

## 肝硬変における血中 substance P の変動と免疫学的意義

—特に IgA 抗体産生の面より—

奈良県立医科大学第3内科学教室

狭間真澄

## CHANGES OF SERUM SUBSTANCE P LEVELS AND ITS IMMUNOLOGICAL EFFECTS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS —FROM THE ASPECT OF THE IMMUNOGLOBULIN A ANTIBODY PRODUCTION—

MASUMI HAZAMA

*The Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received September 29, 1989

*Summary*: Serum levels of neuropeptide substance P (SP) were measured in patients with chronic liver diseases and its effect on the immunoglobulin synthesis was investigated. Serum SP levels in patients with liver cirrhosis were significantly higher than those in patients with chronic hepatitis and in healthy subjects. Serum SP levels were positively correlated with ICG-R15 ( $r=0.82$ ,  $p<0.001$ ), and were negatively correlated with cholinesterase ( $r=-0.69$ ,  $p<0.001$ ), hepaplastin test ( $r=-0.68$ ,  $p<0.001$ ) and thrombo test ( $r=-0.54$ ,  $p<0.01$ ). Serum IgA levels in patients with liver cirrhosis were significantly higher than those in patients with chronic hepatitis and in healthy subjects. Serum IgA levels were positively correlated with serum SP levels. In vivo IgA antibody production in peripheral lymphocytes from patients with liver cirrhosis was increased, and it was positively correlated with serum SP levels. SP ( $10^{-9}$ M) increased IgA antibody production in peripheral lymphocytes. Its effect was significantly greater in healthy subjects than in patients with liver cirrhosis. However, SP results in a partial restoration of IgA antibody production in peripheral lymphocytes from the patients with liver cirrhosis, when the lymphocytes were precultured in SP free medium for three days.

In conclusion, the elevation of serum SP levels related to the impairment of liver functions and SP in blood could modulate IgA synthesis in liver cirrhosis.

## Index Terms

substance P, liver cirrhosis, immunoglobulin A

## 緒 言

Substance P (SP) は 1931 年 Von Euler & Gaddum<sup>1)</sup> により、ウマの脳と消化管から抽出され、1970 年には Chang & Leeman<sup>2,3)</sup> により、11 のアミノ酸残基からな

る分子量 1340 のペプチドホルモンであることが明らかにされた。SP は中枢および末梢神経系、消化管に広く分布し、一次知覚神経の神経伝達物質<sup>4)</sup> として働くとともに、血管拡張作用<sup>5)</sup>、腸平滑筋収縮作用<sup>6)</sup>、気管平滑筋収縮作用<sup>7)</sup>、インスリン分泌抑制作用<sup>8)</sup>、ストレス下におけ

るカテコラミン分泌促進作用<sup>9,10</sup>)など多くの生理作用を有している。また、同時に SP は局所炎症部位に存在して<sup>11</sup>、肥満細胞からのヒスタミン遊離<sup>12</sup>、単球の走化性<sup>13</sup>、マクロファージの活性化<sup>14</sup>)および貪食能の亢進<sup>15</sup>)などを促す免疫学的作用を有することも知られている。さらに最近では、SP がヒト T cell の分化を促し<sup>16</sup>)、T cell を介して IgA 抗体産生を増強させること<sup>17</sup>)が報告され、SP の免疫調整因子としての作用が注目されるようになった。

一方、高感度 radioimmunoassay (RIA) 系の確立<sup>18-21</sup>)にともなって、組織のみならず血中 SP 濃度の測定が可能となり、血中 SP 値が各種疾患で上昇すること<sup>22-25</sup>) が明らかとなった。生越<sup>22</sup>)および藤田<sup>23</sup>)は肝疾患で血中 SP 値が高値となることを報告したが、その意義についてはいまだ明らかではない。

そこで、著者は慢性肝疾患における高 SP 血症の病態生理学的意義の一端を明らかにする目的で、血中 SP 値と肝予備能の指標との関連性を検討した。さらに肝硬変で生じる高免疫グロブリン血症のなかでも特に高 IgA 血症に注目し、IgA 抗体産生系との関係を中心に SP が免疫調整因子として肝硬変の免疫動態におよぼす影響について検討した。

## 対象および方法

### 1 対象

健常対照 10 例、慢性肝炎患者 8 例、肝硬変患者 20 例を対象とした。肝硬変の成因別分類は、ウイルス性 13 例 (B 型 6 例、非 A 非 B 型 7 例)、アルコール性 7 例である。

### 2 血中 SP 値の測定

採血は早朝空腹時におこない、検体は直ちにトラジロール+EDTA2Na 存在下で、3000 回転、5 分間で冷却遠沈し、得られた血漿を -20°C で凍結保存後、1 ヶ月以内に測定した。測定は松林ら<sup>20</sup>)によって確立された SP-RIA 系に準じておこなった。すなわち、標準 SP または検体 0.1ml を 0.05M クエン酸緩衝液 (0.14M NaCl, 0.025M EDTA, 0.5%BSA, 0.05%Dithiothreitol, 0.02%NaN<sub>3</sub>, pH4.8)0.4ml、標識抗原<sup>125</sup>I-N-hydroxyphenylpropionil-substance P (Otsuka)0.1ml (1×10<sup>4</sup>cpm)、抗 substance P 抗体 (Otsuka)0.1ml とともに、4°C、48 時間反応させた後、デキストラン炭末法により free の標識 SP を吸着し、3000 回転、20 分間で遠心分離後、その上清をカウントした。

