕著な肉芽腫形成を示した。

これに反して C₃₀₋₃₆ ミコール酸を構成成分とする *R. sp.* 13165 菌の GM 及び TDM は殆ど肉芽腫形成能を示さず、C₄₀ 以上の長鎖ミコール酸の存在が肉芽腫形成に一つの重要な要因となると考えられた。図5及び図6に各種炭素数の異なるミコール酸を構成成分とする GM 及び TDM による肉芽腫形成能を比較して示す。

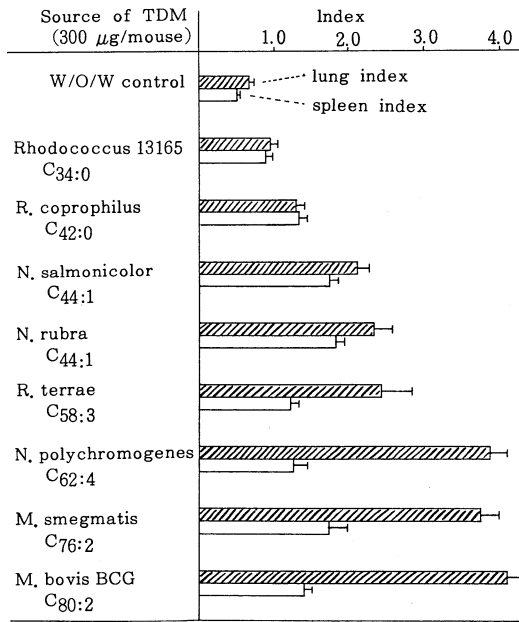


図6 ミコール酸分子種組成の異なる各種 trehalose dimycolate (TDM) のマウス肺及び脾肉芽腫形成能

3) *Rhodococcus* subcluster 1C 群の糖脂質

R. rubropertinctus, *R. terrae* 等 *Rhodococcus* subcluster 1C 群の菌種は、ミコール酸炭素数も多く C₅₄~C₅₈ が中心で、糖脂質組成も複雑で、TDM や GM のほか、更に極性の低い未知のミコール酸含有糖脂質を含んでいた。これらの C₅₄~C₆₂ triene~tetraene ミコール酸を主成分とする中性糖脂質は、いずれも強力な肉芽腫形成能を示したが、*N. polychromogenes* の最も主な糖脂質成分である C₆₂ ミコール酸含有酸性糖脂質は中性溶媒では TLC 上 TDM と近似した Rf 値を示すにもかかわらず全く肉芽腫形成能を示さず、親水性部分の構造も肉芽腫形成に深く関与していることが示唆された²⁹⁾。

4) 新しいミコール酸含有糖脂質と肉芽腫形成能

従来、*Mycobacterium* を始めとする関連 Actinomycetales のミコール酸含有糖脂質は、TDM 及び TMM が主であり、菌種によっては GM を主成分とする場合も認められた。けれども天然糖脂質の中で、トレハロースにミコール酸残基が三つ以上エステル化して存在する例は全く報告されていなかった。*R. aurantiacus* (*G. aurantiaca*) は日和見病原性の低温性抗酸菌であるが、この菌の主な糖脂質は TLC 上 *Mycobacterium*

の TDM より高い Rf 値を示す成分を多数含み、各種分析の結果から、trehalose trimycolate (TTriM) 及び trehalose tetramycolate (TTetM) であることが明らかとなってきた (図7)²⁸⁾。しかも mild permethylation によりミコール酸残基の数及び位置を検討した結果、最も主な成分は、従来全く報告のない trehalose 2, 3, 6'-trimycolate が主成分で、trehalose 2, 3, 6, 6'-tetramycolate が含まれるほか、本菌の TDM の大半は trehalose-2, 6' (または 3, 6') dimycolate であることも明らかとなった。本菌のミコール酸の炭素鎖長は C₇₂ が中心で、ジエンからヘプタエンに至る多数の二重結合を有するが、*Mycobacterium* や *Nocardia*, *Rhodococcus* など従来知られているいずれの菌種とも異なった脂質成分を有することから、分類学的にも特異な位置づけが示唆される (図8)。これらのミコール酸ポリエステルのマウス肉芽腫形成能は、TDM 及び TTriM が最も強力で、TMM 及び TTetM は活性が低かった (図9)²⁹⁾。

