

## ミニレビュー

## BAL T ( bronchus-associated lymphoid tissue ) の基礎的, 臨床的展望

佐藤 篤彦

**要旨:** ヒトの粘膜面には分泌型 IgA を産生するための独自の粘膜免疫機構が発達しており, 気道にはその誘導組織として気管支随伴リンパ組織 (bronchus-associated lymphoid tissue: BAL T) が存在する. BAL T は, 細気管支粘膜下にみられるリンパ濾胞で, 抗原特異的な分泌型 IgA 抗体産生細胞を気道に分布させるための誘導組織として気道の粘膜免疫の中心的な役割を担っている. ヒトにおける BAL T の存在は不明であったが, 筆者らは, びまん性汎細気管支炎, 慢性過敏性肺炎, 膠原病性肺疾患において BAL T の顕在化を証明した. これらの病的状態で発現した BAL T は, 血清 IgA 値の上昇などの疾患の病態に関与していることを各種呼吸器疾患で解明した. 気道ビッグバンと言えるような反復する抗原刺激や IL 4 などのサイトカインが BAL T の発達を促し, さらに, 顕在化した BAL T から肺原発の粘膜関連リンパ組織由来のリンパ腫である BAL Toma の発生する可能性を究明した.

**キーワード:** 気管支随伴リンパ組織, BAL T, びまん性汎細気管支炎, 膠原病性肺疾患, 慢性過敏性肺炎, BAL Toma

## はじめに

ヒトは体表を覆う約 400 m<sup>2</sup> にも及ぶ広大な粘膜面を介して外界と接し, 粘膜は無数の外来性異物に対する最前線の物理学的, 化学的防御機構を担っていると考えられてきたが, 1964 年, Chodirker と Tomasi により粘膜面に分泌型 IgA が産生されることが証明された<sup>1)</sup>. その後, 全身系免疫機構とは異なった独自の免疫学的防御機構としての粘膜免疫機構 (mucosal immune system) が存在することが明らかとなった. 経気道的に無数の異物や微生物に対する抗原特異的に応答している肺では, 粘液線毛運動や, リゾチームやラクトフェリンなどの化学的防御機構に加えて, 粘膜面に分泌型 IgA を誘導する粘膜免疫機構が発達している.

粘膜免疫機構とは, 粘膜面に抗原特異的な分泌型 IgA を誘導するための精緻なシステムであり, IgA 循環帰巢経路 (common mucosal immune system: CMIS) を形成する誘導組織 (inductive site) と実効組織 (effector site) から成り立っている (Fig. 1)<sup>2)</sup>. 誘導組織は全身の粘膜面に分布し, ヒトなどの哺乳類で詳細に研究されているパイエル板などの GALT (gut-associated lymphoid tissue) が最も発達している. 一方, BAL T (bronchus-associated lymphoid tissue) は, 実験動物において報告されているのみで, ヒトにおける BAL T の存在は疑問

視されていた.

筆者らは, びまん性汎細気管支炎 (DPB) の開胸肺生検像からヒトにおける BAL T の存在を確認して以来, 肉芽腫性肺疾患, 自己免疫性疾患の肺病変などにおいても BAL T の顕在化を明らかにし, 各々の病態との関連性を解明してきた<sup>3)-5)</sup>. さらに, BAL T の顕在化の機序や顕在化した BAL T の機能と特性を探究するため, 実験動物を用いての基礎的研究を行ってきた<sup>6)-15)</sup>. 現在, 我々の研究成果から, BAL T はヒトの気道粘膜の免疫機構においても分泌型 IgA の誘導・制御といった重要な役割を果たしている実態が明らかになりつつある<sup>16)</sup>. 本稿では, 我々が集積した BAL T に関する臨床ならびに基礎的知見を提示し, 経気道的に侵入する多様な抗原や多種の微生物に対する粘膜免疫機構としての BAL T の役割について論述する.