### 3 末梢リンパ球の分離および調整

ヘパリン加末梢血より、Ficoll-Conray 比重遠沈法で

リンパ球を分離し、ハンクス液 (Nissui) で 2 回洗浄したものをイーグル培養液 (Nissui) で調整し、リンパ球浮遊液とした。

4 IgA 抗体産生細胞 (溶血斑形成細胞, PFC) の測定  
IgA 抗体産生細胞数は Protein A プラーク形成法<sup>26</sup>)によって測定した。すなわち、0.5mg/ml の Protein A (Pharmacia) 1ml, packed SRBC 1ml, 50mM CrCl<sub>3</sub>・6H<sub>2</sub>O 50μl を混合後、0.15M NaCl を加えて 10ml とし、30°C、1 時間反応させて Protein A 結合 SRBC を作成し、リンパ球浮遊液、6 倍希釈 Protein A 結合 SRBC、50 倍希釈ラビット抗ヒト IgA 抗体 (Dako)、6 倍希釈モルモット補体の各々 25μl を 0.005%DEAE デキストランを加えた 0.5%溶融寒天液 0.2ml に加え、4cm<sup>2</sup> に薄層し、37°C、4 時間反応させた後、出現したプラーク数を測定し、末梢リンパ球 1×10<sup>6</sup> 個あたりの IgA 抗体産生細胞数を算定した。

### 5 末梢リンパ球の培養

末梢リンパ球は、SP free 10%ヒト AB 型透析血清、0.3g/l L-グルタミン、60mg/l 硫酸カナマイシンを含む RPMI 1640 培養液 (Nissui) により 10<sup>6</sup>/ml に調整し、96 穴平底マイクロプレート (Nunc) に分注して、37°C 5%CO<sub>2</sub> の条件下で培養した。

### 6 SP 刺激による in vitro IgA 抗体産生

リンパ球培養液中に、T cell mitogen である concanavalin A (ConA, Pharmacia) 0.2μg/ml とともに、Substance P (Sigma) を終濃度 10<sup>-7</sup>~10<sup>-11</sup>M となるように添加し、7 日間培養後、生細胞 1×10<sup>6</sup> 個あたりの IgA・PFC を測定した。陰性対照として Con A 0.2μg/ml のみの添加培養系を用い、陽性対照として Pokeweed (Sigma) 2.5μg/ml 添加培養系を用いた。

IgA 抗体産生細胞増加率は以下の式で算定した。

$$\text{Percentage increase of IgA} \cdot \text{PFC} = \frac{A-B}{B} \times 100\%$$

A: IgA・PFC with SP (10<sup>-7</sup>~10<sup>-11</sup>M) and Con A  
B: IgA・PFC with Con A

### 7 肝機能検査

早期空腹時に採血し、一般肝機能検査のなかで肝予備能の指標となるコリンエステラーゼ、ヘパラスチンテスト、トロンボテストについて検討した。また、同じく肝予備能の指標となる負荷肝機能検査として、Indocyanin green (ICG) 0.5mg/kg を投与し、15 分後の停滞率 (ICG R-15) を測定した。

### 8 血清 IgA, IgG, IgM 濃度の測定

各クラス血清免疫グロブリン濃度の測定は、レーザーネフェロメトリー法によった。

成 績

1 血中 SP 値

血中 SP 値は健常者群では  $57.8 \pm 27.2$  pg/ml, 慢性肝炎患者群では  $74.6 \pm 17.9$  pg/ml, 肝硬変患者群では  $212.8 \pm 98.2$  pg/ml であり, 肝硬変患者群では健常者群に比し, 有意 ( $p < 0.001$ ) に高値を示したが, 慢性肝炎患者群と健常者群の間に有意差は認めなかった (Fig. 1). また, 肝硬変の成因別に検討したが, B 型ウイルス性, 非 A 非 B 型ウイルス性, アルコール性の三群の間で血中 SP 値に有意差は認めなかった (Fig. 2).

2 血中 SP 値と肝予備能

慢性肝炎および肝硬変患者において, 血中 SP 値と肝予備能を表す各種肝機能検査値との対比をおこなったところ, SP は ICG-R15 と正の相関 ( $r = 0.82, p < 0.001$ ) を示し, コリンエステラーゼ ( $r = -0.69, p < 0.001$ ), ヘパラスチンテスト ( $r = -0.68, P < 0.001$ ), トロンボテ

スト ( $r = -0.54, p < 0.01$ ) と負の相関を示した (Fig. 3).

3 血清免疫グロブリン値の検討

肝硬変患者において, 各クラスの血清免疫グロブリン値は上昇し, 特に血清 IgA, IgG 濃度は健常者および慢性肝炎患者に比し有意に高値であった (Table 1).

4 血中 SP 値と血清免疫グロブリン値の関係

血中 SP 値と血中 IgA 濃度との間には正の相関 ( $r = 0.72, P < 0.001$ ) が認められた. 一方, 血中 SP 値と血清 IgG, IgM 濃度との間には有意な相関は認められなかった (Fig. 4).

5 末梢血中 IgA 抗体産生細胞の検討

末梢血中リンパ球  $1 \times 10^6$  個あたりの IgA 抗体産生細胞数は, 健常者群  $338.5 \pm 147.5$  であったのに対し, 肝硬変患者群  $1188.6 \pm 936.8$  であり, 肝硬変患者群で有意 ( $p < 0.001$ ) に高かった (Fig. 5). 血清 IgA 濃度は IgA 抗体産生細胞数の増加ともなって増加する傾向にあった (Fig. 6).

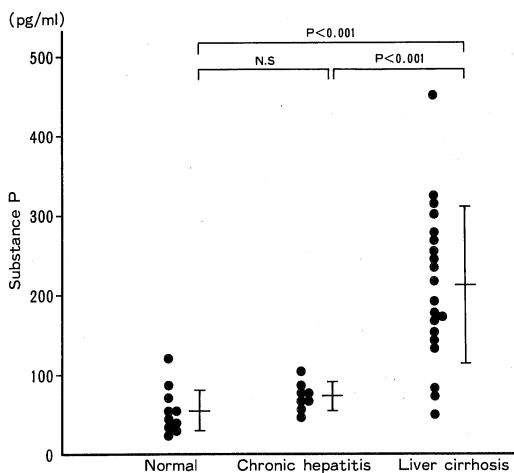


Fig. 1. Serum substance P levels in patients with chronic hepatitis or liver cirrhosis.