また一方、従来から知られている天然のミコール酸含有糖脂質の糖部分は一般に trehalose または glucose で、それ以外の糖から成っているものは極めて稀であった。*N. rubra* の炭素源をかえて glucose の代わりに

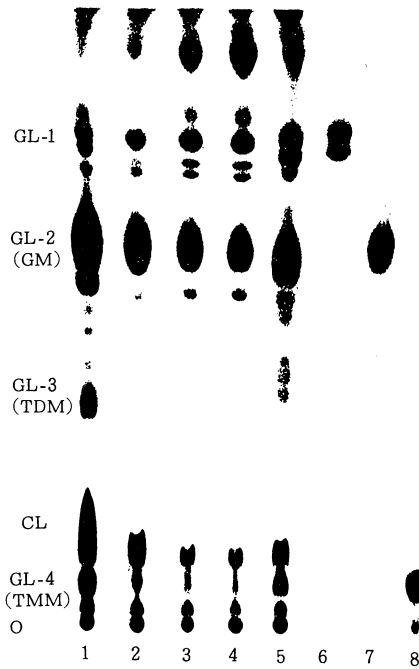


図7 *R. aurantiacus* (*G. aurantiaca*) のミコール酸

含有糖脂質の薄層クロマトグラム

Silica gel G (Analtec); 溶媒: クロロホルム・メタノール・酢酸・アセトン (90:10:1:6, V/V)

GL-1 (trehalose tetramycolate), GL-2 (trehalose trimycolate), GL-3 (trehalose dimycolate), GL-4 (trehalose monomycolate)

図中の番号 1, 2, 3, 4, 5 は培養日数, 6, 7, 8 は各々単離した糖脂質 GL-1, GL-2 及び GL-3 を示す。

mannose, arabinose, fructose, maltose 及び sucrose の各々で培養したところ、本菌は、いずれも良好な発育を示し、いずれの場合も従来の TDM 及び TMM が生成されたが、各々の糖の添加に応じて mannose mycolate, arabinose mycolate, fructose mycolate, maltose mycolate 及び sucrose mycolate などが生成した (図10)。これらの糖脂質の肉芽腫形成能を TDM や GM と比較したところ、各糖脂質には著しい差があり、mannose mycolate, fructose mycolate 及び arabinose mycolate には全く肉芽腫形成能が認められなかった (図11)。ミコール酸分子種組成には顕著な差が認められなかったことから、肉芽腫形成能には糖脂質の糖部分も重要な要因となっていることが明らかとなった。

3. ミコール酸含有糖脂質による肉芽腫の組織像とマウスの系統差

上に述べたように、ミコール酸含有糖脂質の W/O/W ミセル投与により、マウスやラットの肺・脾臓及び肝臓

には顕著な肉芽腫が形成されることが明らかになったが、各臓器の腫大 (organ index の増大) が、どのような組織学的変化に基づくものかを明らかにする目的で組織標本及び電顕標本を作製して観察した²⁶⁾³⁰⁾。

一般にこれらの糖脂質の W/O/W ミセルの尾静脈内投与では、まず肺が腫大を来し、index の上昇は1週間後に最高となりその後急減する。これに対して脾臓や肝臓の腫大はやや遅れ、2週間後が最高となるが、index は更に長期間 (約4週間) にわたり高値を示した。組織学的には、肺の場合、マクロファージ、単核細胞、リンパ球及び好中球など多彩な細胞増生を認めるが、早期ほどリンパ球や好中球の出現率が高く、これにやや遅れてマクロファージ系の細胞が出現してくる傾向が認められた。また一般に浮腫傾向は軽度であった。

