ブタ・アラカルト(5)
実験動物としてのブタ・Ⅱ

波　岡　茂　郎

（7）免疫学的研究：ブタは成長が早く，かつ消化管など局所の免疫機構のモデル動物として最適です。

有蹄類の胎盤機構はその層が厚く，母体側の高分子物質は通過しません。そのため母子免疫は胎盤を介することなく，生下時に初乳中に含まれる免疫グロブリンを小腸から吸収することによって成立します。そこで妊娠末期の母豚の帝王切開または子宮切断術によって胎子を無菌的に作出したノトバイオート，あるいは初乳を与えない状態で飼育することによって無γ－グロブリン状態の子ブタが得られ，これによってきわめて重要な免疫学的研究を行うことができます。さらにミニブタによる臓器移植の免疫学的拒否反応に関する解析は，今後主要組織適合性抗原の問題を含め重要課題となるでしょう。一方，ブタはヒトも含む他のほ乳類と異なり，新生期から1週齢にかけてα－fetaprotein（胎児生タンパク：AFP）の血中濃度が高いことから，その免疫応答能はヒトの妊娠末期の胎児のそれに類似します。したがって，ヒトの周生期の免疫応答のモデル動物として新生期の子ブタはきわめて有用です。

（a）AFPについて：AFPは肝ガン細胞で生産され，これらの血中濃度が高まりますが，正常な場合胎児の肝臓で高濃度につくられます。AFPの胎児期免疫応答あるいは妊娠維持に対する意義については種々の研究がありますが，in vitroでT細胞機能たとえばT細胞依存性抗体産生，T細胞の分裂促進因子（mitogen）に対する反応性が抑制される一方，細胞増殖作用を示し，サプレッサーT細胞を誘導することが明らかにされています。したがってAFPは胎児・胎盤上の父系組織適合性抗原を母体が認識し，細胞障害性T細胞生成過程をブロックすることによって，胎児・母体間免疫学的拒絶反応を受けることが防止されていると考えられています。一方，AFPは不飽和脂肪酸特にアラキドン酸に結合して，抑制マクロファージによるプロスタグランジン（PG）E_2合成を促進しているという研究があります。そして最近の研究から，マクロファージ由来PGE_2は，サプレッサーT細胞活性を増強することがわかってきました。

ところで，新生ブタにおける血中AFP濃度は，5日齢で平均1.2mg/mlときわめて高く，35日齢（ヒトの3歳児に相当）でもなお0.1mg/ml程度存在します。このように，免疫応答とくにその抑制とAFPとの相関性を研究するために子ブタは欠かせないモデル動物といえましょう。

（b）加齢に伴う免疫応答能の推移：新生時から2～3週齢のブタの末梢血に由来する単球（マクロファージ：Mø）をポークウイードマイトゲン（PWM）とともに成豚の末梢血由来T・B細胞に加えると，Ig（免疫グロブリン）産生能が著しく抑制されます。このことは，新生期のMøが成豚のサプレッサーT細胞を誘導し，結果的にB細胞

の分化を抑制するものと考えてよいでしょう。しかし同一Mø が抗原刺激を受けることによってIL-1など各種インターロイキンを産生し，ヘルパーT活性を誘導する方向へその働きが変化するのか，あるいはMø にもサブセットが存在し，抗原刺激を受けることによって活性化されるMø サブセットが相互の干渉によって抑制（ネガティブ）Mø の働きを凌駕するのかに関しては未だ不明の部分が多く，議論の分かれるところです。しかしブタの場合，5～6週齢での末梢血由来単球はもはや成豚のB細胞の分化を抑制することなく，かえってこれを増強します。

新生ブタの末梢血リンパ球のPHAおよびconA（いずれもマイトジェン）による幼若化率（SI値）は約70と高く，このSI値成豚とほとんど変わりません。その反面，表1からも明らかなように，生下時およびと殺3日前にヒツジ赤血球（RRBC）で感作した3～4週齢時（ヒトの1歳児に相当）の脾臓および腸管膜リンパ節における有核細胞のプラーク形成細胞（PFC）数はきわめて少なく，3週齢の脾臓で直接法（IgM）621，間接法（IgG）で608，また同一週齢の腸管膜リンパ節ではIgMとIgGとはそれぞれ9および8程度です。これらの成績から哺乳期ではリンパ球の幼若化反応におけるSI値は高いにもかかわらず，B細胞の分化ひいてはIg産生性がきわめて弱いことが明らかで，この時期のT細胞は免疫応答に抑制的に働いていることが強調されます。さらにこの時期におけるNK活性およびLAK（lymphokine activated killer）細胞の活性は4週齢まではきわめて低い値です。図1からも明らかなように，豚新生子ではB細胞のIg産生能からみたT細胞の抑制作用が強く，これがマイナスに転じるのは4～5週齢です。この現象はヒトの場合も同様で，ヒト乳幼児のB細胞分化抑制活性がマイナスに逆転するのは1歳半以降です。ヒトあるいはブタでそれぞれ臍帯血および新生子末梢血由来T細胞と母体末梢血由来B細胞との混合培養を行ってみると，新生～哺乳期にはPWMによって誘導されるT細胞のサプレッサー活性が母体由来B細胞の分化およびIgの産生を抑制していることが明らかです。したがって，前述した新生期におけるリンパ球幼若化反応のSI値が比較的高いのはサプレッサーT細胞の活性が高いことを裏付けていることになります。しかし私どもがマウスCTLL-2株を指標として新生期から4週齢におけるブタ抹消血T細胞のインターロイキン2（IL-2）の活性をin vitroでみたところ，その値は成豚に比べて約50%程度でした。したがって，この時期におけるヘルパー系のT細胞の活性は低いとはいえ，そのポテンシーは存在