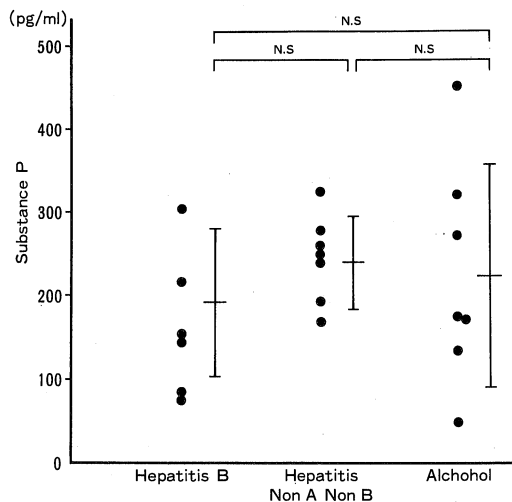


Fig. 2. Relationship between serum substance P levels and the etiology of liver cirrhosis.

Table 1. Serum immunoglobulin levels

	IgA (mg/dl)	IgG (mg/dl)	IgM (mg/dl)
Normal	$225 \pm 72$	$1502 \pm 295$	$144 \pm 60$
Chronic hepatitis	$230 \pm 84$	$1760 \pm 259$	$168 \pm 116$
Liver cirrhosis	$445 \pm 186$ †† ††	$2184 \pm 525$ †† †	$200 \pm 97$

††  $p < 0.001$  vs normal

†  $p < 0.01$ , ††  $p < 0.001$  vs chronic hepatitis

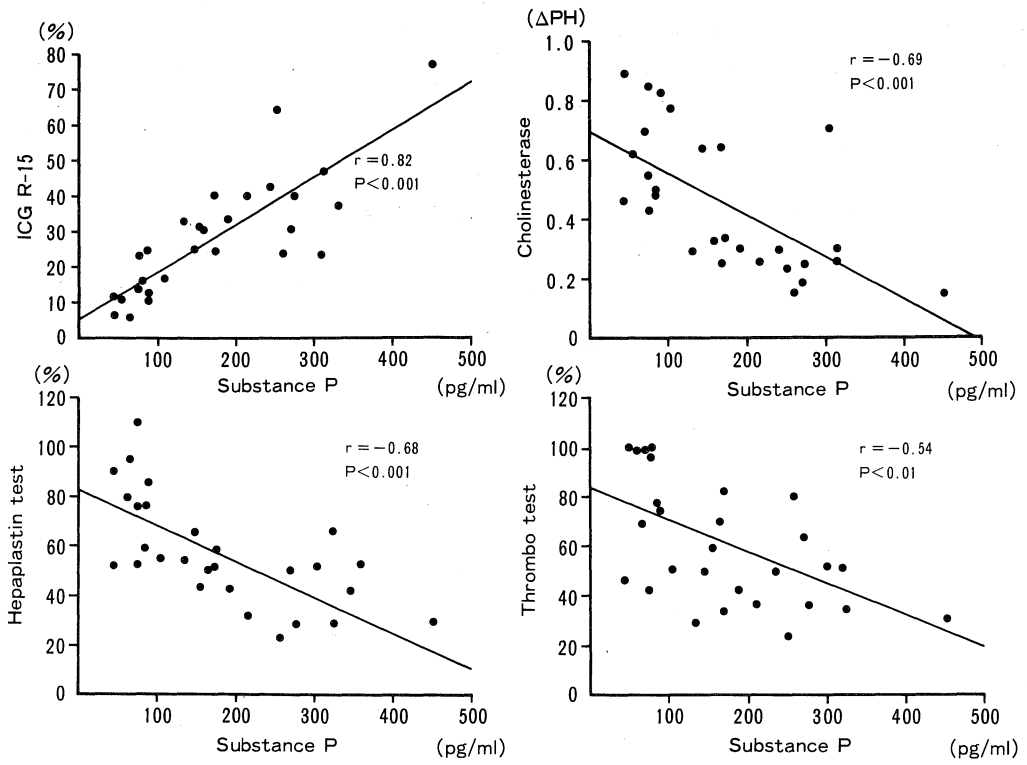


Fig. 3. Correlation between serum substance P levels and liver function tests.

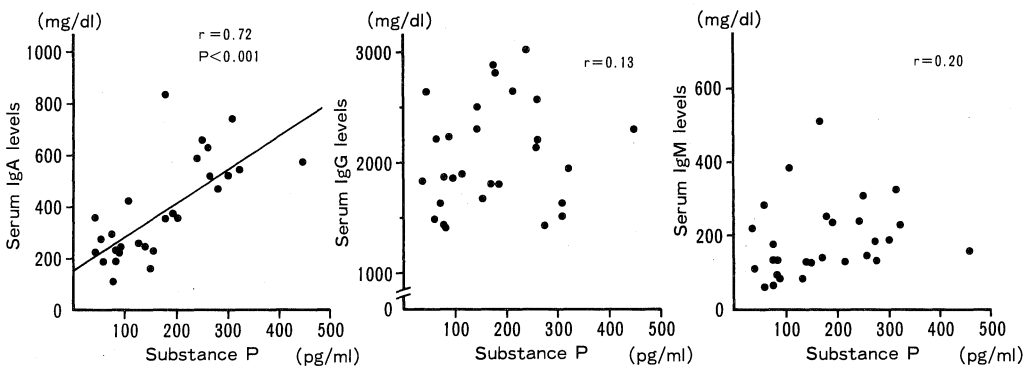


Fig. 4. Correlation between serum substance P levels and serum immunoglobulin levels.