更に興味のあることは、肝臓及び脾臓においては増血系の細胞の出現が各所に認められ、ことに sinusoid を中心にその周辺には未熟血球細胞 (erythroblast や megakaryocyte など) が Kupfer cell に trap された状態で存在する像が認められた。またラットにおいては、

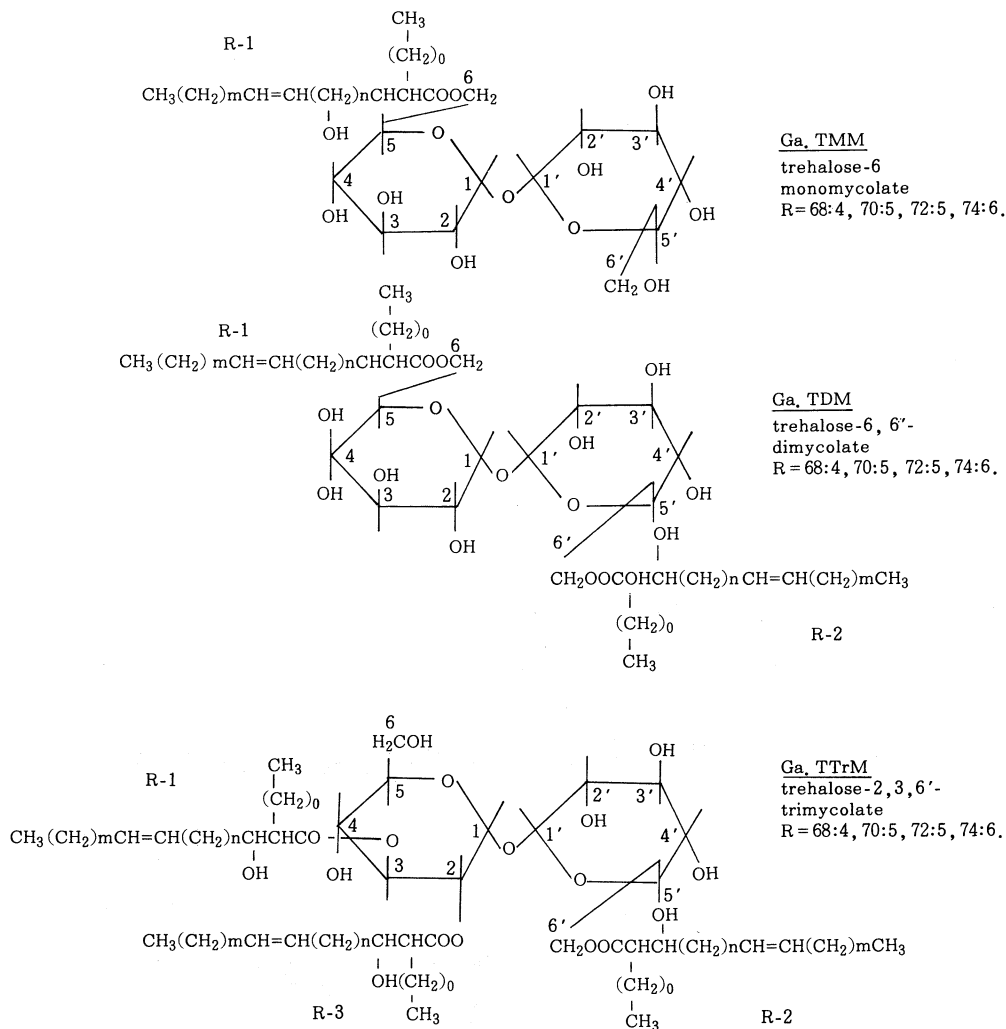


図8 *R. aurantiacus* (*G. aurantiaca*) の代表的な
ミコール酸含有糖脂質の構造

典型的な Langhans 型の巨細胞も検出された。これらのことから、ミコール酸含有糖脂質は、抗原の投与がなくとも単独で、マクロファージを強く活性化し、各種 cytokines (interleukin I はもちろん、interleukin III などをも) の産生をも促し、増血系の刺激を行っていることが示唆された。

