

## CHANGES IN HOST DEFENSE MECHANISMS WITH AGING

Masao Mitsuyama

Department of Bacteriology, Niigata University School of Medicine.

We examined the changes with aging in host defense mechanisms against bacterial infection using young suckling mice and very old mice. *Listeria monocytogenes* was employed for infection because the innate resistance to this microbe is a reflection of both macrophage function and T cell-mediated immunity. Young mice were highly susceptible to infection and it could be ascribed to the immaturity of various macrophage function, which rapidly mature to normal level within 6 weeks after birth. The function of T cells

appeared to follow a similar pattern of maturation. In 15-month-old aged mice, however, an enhanced level of innate resistance was observed while T cell-mediated immunity was depressed. Phagocytic and killing activity of macrophages from aged mice were rather higher compared with those from control mice. On the basis of these findings together with clinical results in the literature, it is suggested that the innate resistance by phagocytes is appreciably maintained even in an aged stage.

## 加齢にともなう感染抵抗性の変動

光 山 正 雄

新潟大学医学部細菌学教室

### はじめに

高齢者には感染がおこりやすい、すなわち易感染宿主であるとされることが多い。生後間もない乳幼児も同様に易感染宿主としてとらえられている。前者では加齢による免疫抵抗力の低下に、後者ではその未発達によるといわれることが多いが、果たして本当に高齢者は、加齢の因子だけで感染抵抗性が減弱しているのだろうか。

感染抵抗性は免疫機構のレベルでとらえられがちであるが、多くの細菌感染に対して実際上重要な役割を果たしているのは好中球や

マクロファージなど食細胞群である。実験的にも食細胞を障害した場合には、抗原特異的免疫応答はほぼ正常でもグラム陰性弱毒菌に対する抵抗力は減弱するが、逆に食細胞機能が温存されていればT細胞機能が障害されても、かなりの種類の細菌に対してはほぼ正常な防御を発現できる<sup>1)</sup>。ここでは、マウスでの実験成績を主体に、食細胞系とT細胞系の比重論的観点から感染抵抗性の個体発生を総論的に論じ、高齢者の感染抵抗性を考えてみたい。

幼弱マウスにおける感染防御能とその発達

ddY系のマウスは8週齢で成熟マウスとみなされるが、生後1週から4週までの各週齢のマウスを用意し、リステリア *Listeria monocytogenes* に対する感染抵抗性が週齢でどのように変化成熟するかをしらべた<sup>2,3)</sup>。リステリアは細胞内寄生性細菌に属するグラム陽性短桿菌で、実験的感染では肝脾で増殖するが、その増殖抑制の程度は個体のマクロファージの数と機能に依存しており、また感染からの回復や再感染抵抗性はT細胞による細胞性免疫に依存するので、食細胞系による防御とT細胞系による特異的防御を同時にみることのできる細菌である。

予め決定した各週齢マウスにおけるLD<sub>50</sub>の10倍の菌量を各群に感染させ、2日目の臓器内菌数をしらべると、週齢が若いほど増殖は強く、8週齢マウスでは感染菌量の約10倍であるが1週齢のものでは1000倍以上に増殖し、週齢依存的に増殖は弱くなる傾向がみられた。リステリア感染早期の防御能は、マクロファージの数的集合とその貪食殺菌能の総和として発現されるので、各週齢のマウスでのマクロファージの動態をしらべた<sup>4)</sup>(Table 1)。この表にまとめられるように、走化因子に対するマクロファージの遊走能は幼弱な

ほど低く、そのため感染部位への走化集合が悪い。細菌の貪食能は幼弱マウスでも比較的高い値を示すが、細胞内殺菌能は低く、2週齢までのマウスマクロファージは貪食したリステリアを殺菌処理できない。この細胞内殺菌能の未熟性は、活性酸素生成能とパラレルである。以上のように、幼弱マウスでは食細胞系のあらゆる機能が未熟であるが、週齢に従って急速に成熟レベルへ近づくことが明らかであった。また、免疫防御能をみるため、非致死量である1/10LD<sub>50</sub>で免疫し、免疫成立後再度感染させて攻撃感染菌の増殖抑制から、防御免疫の成立をみると、2週齢までは全く特異的免疫防御は成立しなかった。幼弱マウスは、食細胞系と同様、T細胞による免疫も極めて未熟で、明らかに易感染性があることがわかる。