肝硬変患者群において、IgA 抗体産生細胞数と血中 SP 値との間には正の相関 ( $r=0.54$ ,  $P<0.05$ ) が認められた (Fig. 7).

6 SP 刺激による In vitro IgA 抗体産生の検討

SP 刺激時の IgA 抗体産生細胞増加率は個体差があるものの、 $10^{-9}$ M 濃度の刺激で最大値をとるものが多かった (Fig. 8a)。そこで、 $10^{-9}$ M 濃度で各群間の IgA 抗体産生細胞増加率を比較したところ、健常者群  $99.7 \pm 56.4\%$ 、肝硬変患者群  $40.8 \pm 30.1\%$  であり、抗体産生細胞増加率は肝硬変患者群で有意 ( $p<0.05$ ) に低値であった (Fig. 8b)。

そこで、この肝硬変患者群の IgA 抗体産生細胞増加率が健常者に比し低反応であった理由を検討するため、肝硬変患者の末梢リンパ球に 1~4 日間の SP free の無刺激培養期間をおいた後、SP ( $10^{-9}$ M) 刺激を与えたところ、IgA 抗体産生細胞増加率は 3 日間の無刺激培養期間をおいた場合に最も上昇し、3 日間が最適な無刺激培養期間と考えられたため、3 日間 SP free の無刺激培養期間をおいた後、SP ( $10^{-9}$ M) 刺激時の IgA 抗体産生細胞増加率を検討した。その結果、肝硬変患者末梢リンパ球の IgA 抗体産生細胞増加率は無刺激培養期間をおかなかった場合に比し有意 ( $p<0.01$ ) に上昇し、SP free の

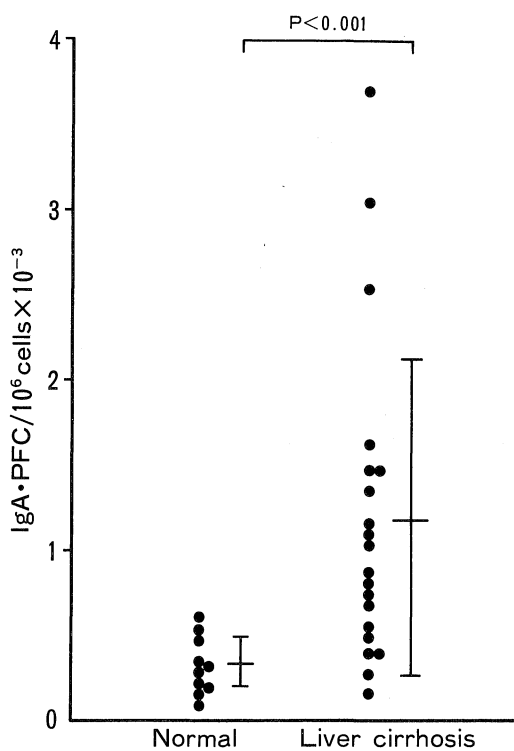


Fig. 5. In vivo IgA antibody production in peripheral lymphocytes of healthy subjects and patients with liver cirrhosis.

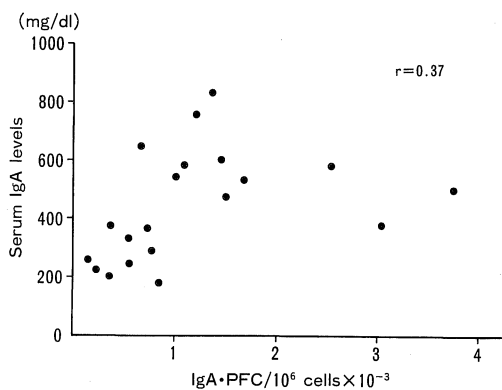


Fig. 6. Correlation between in vivo IgA antibody production and serum IgA levels.

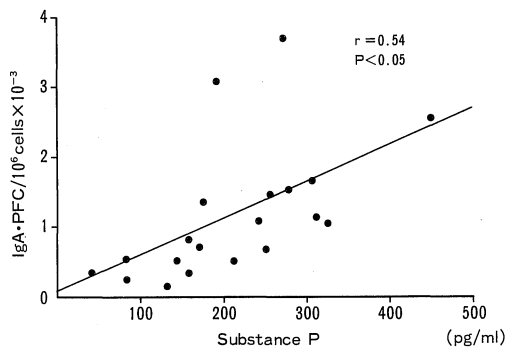


Fig. 7. Correlation between serum substance P levels and in vivo IgA antibody production.