## A. BAL T の基礎

1870 年, Burdon-Sanderson によってモルモットの気管支壁にリンパ球の集簇を見出されて以来<sup>17)</sup>, 多くの動物における気道の特異的なリンパ組織の報告がなされた<sup>18)</sup>. Binstock らは, 粘膜での環境抗原に対する IgA 産生前駆細胞が分化する場として, 気道のリンパ組織を, 腸管のパイエル板 (GALT) との類似性から気管支随伴リンパ組織 (bronchus-associated lymphoid tissue) という概念を提唱し, BAL T が肺の免疫学防御機構において中心的な役割を担っていることを明らかにした<sup>19)-21)</sup>.

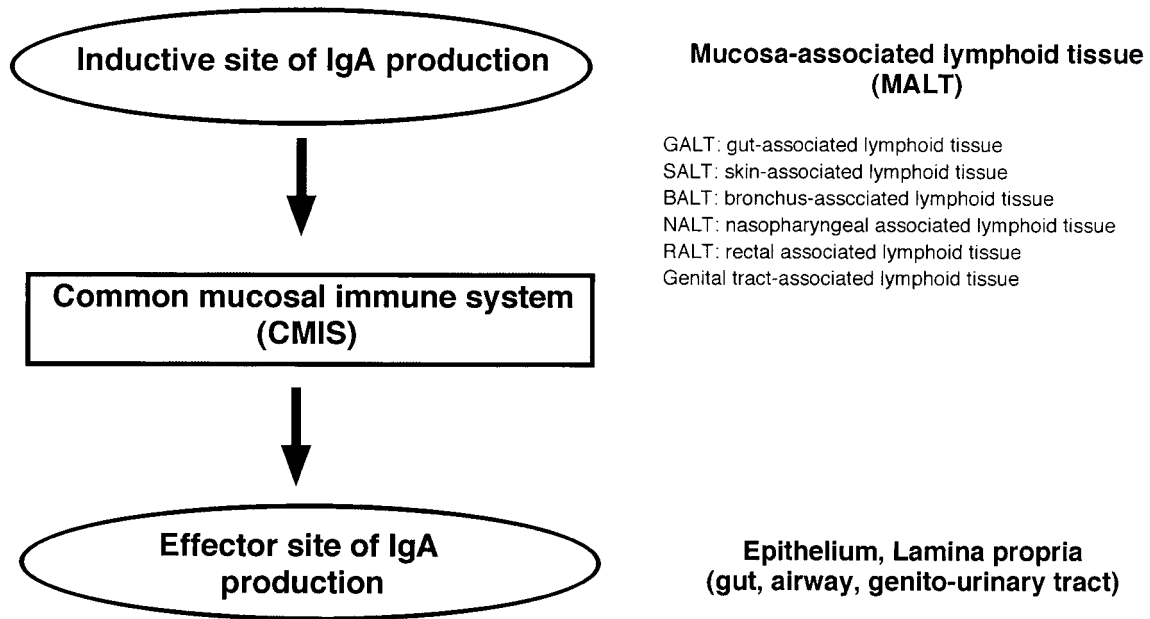


Fig. 1 Common mucosal immune system

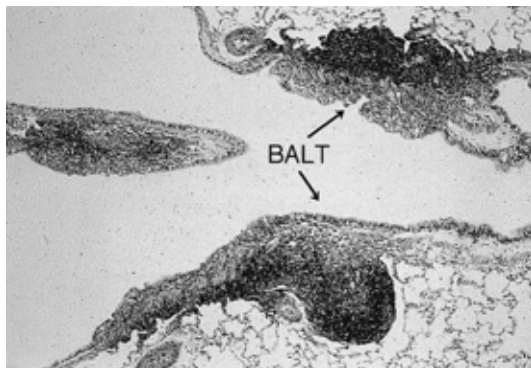


Fig. 2 BALT of rabbit lung



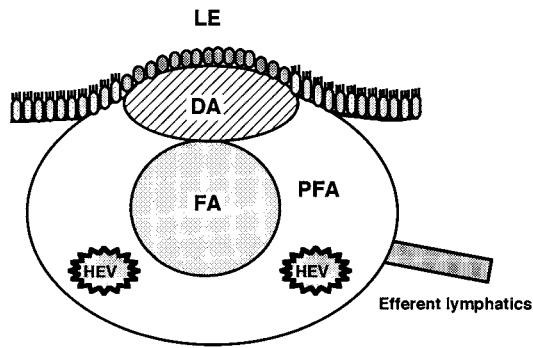
Fig. 3 Lymphoepithelium(LE) of BALT. LE comprises non-ciliated epithelial cells infiltrated with intraepithelial lymphocytes.