食細胞の週齢依存的な、しかも急速な成熟は、正常細菌叢を保有しないgermfree miceでもみられるが、活性酸素生成能のレベルは常にconventional miceのそれに比し低く、正常細菌叢の刺激も食細胞機能成熟に大きく関与していることがわかる<sup>3)</sup>。

老齢マウスでの感染抵抗性の変化

通常の飼育環境ではC3H/Heマウスの寿命は約1.5年程度であるので、15ヶ月齢のも

週齢	体重 (g)	腹腔マクロファージ数(×10 <sup>4</sup> /匹) <sup>a)</sup>		走化能 <sup>b)</sup>	リステリア生菌に対する		O <sub>2</sub> 生成能 <sup>e)</sup> (pmol/min)
		非刺激	リステリア刺激		貪食能 <sup>c)</sup>	殺菌能(% <sup>d)</sup>	
1	5.2	4	11	2	43	-51	66
2	7.0	9	40	12	94	-5	124
3	11.0	12	140	36	102	+26	330
4	15.8	77	280	116	98	+34	375
8	30.0	108	290	192	104	+46	445

- a) 無処置またはリステリア刺激後3日目の腹腔細胞中のマクロファージ総数
- b) ZAS に対するケモタクシスをポイデン変法で測定 (No. Mφ/5HPF)
- c) 付着性マクロファージによる20分間のリステリアの取込み (Bacterial No./100 Mφ)
- d) 培養60分間の細胞内殺菌 (一は菌の細胞内増殖を示す)
- e) 5 × 10<sup>5</sup> マクロファージを PMA で刺激し ferricytochrome c 還元で測定

Table 1 幼弱マウスのマクロファージ機能とその週齢依存的成熟

のを老齢マウスとして $10^4$ ,  $10^5$ ,  $10^6$ のリステリアを静脈内感染させ、3ヶ月齢マウスを正常対照として死亡パターンを比較した (Fig 1).

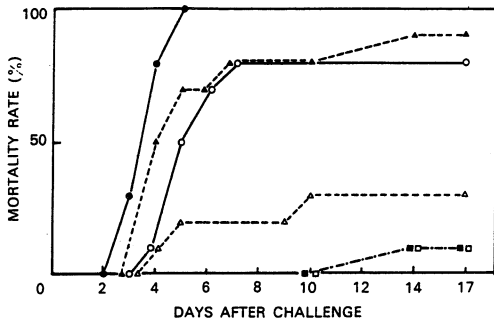


Fig 1 老齢マウスにおけるリステリア初感染抵抗性の亢進

15ヶ月齢の老齢マウス (白印) と3ヶ月齢の正常対照マウス (黒印) に、 $10^4$  (□, ■),  $10^5$  (△, ▲),  $10^6$  (○, ●) の *L.monocytogenes* を静脈内感染させ死亡パターンを観察。

意外なことに、 $10^6$ の感染では対照群は4日以内に全例死亡するのに対し、老齢マウスは生存が延長し最終的に20%が生残した。さらに $10^5$ の感染菌量では、対照群10%に対し老齢群70%の生存がみられ、明らかに老齢マウスが3ヶ月齢の成熟マウスよりも高い初感染抵抗性を有することが示された<sup>5)</sup>。