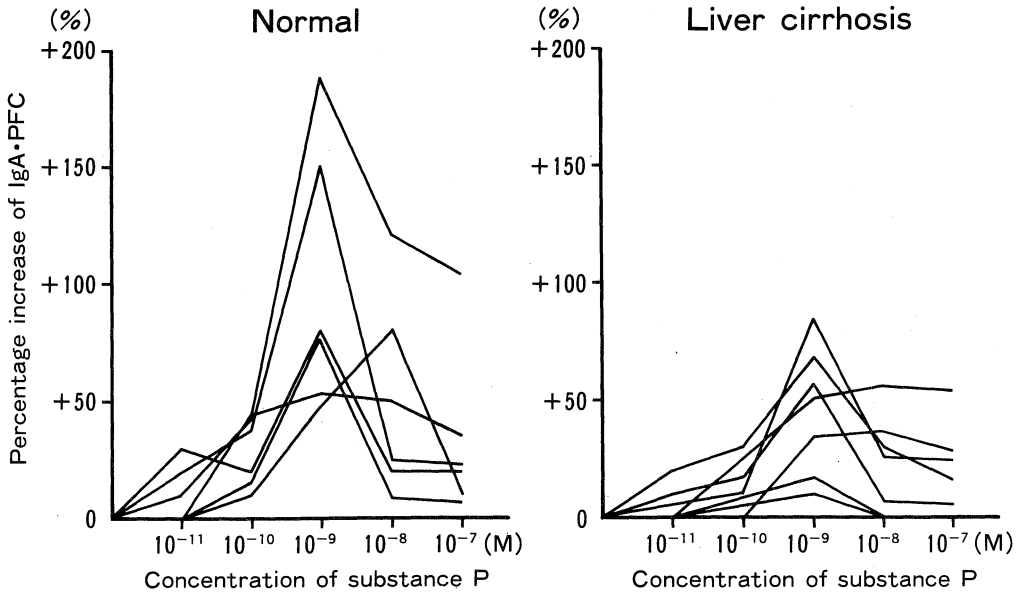


Fig. 8a. Relationship between the concentration of substance P in the culture medium and percentage increase of in vitro IgA antibody production in peripheral lymphocytes of healthy subjects and patients with liver cirrhosis.

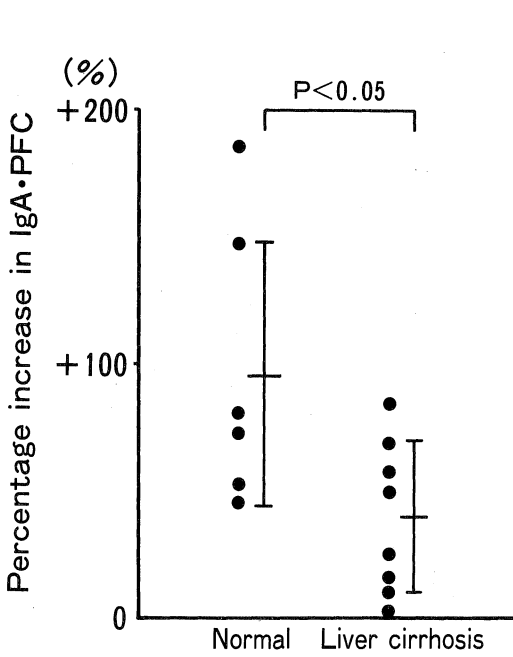


Fig. 8b. Effect of substance P ( $10^{-9}$ M) on in vitro IgA antibody production in healthy subjects and patients with liver cirrhosis.

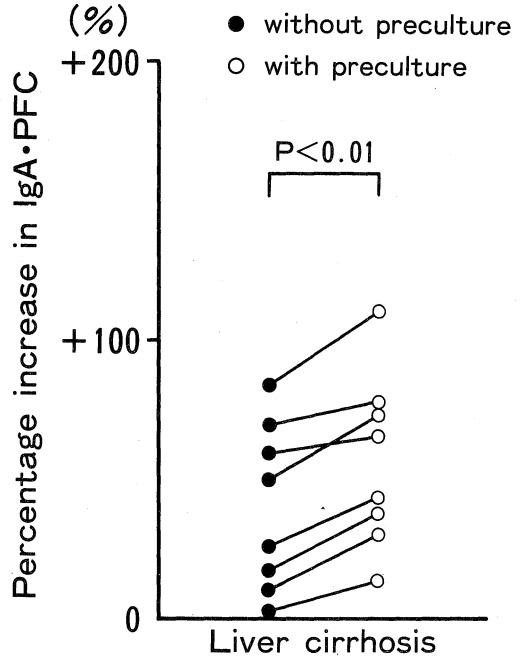


Fig. 9. Effect of preculture of peripheral lymphocytes in substance P free medium (for 3 days) on in vitro IgA antibody production in patients with liver cirrhosis.

無刺激培養期間をおくことで肝硬変患者の IgA 抗体産生細胞増加率は回復の傾向を示した (Fig. 9).

## 考 察

血中 SP 値は, neuroblastoma<sup>25)</sup>, oat cell carcinoma<sup>25)</sup>, carcinoid tumor<sup>24)</sup>, 甲状腺機能亢進症<sup>22)</sup>, 肝疾患<sup>22,23)</sup>, 慢性腎不全<sup>22)</sup>, 精神分裂病<sup>22)</sup>, 潰瘍性大腸炎の一部<sup>23)</sup> など各種疾患で高値をとると報告されている。そのなかで肝疾患の血中 SP 値について, 藤田<sup>23)</sup> は慢性肝炎, 肝硬変, 肝癌合併肝硬変で各々平均 696±471kg/ml, 476±453pg/ml, 592±425pg/ml であり, それらの値が健常者 173±70pg/ml に比し有意に高値であったと報告した。また, Hörtnagl et al.<sup>27)</sup> は急性肝不全や肝硬変の肝性昏睡時に, 血中 SP 値が健常者の 10 倍に上昇すると報告した。しかし, 現在まで血中 SP 値を肝疾患の重症度と関連づけて詳細に検討した報告はみられない。本研究では, 血中 SP 値が慢性肝疾患のうち特に肝硬変でのみ高値をとり, その値が肝予備能の悪化にもなって上昇するとの結果を得た。藤田<sup>23)</sup> の報告とは異なり, 慢性肝炎と健常者との間には有意差を認めなかったが, これは対象とした慢性肝炎がすべて慢性持続性肝炎であり, 肝予備能が良好であったためと考えている。