また一方、近年各種免疫反応の遺伝的調節機構が注目され、抗原に対する宿主動物種間または系統間の反応性の差が注目されている。cord factor 及びその関連ミコール酸糖脂質により生成されるマウスの肉芽腫形成についても系統差を調べたところ、明らかに高反応系と低反応系の存在することが認められた (図12)。即ち *R. terrae* の TDM や *R. aurantiacus* の TTriM に対して、ICR、

ddY、BALB/c、A/J 及び C57BL/6 は高反応性または中間型を示し、C3H/He 及び DBA/2 は低反応性を示した (図13)。このことから、ミコール酸含有糖脂質のタンパク抗原なしでの単独投与により生ずる非特異的マウス肉芽腫形成能も遺伝的制御を受けていることが示唆された³¹⁾。

さて、cord factor を始めとするミコール酸含有糖脂質の免疫薬理学的生理活性は、糖脂質単独投与でも発現することから、異物性の強いミコール酸含有脂質ミセルのマクロファージに対する刺激効果を介して引き起こされるものと考えられるが、免疫担当細胞特にTリンパ球がどの程度関与しているかについては明らかでない。そこで我々は、ヌードマウスを用いてミコール酸含有糖

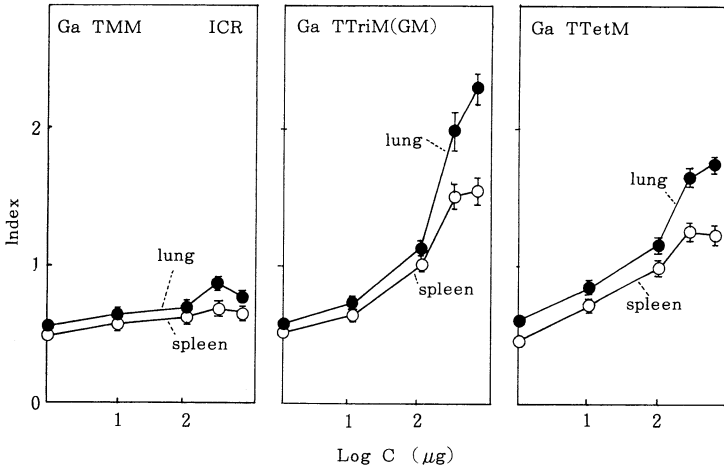


図9 *R. aurantiacus* (*G. aurantiaca*) より得られた trehalose monomycolate (TMM), trehalose trimycolate (TTriM) 及び trehalose tetramycolate (TTetM) のW/O/W ミセルによるマウス肺及び脾臓における肉芽腫形成