死亡率でみた感染抵抗性が、実際に臓器内での感染菌増殖の抑制によるものか否かをしらべると、確かに3ヶ月齢マウスにおける増殖が強く、老齢マウスの肝脾での増殖は有意に抑制されていた。次に両群マウスから腹腔渗出性マクロファージをとり、in vitroで培養しリステリア菌に対する貪食殺菌能をしらべた。同数のマクロファージあたりの貪食能は、3ヶ月齢マウス由来のもので $797 \pm 17$ 、老齢マウスのマクロファージで $765 \pm 5$ と有意差を認めなかったが、貪食後の細胞内殺菌活性では前者が59%に対し老齢マウスマクロファージでは83%と、むしろ亢進を示した<sup>6)</sup>。

老齢マウス由来のマクロファージの抗菌力の亢進に関しては、同様の報告があり、Espositoらは18ヶ月齢以上と6ヶ月齢のマウスから得た肺胞マクロファージをしらべ、BALB/c, DBA/2, C57BL/6のいずれの系統でも、老齢マウスのマクロファージが有意に高い活性酸素生成能を示し、*S.aureus*や*S.pneumoniae*に対する殺菌力にも有意の低下はみられないとしている<sup>7)</sup>。

非致死量リステリア菌による感染では、通常4日目まで増殖し、抗原特異的T細胞の誘導にともない免疫防御が発動され、次第に菌は排除されて完全に除菌されるパターンをとる。感染初期に増殖が著明であった3ヶ月齢マウスでも、感染後7日目の菌量は明らかに低下していたが、初期の増殖を抑制できた老齢マウスでは、7日目にも3日目と同様のレベルの菌が回収された。このことは、老齢マウスではT細胞依存性の免疫防御誘導による最終的な排除機構が低下していることを示す。老齢マウスをSRBCで免疫し、抗体産生応答をしらべると、明らかに3ヶ月齢の正常マウスよりも低く、また遅延型過敏反応の成立発現も有意に抑制されていた<sup>6)</sup>。以上の成績からすると、感染の初期防御発現に直結する食細胞機能は、老齢マウスでも正常ないしやや亢進しているが、特異的免疫による感染からの回復や再感染防御はやや障害されていると考えられる。

#### 加齢とマクロファージ機能

マクロファージは食細胞として異物貪食、細菌の殺菌処理にあたるだけでなく、免疫系と密接に関連している。抗原を処理し、自己のクラスII抗原とともにヘルパーT細胞に抗原提示をする機能や、異物刺激に応じてインターロイキン1を産生し、ヘルパーT細胞にインターロイキン2産生を促すなど、特異的免疫応答成立の初期には不可欠の機能を有している。一般にこれらの機能は、非特異的な

食細胞機能活性とは必ずしも相関しない。

老齢マウスのマクロファージでは、食細胞としての走化能、貪食殺菌能やこれに関連するオプソニンレセプターの発現や活性酸素生成能は、文献的にも正常範囲内またはやや亢進すると報告しているものが多い (Table 2)。一方、免疫系と関連した機能については、ほぼ正常ないし低下とするものがみられる。さらに、T細胞機能については現象的に多くの機能で低下が報告されている。しかしながら、加齢に伴うこのような変動が如何なる機構によって引き起こされるのかは殆ど不明である。細胞自体のプログラムされた機能低下が、加齢によってまずT細胞系におこり、結果的に感染性抗原刺激が増加して非特異的にマクロファージが活性化されるという考えもあるが、証明はされていない。

**高齢者における感染抵抗性のまとめ**

実験動物でみるかぎり、加齢そのものでは

食細胞機能は障害されず、特異免疫の発動を要求しない通常の細菌感染には充分対処する防御が維持されている。しかしT細胞の機能は低下しており、特異免疫が防御に必須となる細胞内寄生菌やウイルス感染での抵抗性は成人よりも低いと思われ、実際、結核やヘルペスが老人に多くみられる背景になっているであろう。食細胞のみで防御が成立つ一般細菌感染が、臨床的に本当に高齢者に多いとすれば、それはむしろ加齢に伴う粘膜防御や細菌定着阻止機構など物理的バリアーの障害による可能性があろう。