肝硬変において血中 SP が上昇する機序はいまだ明らかではない, 血中 SP の由来は主として腸管であること<sup>28)</sup>, SP はヒト腸管において輪状および縦走平滑筋, 粘膜下および筋層間神経叢に多く分布すること<sup>29)</sup> が報告されている。石田ら<sup>30)</sup> はエンドトキシンを家兎に静注することにより, 血中 SP がエンドトキシンの用量に依存して増加することを報告したが, 肝硬変では高頻度でエンドトキシン血症が出現すること<sup>31,32)</sup> が知られており, このエンドトキシンが高 SP 血症の原因となる可能性がある。また, 最近ではヒト正常肝において肝動脈や肝門脈周囲に SP を含む軸索終末が存在すること<sup>33)</sup> が明らかにされ, 肝硬変で生じる門脈圧亢進が SP の分泌刺激となっている可能性も否定できない。さらに, SP は主として肝<sup>34)</sup> および腎<sup>35,36)</sup> で代謝されるとの報告があり, 肝障害によるクリアランスの低下が二次的に SP を増加させている可能性も考えられる。

肝硬変において polyclonal な高免疫グロブリン血症が認められること<sup>37,38)</sup> はよく知られている。今回の成績でも血清 IgA は他の免疫グロブリンとともに増加していた。その原因については, 門脈一大循環シャントや肝網内系の Kupffer 細胞機能の低下により, 生体内に増加した外来抗原が全身免疫系における抗体産生を増大させること<sup>31,32,39)</sup>, エンドトキシン血症が polyclonal な B

cell の活性化を促す可能性があること<sup>40)</sup>, suppressor T cell 機能の低下<sup>41)</sup> が抗体産生の維持に働くこと, また胆汁中への IgA 輸送<sup>42,43)</sup> や腸管での IgA 分泌<sup>44)</sup> の低下によって IgA が蓄積することなど種々の面より論議されてきた。今回の成績で, 末梢血の IgA 抗体産生細胞数の増加にもなって血清 IgA 濃度が増加の傾向を示したものの両者の間に有意な相関が認められなかったことは, 肝硬変の高 IgA 血症の原因に抗体産生の亢進だけでなくクリアランスの低下による蓄積なども関与することを示唆するものである。

今回著者は, 血中 SP 値が血清 IgA 濃度と相関すること, さらに血中 SP 値が末梢血の IgA 抗体産生細胞数と相関することを明らかにした。これらの事実, SP が IgA 抗体産生の増加にかかわっている可能性を示唆するものであるが, 血中 SP 値と IgA 抗体産生細胞数は肝硬変において偶然平行して動いていた可能性もあり, SP と高 IgA 血症の因果関係を明らかにするためにはさらに *in vitro* にて SP が末梢リンパ球の IgA 抗体産生を誘導し得るかどうかを検討し, その IgA 抗体産生細胞増加率について, 健常者と肝硬変患者との間で比較する必要がある。

SP の免疫調整因子としての作用について, Payan et al.<sup>16)</sup> は, ヒト末梢血において SP が T cell の分化を促すこと, SP のレセプターが mature B cell 上にはほとんど存在せず, T cell サブセットの helper-inducer, suppressor-cytotoxic cell 上に存在すること<sup>45)</sup> を報告し, Staniz et al.<sup>17)</sup> はマウスのパイエル板, 脾臓, 腸管膜リンパ球において, SP が *in vitro* で T cell mitogen である Con A の存在下に IgA 抗体産生増強作用を示すこと, マウスのパイエル板や脾臓リンパ球においては SP のレセプターが T cell, B cell の両方に存在し, SP が B cell に対しても何らかの作用をもつ可能性もあること<sup>46)</sup> を報告した。しかし, これまで B cell のみの培養系で SP が抗体産生を誘導したという報告はなく, Scicchitano et al.<sup>47)</sup> も *in vivo* で SP の IgA 抗体産生増強作用は T cell を介して誘導されると報告している。

そこで, 本研究においても T cell mitogen の Con A を用いて, SP の末梢リンパ球に対する作用を検討した。また, ヒト末梢血における SP 血中濃度は  $10^{-10}$ ~ $10^{-11}$ M (10~100 pmol/l) であったが, 組織における SP の濃度は血中よりはるかに高く, ヒト小腸粘膜では  $77.0 \pm 27.6$  pmol/g wet weight と報告され<sup>48)</sup>, また SP によるヒト T cell の分化が  $10^{-7}$ ~ $10^{-11}$ M で認められるという報告<sup>19)</sup> があることなどから, 本研究では  $10^{-7}$ ~ $10^{-11}$ M を SP の生理的濃度と考え, この範囲で末梢リンパ球を刺

激し、SP の IgA 抗体産生におよぼす作用を検討した。

SP は健常者および肝硬変患者における末梢リンパ球の IgA 抗体産生を増加させ、IgA 抗体産生細胞増加率を最大にする SP 濃度は個体差があるものの  $10^{-8}$ ~ $10^{-9}$ M であった。この濃度は SP が平滑筋や血管に薬理作用をおよぼす濃度とも一致しており<sup>49,50</sup>、SP が生理的濃度の範囲でヒト末梢血においても IgA 抗体産生を増強させることが明らかとなった。

SP ( $10^{-9}$ M) 刺激による肝硬変患者末梢リンパ球の IgA 抗体産生細胞増加率は健常者に比し低かったが、SP free の無刺激培養期間をおくことでその反応性が回復の傾向を示したことから、肝硬変患者の末梢リンパ球は長期間生体内で過剰な SP に曝されてきた結果、SP に対する T cell のレセプターが飽和状態となり *in vitro* では SP に対して充分反応し得ない状態にある可能性が考えられた。この事実は、SP が増加した IgA 抗体産生細胞に対し常に T cell 依存性 IgA 抗体産生刺激として働くための down regulation の状態とも解され、間接的に SP が肝硬変の高 IgA 血症に関与している可能性を示唆するものである。