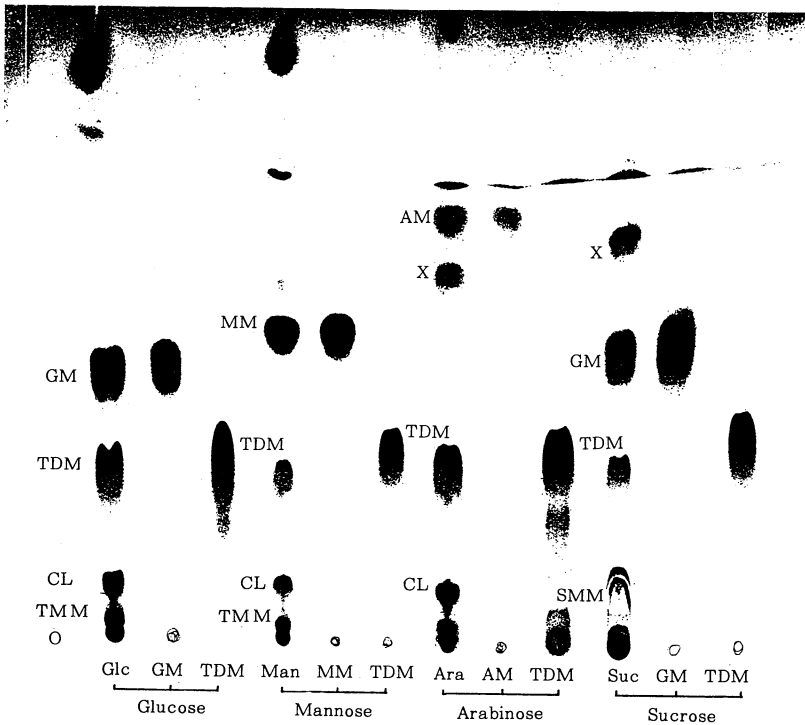


図10 グルコース、マンノース、アラビノースまたはシュクロースを炭素源として培養した *Nocardia rubra* M-1 株の糖脂質の薄層クロマトグラム (溶媒は図7に同じ)
TMM: trehalose monomycolate, TDM: trehalose dimycolate, GM: glucose mycolate, MM: mannose mycolate, AM: arabinose mycolate, SMM: sucrose monomycolate

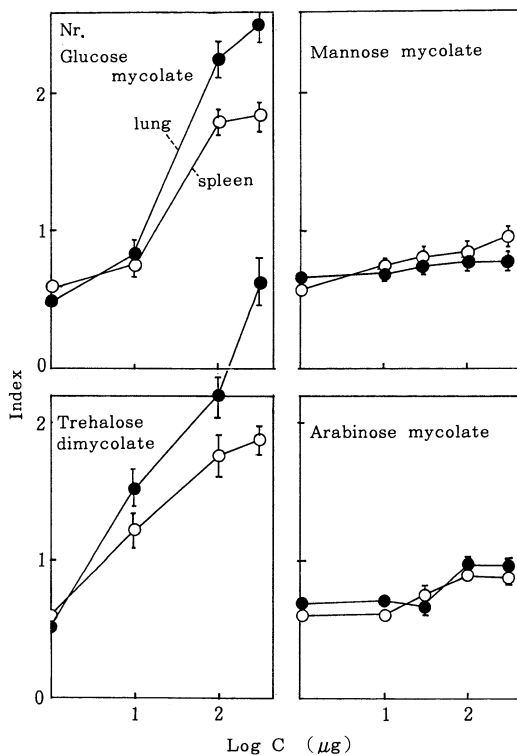


図11 *N. rubra* の trehalose dimycolate, glucose mycolate, mannose mycolate 及び arabinose mycolate の W/O/W ミセル i.v. 投与によるマウス肺及び脾肉芽腫形成能

脂質の肉芽腫形成能を検討した。その結果 ICR 系ヌードマウス (ICR nu/nu) でも, *N. rubra* の TDM 静注後 1 週間後に lung index の顕著な上昇が認められ, control と比べてやや低いながら近交系マウスの高反応系にはほぼ匹敵する肉芽腫形成能があることが明らかとなった (図 14)。このことから, ミコール酸含有糖脂質の単独投与による肉芽腫形成においては T リンパ球の関与度は低く, マクロファージの関与が極めて大きいことが明らかとなった。

4. おわりに

以上の結果から, *Mycobacterium* とその近縁放線菌 *Nocardia*, *Rhodococcus* 及び *Gordona* には, C₃₀ から C₈₈ に及ぶ極めて広範囲なミコール酸を構成成分とする糖脂質が存在し, 肉芽腫形成能を始めとして, その免疫薬理学的生理活性は構造に大きく依存していることが明らかとなった。C₃₀₋₈₀ のミコール酸分子種はすべてメチルエステルの TMS 誘導体として GC/MS 分析が可能であり, intact な糖脂質の分析結果と併せて親水基及び疎水基の構造を明らかにすることができた。

その結果, 特にマウスに対しては, 総炭素数約 40 以上のミコール酸残基をヘキソース当たり一つ以上含む中性糖脂質 (従ってトレハロースの場合は二つ以上) で, 親水基としてグルコースまたはトレハロースを有するものが強力な肉芽腫形成能を有すること, またミコール酸残基が 2 または 3 個のものが, 1 または 4 個のエステルと比べてより高い活性を有することも明らかとなった (表 2)。