### 1. BALT の構造

BALT は気道壁に存在するリンパ上皮で覆われるリンパ濾胞である。その気道粘膜面は気道面に向かって不整形に膨隆している。ウサギでは主気管支以下の末梢の気管支分岐部に密集して認められ、肉眼上、白色小斑点として識別される (Fig. 2)<sup>9)</sup>。ラットの BALT は、第 3 ~ 第 6 次気管支分岐領域で発達しており<sup>10)</sup>、マウスでは気管支分岐部に気管支と肺動脈の間に認められ、主として気流が乱流となり吸入抗原が沈着しやすい気管支分岐部に存在している<sup>22)</sup>。

BALT は、内腔面を覆うリンパ性上皮 (lymphoepithelium: LE), LE 下でリンパ濾胞を覆う円蓋領域 (dome area: DA), 中心に位置するリンパ濾胞の濾胞領域 (follicular area: FA), FA を囲む傍濾胞領域 (parafollicular area: PFA) の 4 つの領域から構成されている<sup>6, 24)</sup>。LE は、上皮内へのリンパ球浸潤を伴った立方形の上皮で構

成され、線毛細胞が疎であり、電顕では多くの微絨毛が存在している (Fig. 3)<sup>9)</sup>。LE は抗原の取り込みにおいて重要な役割を果たしていると考えられるが、GALT に存在する M 細胞 (microfold cell) は確認されていない。DA は LE の直下に存在し、小リンパ球に混じって樹状細胞 (dendritic cell: DC) なども分布している<sup>5)</sup>。DA と LE の境界では弾性線維が途絶しており、LE を経て取り込まれた抗原が効率よく BALT 内に移行できるような構造となっている (Fig. 4)<sup>9)</sup>。FA は BALT の中心部を構成するリンパ濾胞であり、小 ~ 中型リンパ球の集簇である。大部分のリンパ球は表面 IgM 陽性の B 細胞であり<sup>6, 10, 24, 25)</sup>、B cell area と呼ばれる。FA には濾胞性樹状細胞 (follicular dendritic cell: FDC) が存在し、抗原刺激によって胚中心 (germinal center: GE) が出現



Area	Function
lymphoepithelium (LE)	antigen-sampling
dome area (DA)	antigen-presenting
follicular area (FA)	B cell proliferation (B cell zone)
parafollicular area (PFA)	homing site of lymphocytes (T cell zone)

Fig. 4 Schema and function of BALT.

することから<sup>25)</sup>, FA は抗原特異的な B 細胞の clonal な増殖, 分化の場と推察されている (Fig. 4). 一方, PFA は FA 周囲の主として T 細胞から構成される領域で, T cell area である. 同部には高内皮性細静脈 (high endothelial venule: HEV) が存在していることから, 再循環したリンパ球の homing site と考えられている (Fig. 4)<sup>9, 26)</sup>.

GALT などの粘膜免疫機構の誘導組織は, 輸出リンパ管しかもたず, 輸入リンパ管は存在しない. BALT も同様に, 輸出リンパ管はよく発達しているが, 輸入リンパ管は認められない<sup>21)</sup>.