1988 年、Scicchitano et al.<sup>47</sup> はマウスの皮下に 7 日間 SP を持続注入することで血中 SP が対照群に比し約 2 倍高値である高 SP マウスを作成し、このマウスのパイエル板や脾臓リンパ球で T cell 依存性に IgA 抗体産生が増加することを報告した。これは、*in vivo* においても SP が IgA 抗体産生を誘導し得ることを証明したものであり、肝硬変で生じる高 SP 血症が高 IgA 血症の誘因となり得ることを裏付けるものとして注目される。

一方、マウスにおいて SP の IgA 抗体産生増強作用は脾臓リンパ球よりパイエル板リンパ球において強く<sup>16,47</sup>、SP のレセプターも脾臓リンパ球よりパイエル板リンパ球に多く存在し<sup>46</sup>、またパイエル板には IgA 抗体産生に特異的な helper T cell が多く存在すること<sup>51,52</sup> が報告されている。本研究では、ヒト末梢リンパ球において SP が IgA 抗体産生細胞を増加させることを報告したが、ヒトパイエル板リンパ球ではさらに強い IgA 抗体産生増強作用を示す可能性も考えられる。したがって、肝硬変における高 IgA 血症を考えるうえで、SP がパイエル板など消化管関連リンパ装置にも作用して IgA 抗体産生をさらに増大させている可能性もあり、それらに対する検討はなお今後の課題と考えられる。

以上、血中 SP が肝の重症度にもなって増加し、増加した SP が免疫調整因子として肝硬変の高 IgA 血症の成立に関与している可能性を報告した。

## 結 語

本研究では慢性肝疾患における血中 SP 値を測定し、各種肝機能検査と対比するとともに、SP が抗体産生の面で末梢リンパ球におよぼす影響を検討し、以下のごとき結論を得た。

1) 血中 SP 値は健常者群では  $57.8 \pm 27.2$  pg/ml、慢性肝炎患者群では  $74.6 \pm 17.9$  pg/ml、肝硬変患者群では  $212.8 \pm 98.2$  pg/ml であり、肝硬変患者群では健常者群に比し、有意に高値を示したが、慢性肝炎患者群と健常者群の間に有意差は認めなかった。また、慢性肝炎および肝硬変患者において、血中 SP 値は ICG-R15 と正の相関を示し、コリンエステラーゼ、ヘパラスチンテスト、トロンボテストと負の相関を示したことから、肝障害の進展にもなって血中 SP 値が上昇することが明らかとなった。

2) 肝硬変患者において、各クラスの血清免疫グロブリン値は上昇したが、血中 SP はこのうち血清 IgA とのみ正の相関を示した。

3) 末梢血中におけるリンパ球  $1 \times 10^6$  個あたりの IgA 抗体産生細胞数は、健常者群に比し肝硬変患者群で有意に増加し、肝硬変患者群において、IgA 抗体産生細胞数と血中 SP 値との間には正の相関が認められた。

4) SP は *in vitro* で Con A 存在下にヒト末梢血リンパ球の IgA 抗体産生能を増大させた。

5) SP ( $10^{-9}$ M) 刺激時の IgA 抗体産生細胞増加率は、健常者群に比し肝硬変患者群で有意に低値であった。この理由を検討するため、肝硬変患者の末梢リンパ球に 3 日間 SP free の無刺激培養期間をおいた後 SP 刺激を加えると、肝硬変患者末梢リンパ球において IgA 抗体産生細胞増加率は SP free の無刺激培養期間をおかなかった場合に比し有意に上昇し、肝硬変患者末梢リンパ球における IgA 抗体産生細胞増加率は回復の傾向を示した。この現象は、増加した IgA 抗体産生細胞に対し、過剰な SP が常に T cell 依存性 IgA 抗体産生刺激として働くための down regulation の状態と考えられ、間接的に SP が肝硬変の高 IgA 血症に関与している可能性が示唆された。

本論文の要旨は、第 16 回日本臨床免疫学会総会(1988 年、大阪)および第 25 回日本肝臓学会総会(1989、金沢)において発表した。

稿を終えるに臨み、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師辻井 正教授に深甚の謝意を捧げるとも



に、御助言、御校閲を賜った細菌学教室榎葉周三教授および病態検査学中野 博教授に深謝致します。また、本研究の遂行にあたり御指導、御助言をいただいた第3内科学教室石坂重昭講師、福井 博講師、ならびに御協力いただいた教室の諸兄に心から感謝します。