更に, 従来ミコール酸含有糖脂質の生理活性が, ミコール酸部分の構造特異性のみ依存していると考えられていたが, 糖鎖を置換した糖脂質即ち mannose mycolate, fructose mycolate 及び arabinose mycolate などの肉芽腫形成能が低かったことから, 親水基の構造もこれらに密接に関与していることは明らかで, レセプター (または特定の binding site) の存在が予想され, 肉芽腫形成機構を考慮するに際して興味深い。

一方, ミコール酸含有糖脂質の肉芽腫形成能については, マウスの各系統に反応性の差があり, 高反応系と低反応系が明らかに存在することから, これらのアジュバント物質に対する生体側反応も遺伝的に制御をうけていることが示唆された。また, これらの糖脂質による肉芽

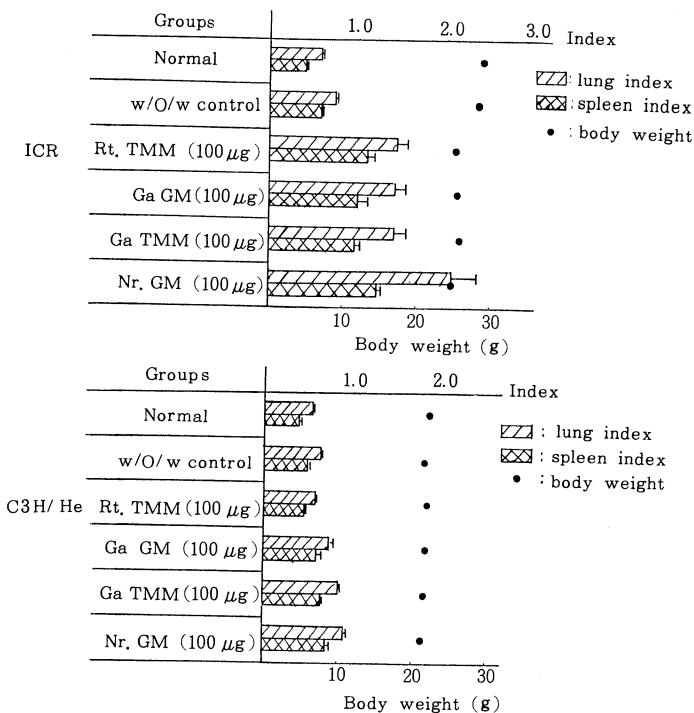


図12 ICR系(高反応系)及びC3H/He系(低反応系)マウスにおけるミコール酸含有糖脂質による肺及び脾肉芽腫形成能

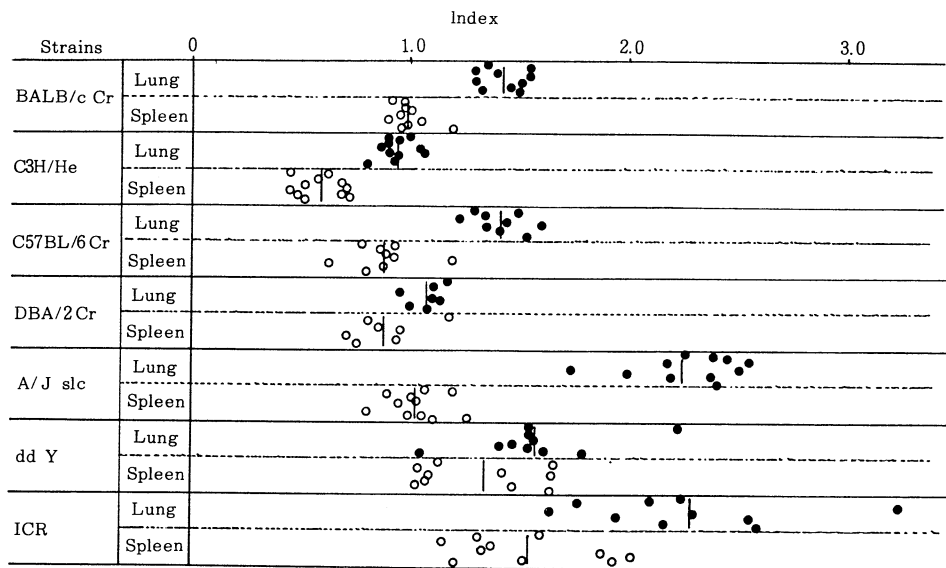


図13 *R. aurantiacus* (*G. aurantiaca*) の trehalose trimycolate によるマウス肺及び脾肉芽腫形成能の系統差

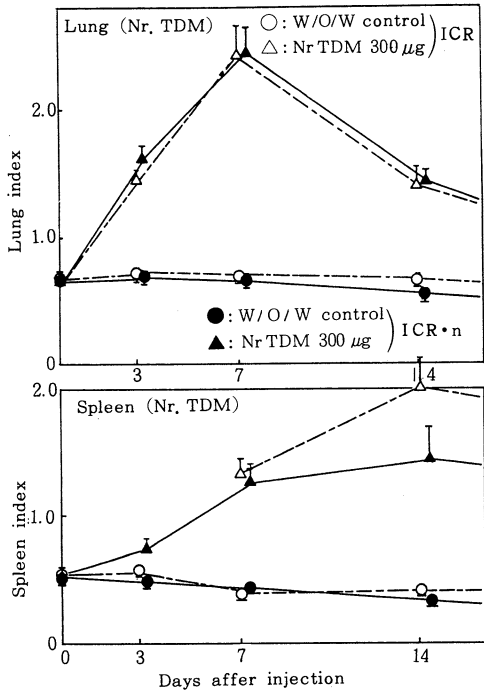


図14 *N. rubra* TDM のヌードマウス (ICR nu/nu) 肺及び脾肉芽腫形成能