ここで示した実験成績は、筆者らが以前に行なった研究におけるものである。リステリア特異的感染防御免疫を担うT細胞の機能分化については、その後我々の研究でかなり明らかとなっているので<sup>8-14)</sup>、機会があれば老齢マウスを用いて、細菌に特異的なT細胞機能の加齢による変動をしらべていきたい。

機 能	変 動	報 告 者
<b>【scavenger としての機能】</b>		
腹腔細胞中の比率, 総数	→	Shelton et al., Science, 168 : 1232, 1970
	↑	Wustrow et al., Cell. Immunol., 69 : 227, 1982
リソソーム酵素活性	↑	Platt et al., Exp. Gerontol., 7 : 1, 1972
	→	Bar-Eli et al., Cell. Immunol., 45 : 309, 1979
網内系異物クリアランス	→	Perkins, J. Reticuloendothel. Soc., 9 : 642, 1975
	→	Matsumoto et al., J. Clin. Lab. Immunol., 2 : 55, 1979
異物貪食能	→	Bar-Eli et al., Cell. Immunol., 45 : 309, 1979
	↑	Wustrow et al., Cell. Immunol., 69 : 227, 1982
	↑	Vetvicka et al., Immunology, 56 : 73, 1985
	↑	Esposito et al., J. Leukocyte Boil., 43 : 445, 1988
補体, Fc レセプター	↑	Vetvicka et al., Immunology, 56 : 73, 1985
走化能 (ケモタクシス)	↑	Wustrow et al., Cell. Immunol., 69 : 227, 1982
活性酸素生成能	↑	Esposito et al., J. Leukocyte Biol., 43 : 445, 1988
細胞内殺菌能	↑	Matsumoto et al., J. Clin. Lab. Immunol., 8 : 51, 1982
<b>【免疫応答発現に關与する機能】</b>		
抗原提供能	→	Perkins, J. Reticuloendothel. Soc., 9 : 642, 1971
	→	Rosenberg et al., J. Immunol., 130 : 1754, 1983
IL-1産生	→	Jones et al., Gerontology, 30 : 182, 1984
	↓	Inamizu et al., Immunology, 55 : 447, 1985
プロスタグランディン産生	↑	Rosenstein et al., J. Reticuloendothel. Soc., 27 : 159, 1980

Table 2 加齢にともなうマクロファージ機能の変化

## 文 献

- 1) 光山正雄, 臨床病理 33 : 17, 1986.
- 2) Ohara, R., Mitsuyama, M., et al.  
Infect. Immun. 48 : 763, 1985.
- 3) Mitsuyama, M., Ohara, R., et al.  
Infect. Immun. 52 : 236, 1986.
- 4) 光山正雄, 生体防御 6 : 55, 1989.
- 5) Matsumoto, T., Mitsuyama, M., et al.  
J. Clin. Lab. Immunol. 2 : 55, 1979.
- 6) Matsumoto, T., Mitsuyama, M., et al.  
J. Clin. Lab. Immunol. 8 : 51, 1982.
- 7) Esposito, A. L., Clark, C. A., et al.  
J. Leukocyte Biol. 43 : 445, 1988.
- 8) Mitsuyama, M., Watanabe, Y., et al.  
al. Med. Microbiol. Immunol. 177 : 207, 1988.
- 9) Mitsuyama, M., Handa, T., et al.  
Immunobiol. 177 : 254, 1988.
- 10) Handa, T., Mitsuyama, M., et al.  
Immunology 65 : 427, 1988.
- 11) Mitsuyama, M., Igarashi, K., et al.  
Infect. Immun. 58 : 1254, 1990.
- 12) Igarashi, K., Mitsuyama, M., et al.  
Infect. Immun. 58 : 3973, 1990.
- 13) Muramori, M., Mitsuyama, M., et al.  
Immunology. 72 : 373, 1991.
- 14) Tsukada, H., Mitsuyama, M., et al.  
Infect. Immun. 59 : 3589, 1991.