### 文 献

- 1) Euler, U.S.V. and Gaddum, J.H.: *J. Physiol.* **72**: 74, 1931.
- 2) Chang, M.M. and Leeman, S.E.: *J. Biol. Chem.* **245**: 4784, 1970.
- 3) Chang, M.M. and Leeman, S.E.: *Nature, New Biol.* **232**: 86, 1971.
- 4) Otsuka, M. and Konishi, S.: *Nature* **252**: 733, 1974.
- 5) Löfström, B., Pernow, B. and Wahren, J.: *Acta Physiol. Scand.* **63**: 311, 1965.
- 6) Pernow, B.: *Acta Physiol. Scand.* **29**: 11, 1953.
- 7) Lundberg, J.M. and Saria, A.: *Acta Physiol. Scand.* **116**: 473, 1982.
- 8) Brown, M. and Vale, W.: *Endocrinology* **98**: 819, 1976.
- 9) Khalil, Z., Livett, B.D. and Marley, P.D.: *J. Physiol.* **370**: 201, 1986.
- 10) Livett, B.G., Zhou, X., Khalil, Z., Wan, D.C., Bunn, S.J. and Marley, P.D.: *Molecular Biology of Stress*, Alan R. Liss, Inc., New York, p179, 1989.
- 11) Lembeck, F., Donnerer, J. and Colpaert, F.C.: *Neuropeptide* **1**: 175, 1981.
- 12) Shanahan, F., Denburg, J.A., Fox, J., Bienenstock, J. and Befus, D.: *J. Immunol.* **135**: 1331, 1985.
- 13) Ruff, M.R., Wahl, S.M. and Pert, C.B.: *Peptides (Fayetteville)* **6**: 107, 1985.
- 14) Hartung, H.P. and Toyka, K.V.: *Eur. J. Pharmacol.* **89**: 301, 1983.
- 15) Bar-Shavit, Z., Goldman, R., Stabinsky, Y., Gottlieb, P., Fridkin, M., Teichberg, V. I. and Blumberg, S.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **94**: 1445, 1980.
- 16) Payan, D.G., Brewster, D.R. and Goetzl, E.J.: *J. Immunol.* **131**: 1613, 1983.
- 17) Stanisz, A.M., Befus, D. and Bienenstock, J.: *J. Immunol.* **136**: 152, 1986.
- 18) Nilsson, G., Pernow, B., Fischer, G.H. and Folkers, K.: *Acta Physiol. Scand.* **94**: 542, 1975.
- 19) Skrabanek, P., Cannon, D., Kirrano, J., Legge, D. and Powell, D.: *Ir. J. Med. Sci.* **145**: 399, 1976.
- 20) 松林 直, 矢内原千鶴子, 山本栄仁, 矢内原 昇, 玉井 一: *ホルモンと臨床* **31**: 521, 1983.
- 21) Yanaihara, C., Sato, H., Hirohashi, M., Sakagami, M., Yamamoto, K., Hashimoto, T., Yanaihara, N., Abe, A. and Kanno, T.: *Endocrinol. Japon.* **23**: 457, 1976.
- 22) 生越喬三: *日消誌.* **76**: 675, 1979.
- 23) 藤田 肅: *広島医誌.* **30**: 43, 1982.
- 24) Skrabanek, P., Cannon, D., Kirrane, J. and Powell, D.: *Ir. J. Med. Sci.* **147**: 47, 1978.
- 25) Skrabanek, P. and Powell, D.: *Cancer* **42**: 1263, 1978.
- 26) Gronowicz, E., Coutinho, A. and Melchers, F.: *Eur. J. Immunol.* **6**: 588, 1976.
- 27) Hörtnagl, H., Singer, E.A., Lenz, K., Kleinberger, G. and Lochs, H.: *Lancet* **1**: 480, 1984.
- 28) Gamse, R., Mroz, E., Leeman, S. and Lembeck, F.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **305**: 17, 1978.
- 29) Brodin, E., Sjölund, K., Hakanson, R. and Sundler, F.: *Gastroenterology* **85**: 557, 1983.
- 30) 石田 勉, Ishida, K., 鈴木 明: *日消誌.* **83**: 2089, 1986.
- 31) Triger, D.R., Boyer, T.D. and Levin, J.: *Gut* **19**: 935, 1978.
- 32) Prytz, H., Holst-Christensen, J., Korner, B. and Liehr, H.: *Scand. J. Gastroenterol.* **11**: 857, 1976.
- 33) 谷川久一, 上野隆登: *肝胆膵* **16**: 425, 1988.
- 34) Hallberg, D. and Pernow, B.: *Acta Physiol. Scand.* **93**: 277, 1975.
- 35) Ward, P. E. and Johnson, A.R.: *Biochem. J.* **171**: 143, 1978.
- 36) Campbell, W.B. and Ward, P.E.: *Life Sci.* **24**: 1995, 1979.
- 37) Trigar, D.R. and Wright, R.: *Lancet* **30**: 1494, 1973.
- 38) Thompson, R.A., Carter, R., Stokes, R.P., Geddes, A.M. and Goodall, J.A.D.: *Clin. Exp. Immunol.* **14**: 335, 1973.
- 39) Keraan, M., Meyers, O.L., Engelbrecht, G.H.C.,

- Hickmann, R., Saunders, S.J. and Terblance, J.: *Gut* 15: 468, 1974.
- 40) Simjee, A.E., Hamilton-Miller, J.M.T., Thomas, H.C., Brumfitt, W. and Sherlock, S.: *Gut* 16: 871, 1975.
- 41) Kalsi, P.J. and Hodgson, H.J.F.: *Clin. Exp. Immunol.* 55: 546, 1984.
- 42) Peppard, J., Orlans, E., Payne, A.W.R. and Andrew, E.: *Immunology* 42: 83, 1981.
- 43) Delacroix, D.L., Hodgson, H.J.F., McPherson, A., Dive, C. and Vaerman, J.P.: *J. Clin. Invest.* 70: 230, 1982.
- 44) Pelletier, G., Briantais, M.J., Buffet, C., Pillot, J. and Etienne, J.P.: *Gut* 23: 475, 1982.
- 45) Payan, D.G., Brewster, D.R., Missirian-Bastian, A. and Goetzl, E.J.: *J. Clin. Invest.* 74: 1532, 1984.
- 46) Stanisz, A.M., Scicchitano, R., Dazin, P., Bienenstock, J. and Payan, D.G.: *J. Immunol.* 139: 749, 1987.
- 47) Scicchitano, R., Bienenstock, J. and Stanisz, A.M.: *Immunology* 63: 733, 1988.
- 48) Széli, J., Zappia, E. and Bertaccini, C.: *Eur. J. Pharmacol.* 43: 285, 1977.
- 49) Yau, W.M.: *Gastroenterology* 74: 228, 1978.
- 50) Bury, R.W. and Mashford, M.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 197: 633, 1976.
- 51) Elson, C.O., Heck, J.A. and Strober, W.: *J. Exp. Med.* 149: 632, 1979.
- 52) Kiyono, H., McGhee, J.R., Mosteller, L.M., Eldridge, J.H., Koopman, W.J., Kearney, J.F. and Michalek, S.M.: *J. Exp. Med.* 156: 1115, 1982.