 ○ または △ ICR control, ● または ICR nu/nu

腫形成能は、ヌードマウス ICR nu/nu においても high responder 系マウスと同様に強い反応性が認められたことから、肉芽腫形成の基本的病理変化にはマクロファージが極めて大きな役割を果たしていることも明らかとなった。今後更に免疫反応を含めた *in vivo* 及び *in vitro* の系においてこれら糖脂質の示す生理活性を解析し、これらが結核感染において果たす役割を解明していきたい。

謝 辞

本研究の遂行に御協力頂いた次の諸氏に対して深く感謝の意を表する次第である。

金田研司・今泉貞雄 (新潟大学医学部), 富安郁子 (帝塚山短大), 水野浄子 (相愛女子短大), 馬場恒子 (松蔭女子短大), 東村道雄 (国療中部病院), 岡 史朗 (大阪市大), 西川 (角) 由貴江・蔵野聡子・夏原やよい・横井ふさ・吉永淳司・加藤敬香 (沢井製薬)。

また、終わりに、第 62 回日本結核病学会総会において、この主題による特別講演の機会を与えて頂いた会長木野智慧光博士及び座長をして頂いた大阪市立大学刀根山結核研究所教授楠瀬正道博士に深甚なる敬意と謝意を表したい。

文 献

1) Asselineau, J. : In "The Bacterial Lipids" Hermann, Paris, 1966.

表 2 各種 *Nocardia*, *Rhodococcus* 及び *Gordona* のミコール酸含有糖脂質の構造と ICR 系マウスにおける肉芽腫形成能比較