## 2. BALT の発生

BALT の発生は, 動物種によって大きく異なっている<sup>27)</sup>. ウサギやラットにおいては正常の状態でもよく発達し, 胚中心をもつ BALT が観察されるが, マウスでは未熟で小型の BALT しか認められない. ヒトでは生下時には BALT は認められないが, 乳幼児に発達することが報告されている<sup>28, 29)</sup>. しかし, 健康成人では BALT は存在しない<sup>27, 30)</sup>. ヒトにおいては, 免疫学的防御機構が未熟である生後に多様な吸入性環境抗原に接触, 暴露されることによって BALT が発生し, その後抗原との接触が終了し, 樹状細胞などによる気道の局所免疫機構が発達すると BALT は不顕在化するものと推定される. 後述するようにヒトでは DPB などの病的状

態において顕在化した BALT が気道の免疫学的防御機構の重要な役割を担っている<sup>3)-5)</sup>.

ヒトにおける BALT の顕在化の機序を解明するために, 筆者らは, マウスを用いて緑膿菌死菌を感作後, 反復吸入させることによって BALT の過形成が惹起されることを確認し, BALT の発生は外来性の抗原刺激によって誘導, 増強されることを明らかにした. また, その過程で Th2 型の抗原特異的な感作 T 細胞由来の IL 4 が BALT の発生に大きな役割を果たしていることを見出した. したがって, BALT の発生, 過形成には, 持続する抗原刺激と感作 Th2 細胞から産生される IL 4 などのサイトカインが重要と考えられる.

## 3. BALT の機能

### 1) 気道の粘膜免疫の誘導組織としての機能:

気道の粘膜免疫における BALT の最も重要な機能は, IgA 循環帰巢経路 (CMIS) の誘導組織として外来性の病原微生物や異物などの吸入抗原を積極的に取り込み, 抗原特異的な IgA 抗体産生を誘導することにある.

BALT の粘膜面を形成する LE には endocytosis や pinocytosis などの積極的な抗原取り込み能があることが明らかになっており, 吸入抗原はこの LE を経て BALT 内に効率よく sampling される<sup>31, 32)</sup>. 筆者らは, ウサギで経気道的に carbon particle を投与し, LE の細胞質の小胞内を經由して particle が取り込まれ, 続いて, DA, FA, PFA に分布していく過程を証明した<sup>8)</sup>. さらに, 抗原の LE における取り込みや BALT 内での移行は, BCG や緑膿菌死菌による感作によって促進されることを明らかにした<sup>8)</sup>.

BALT 内に取り込まれた抗原は, DA あるいは PFA に存在する抗原提示細胞 (主として DC) によって T 細胞, とくに helper T 細胞に提示され, T 細胞が活性化される. 活性化 T 細胞の協力と, FDC による抗原提示, 選択を受けて, FA の胚中心内で抗原特異的で high affinity の抗体をもつ表面 IgM 陽性 B 細胞が増殖し, TGF- $\beta$  などの働きを受け表面 IgA 陽性 B 細胞に class switch する (Fig. 5).

BALT 内で誘導された抗原特異的な表面 IgA 陽性 B 細胞と T 細胞は, 輸出リンパ管から BALT を離れ, 大循環を経て, 再び実効組織である気道粘膜に homing する. homing した表面 IgA 陽性 B 細胞は, 活性化された Th2 細胞が産生する IL 4 などのサイトカインの存在下に形質細胞に分化し, 上皮内の secretory component と結合した分泌型 IgA 抗体を粘膜面に放出し, 抗原特異的な免疫学的防御の主役を担う (Fig. 5).