表1　子豚の脾臓および腸管膜リンパ節有核細胞のプラーク形成細胞（PFC）数

	3週齢		4週齢	
	直接法（IgM）	間接法（IgG）	直接法（IgM）	間接法（IgG）
脾　臓	621 *	608	477	583
	2/348-929 **	2/428-809	3/103-906	3/91-935
腸管膜リンパ節	9	38	27	61
	2/0-17	2/17-63	3/0-63	3/0-177

（Namioka et al., 1983）

*：平均PFC/10^6有核生細胞，1日齢およびと殺3日前にヒツジ赤血球0.5ml接種

**：供試子豚数/PFC数の幅，整頓（6ヶ月齢）の脾臓におけるPFC数IgM=652，IgG=8560

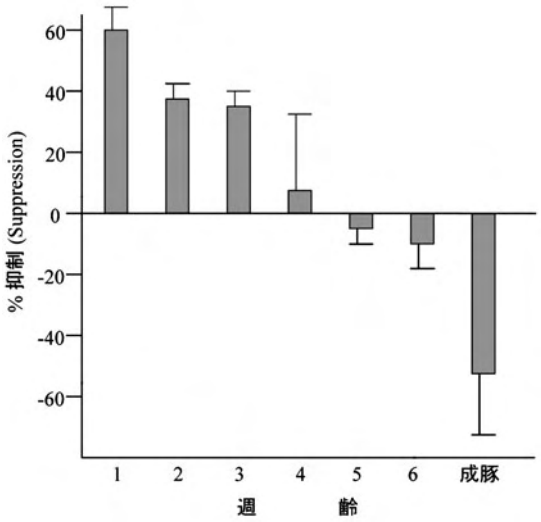

図１　PWM 刺激系における成豚の末梢血リンパ球 Ig 産生に対する各週齢由来子豚 T リンパ球による抑制
（Suganuma et al., 1986）

していることが示唆されます。

（c）主要組織適合性抗原：通常 MHC（major histocompatibility complex antigen）といいます。かなり複雑な遺伝子群がこれにかかわっており，これらに関連するタンパク質が白血球はじめ主要臓器の細胞表面に存在しています。ヒトの場合これを HLA（human lymphocyte antigen），マウスでは H-2，またブタは SLA（Swine lymphocyte antigen）などと表示されます。これらの遺伝子群のうち，とくにクラス I および II に属するものが免疫応答に関連しており，移植抗原（拒絶反応に関連），GVH 惹起反応，免疫応答（Ir）因子，リンパ球同種抗原形成など重要な働きを構成しています。とくにヒト HLA クラス I および II の複雑な白血球表在抗原の解析がよく研究されており，約 100 種類

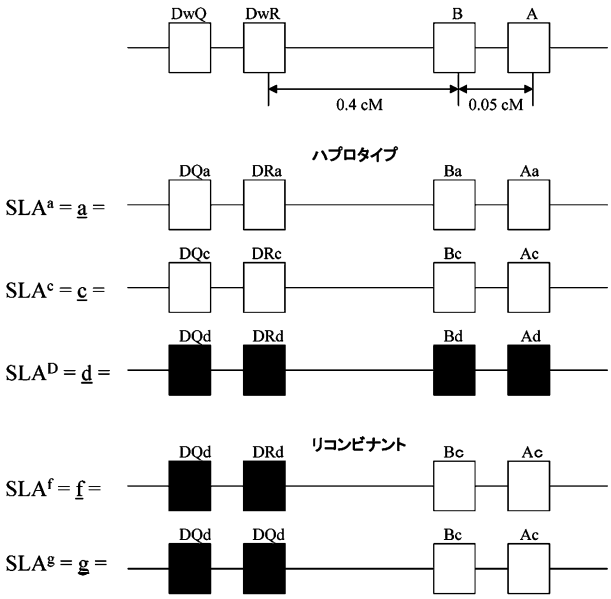

図２　SLA の近交系ミニブタにおける SLA ハプロタイプ（ピットマン・ムーア）リコンビナント
（f および g は別個の近交系由来で，さらに詳細な分析によって異なるハプロタイプを保有する可能性がつよい）
（Sachs 原図を一部修正）

の多型性の存在が明らかになっており，マウスのH-2もこれと同様に検討されております。ヒトの場合，対立遺伝子との対で14種の抗原型（ハプロタイプ）を有しているため，その組み合わせは無限といえます。この抗原の種類が完全に一致する個体同士間での臓器移植の場合，拒絶反応はみられませんが，そうでない場合には種々の程度の拒絶反応を示すことは周知の通りです。骨髄移植ではもっとも緻密な合致度が要求されますが，肝臓や腎臓の場合はそれが比較的緩やかです。ちなみに両親と子供間におけるHLAの合致度は平均すると50%程度となります。

ブタの場合，多くの品種間あるいは品種内の個体間にはヒトと同様複雑なSLAの構成がみられます。最近米国NIHのDr. Sachsはミニブタの一種ピットマン・ムーアの近郊系を10年がかり約5000頭によって同一のSLA抗原（ハプロタイプ）を有する5種類のホモ系統を確立しました。これを図に示します。これによってヒトの臓器移植にかかわる拒絶反応のしくみが，免疫応答能の面から多角的に研究しうる有用なモデル動物が提供されることになり，今後この分野の研究進展が期待されます。