Species	Glycolipid	Carbohydrate	Mycolic acid	Granuloma forming	Toxicity
<i>Rhodococcus</i> sp. 13165	GM	glucose	1 × C32, 34.	-(+)	-(+)
<i>R. sp.</i> 13161	GM	glucose	1 × C42, 44, 46.	++	+
<i>N. corallina</i>	GM	glucose	1 × C42, 44.	++	+
<i>N. rubra</i>	GM	glucose	1 × C42, 44, 46.	++	+
"	TDM	trehalose	2 × C42, 44, 46.	++	++
"	TMM	trehalose	1 × C42, 44, 46.	+	±
<i>N. opaca</i> 4276	GM	glucose	1 × C44, 46.	++	+
<i>N. salmonicolor</i> 21243	GM	glucose	1 × C44, 46.	++	+
<i>R. rubropertinctus</i> 60016	GM	glucose	1 × C52, 54, 56.	+++	+
<i>R. terrae</i>	GM	glucose	1 × C56, 58, 60.	+++	+
"	TDM	trehalose	2 × C56, 58, 60.	+++	++
<i>N. polychromogenes</i>	GX(acidic)	trehalose	2 × C60, 62, 64.	-	-
"	TDM	trehalose	2 × C60, 62, 64.	+++	+++
<i>G. aurantiaca</i>	TMM	trehalose	1 × C68, 70, 72, 74.	+++	+
"	GM	trehalose	3 × C68, 70, 72, 74.	+++	++
"	UP-GM	trehalose	4 × C68, 70, 72, 74.	++	+

+++ 強度, ++ 中等度, + 軽度, - 活性なし

- 2) Lederer, E. : Chem Phys Lipids, 1 : 294, 1967.
- 3) Goren, M. B. : Bacteriol Rev, 36 : 33, 1972.
- 4) Asselineau, C. et al. : Progress in the chemistry of fats and other lipids, 16 : 59, 1978.
- 5) Bloch, H. : J Exp Med, 91 : 197, 1950.
- 6) Lederer, E. et al. : Mol Cell Biochem, 7 : 87, 1975.
- 7) Bekierkunst, A. et al. : J Bacteriol, 100 : 95, 1969.
- 8) Bekierkunst, A. et al. : Infect Immun, 10 : 1044, 1974.
- 9) Oldham, R. K. : J Natl Cancer Inst, 70 : 789, 1983.
- 10) Yano, I. et al. : FEBS Lett, 21 : 215, 1972.
- 11) Yano, I. et al. : FEBS Lett, 23 : 352, 1972.
- 12) Yano, I. et al. : Biomed Mass Spectrom, 5 : 14, 1978.
- 13) Toriyama, S. et al. : FEBS Lett, 95 : 111, 1978.
- 14) Toriyama, S. et al. : J Biochem, 88 : 211, 1980.
- 15) Tomiyasu, I. et al. : Chem Phys Lipids, 28 : 41, 1981.
- 16) Tomiyasu, I. : J Bacteriol, 151 : 828, 1982.
- 17) Tomiyasu, I. et al. : Eur J Biochem, 139 : 173, 1984.
- 18) Wada, H. et al. : FEMS Microbiol, Lett, 11 : 187, 1981.
- 19) Stodola, F. H. et al. : J. Biol Chem, 126 : 505, 1938.
- 20) Kaneda, K. et al. : J Clin Microbiol, 24 : 1060, 1986.
- 21) Noll, H. et al. : Biochim Biophys Acta 20 : 299, 1956.
- 22) Yano, I. et al. : J Gen Appl Microbiol, 17 : 329, 1971.
- 23) Yano, I. et al. : Acta Leprologica, 95 : 341, 1984.
- 24) 沢井弘行他 : 薬学雑誌, 107 : 37, 1987.
- 25) 蔵野聡子他 : 薬学雑誌, 107 : 46, 1987.
- 26) Kaneda, K. et al. : Infect Immun, 54 : 869, 1986.
- 27) Yano, I. et al. : J Pharmacobio-Dyn, 10 : 113, 1987.
- 28) Tomiyasu, I. et al. : FEBS Lett, 203 : 239, 1986.
- 29) 矢野郁也他 : 第11回医用マス研究会講演集, p.63, 1986.
- 30) Kaneda, K. et al. : In "Kupfer Cell Foundation : Cells of the Hepatic Sinusoid, Vol. 1, p.421, ed by Kirn, A. et al. 1986.
- 31) 角由貴江他 : 日本細菌学雑誌, 41 : 797, 1986.