### 2) 気道におけるリンパ球の homing site としての機能:

BALT は, 肺に分布するリンパ球の homing site の一

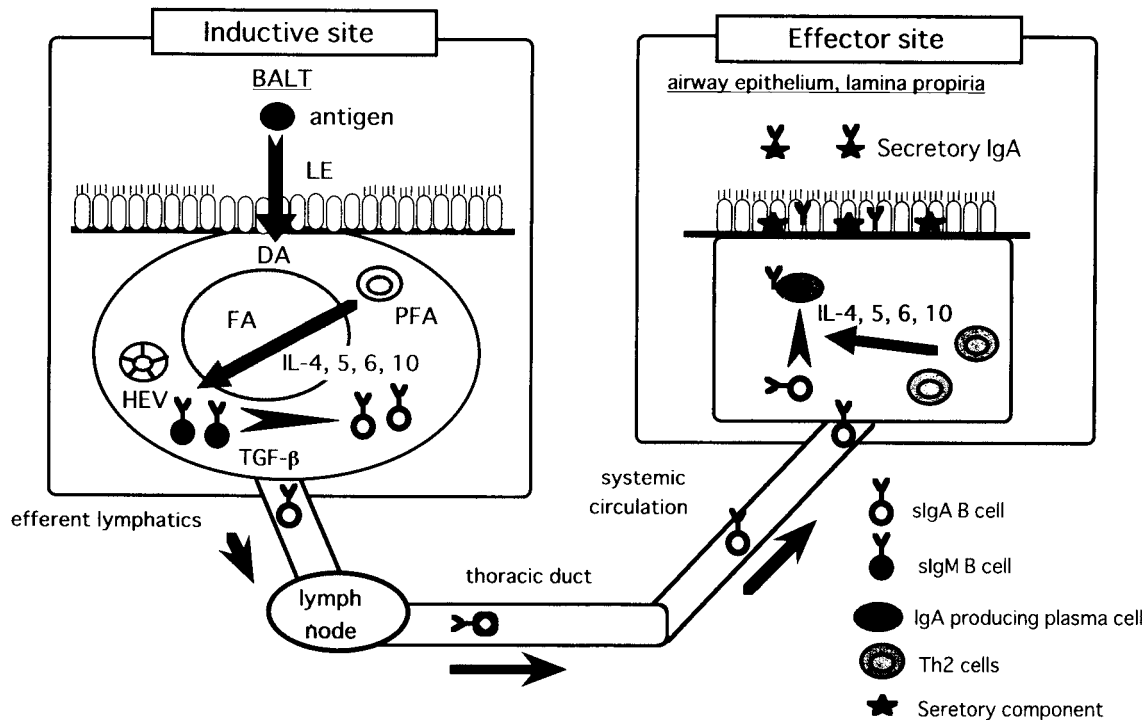


Fig. 5 Airway mucosal immunity induced by BALT.

つとしても重要視されてきた<sup>33)</sup>。筆者らは、ラットに蛍光色素で標識した胸管リンパ球を静注し、12時間以降には肺内ではBALTのみに標識リンパ球が分布することを明らかにした。また、ラットやウサギにおけるBCG感作後の気管内、または経静脈的challengeによって、BALT内でHEVが顕在化し、HEVを介したリンパ球の流入像が観察された<sup>6) 9) 10) 34)</sup>。以上の成績より、BALTは、抗原刺激による気道局所へのリンパ球の集積において、免疫応答の成立やその細胞反応に関して重要な役割を果たしているといえよう。これらの実験系において、BALT内に流入してくるリンパ球の多くはmemory typeのリンパ球であり、その一部のB細胞は周囲のサイトカインの存在下で質質細胞へ分化し、BALT内で抗体を産生すると推定される。最近、NALT(nasal lymphoid tissue)由来の細胞が多量のIgA抗体を産生することが報告され、GALTとは異なって、NALTは実効組織としての役割も果たすことが明らかにされており<sup>35)</sup>、BALTも誘導組織としてのみではなく、実効組織としても機能する可能性が示唆される。

#### B. BALTの臨床

「健康成人肺にはBALTは存在しない」と報告されているが<sup>27) 28)</sup>、筆者らは、各種呼吸器疾患の病態においてBALTが顕在化することを報告してきた<sup>3)-5)</sup>。本稿では、慢性気道感染症であるDPB、吸入抗原によって惹起される肉芽腫性疾患の慢性過敏性肺炎、全身性の免疫異常を基盤とする膠原病性肺病変、そして腫瘍性のリ

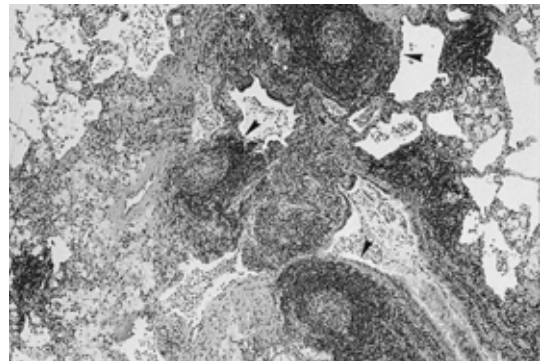


Fig. 6 BALT in DPB. BALT is found in the bronchiolar walls (arrow head)

ンパ増殖性疾患であるの悪性リンパ腫におけるBALTの発生とその役割に関して述べたい。

#### 1. びまん性汎細気管支炎(DPB)におけるBALT

DPB症例17例の開胸肺生検標本の検討では、その中で12例(71%)にBALTが顕在化していることを見出した<sup>3)</sup>。DPBの病変の主座である呼吸細気管支壁や、終末細気管支壁にBALTが多数認められ(Fig. 6)、BALTの過形成によって細気管支腔が狭窄している所見が観察された。

BALT内の構成細胞の免疫染色による検討では、T細胞は主としてPFAに存在し、そのほとんどがCD4陽性ヘルパーT細胞であった。一方、B細胞はFAに分布し、その大部分は表面IgM陽性B細胞であり、表

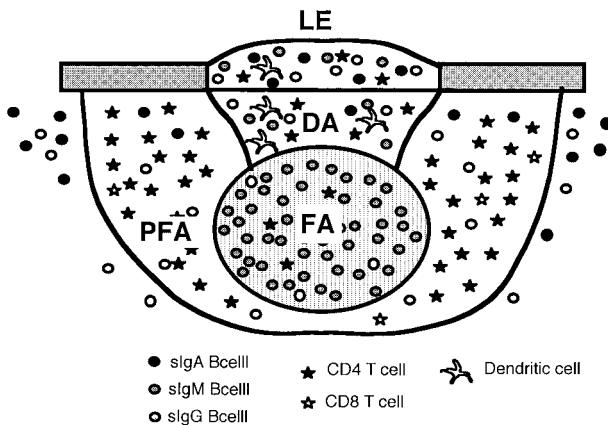


Fig. 7 Schema of cellular distribution of BAL T in DPB.

面 IgA 陽性細胞は散在性に FA, PFA に認められた。S-100 陽性の dendritic cell は主として DA に存在し, LE を経て取り込まれた抗原を, DA 内で T 細胞に提示している可能性が推定される。以上, DPB の BAL T 内の免疫担当細胞の分布をシェーマで示すと Fig. 7 のようになる。BAL T の顕在化を認めた DPB 症例と認めない症例の臨床所見を比較したところ, 前者では罹病期間が長く, 動脈血酸素分圧が低い傾向がみられ, 血清 IgA 値は有意に高値を示した。

さらに DPB で発達した BAL T の気道の免疫学的役割を解明するために, 筆者らは, DPB 患者から分離した serum sensitive な緑膿菌を用いてラットの慢性細気管支炎モデルを作製し, 気道局所での抗原特異的な抗体産生における BAL T の関与について検討した<sup>13)</sup>。このモデルでは, ヒトの DPB でみられるような過形成した BAL T が観察され, BAL T 内および細気管支壁の表面免疫グロブリン陽性細胞の分布と BALF 中の抗緑膿菌抗体の経時的变化を検討することによって<sup>13)-15)</sup>, 緑膿菌に対する特異的 IgA 抗体の気道局所での産生において, BAL T が誘導組織として重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

以上の成績から, DPB においては, 気道の反復性感染によって持続的な抗原刺激と慢性炎症が細気管支周囲に惹起されることから BAL T が顕在化し, この顕在化した BAL T は過形成を来し, 細気管支腔を狭窄, 閉塞する。さらに外因性抗原の貯留を助長し, 本症の難治化要因の一つとなっていることが推察される。また, BAL T を認めた DPB 症例では血清 IgA が高値であったこと, そして, ラット慢性細気管支炎モデルを用いた実験結果から, 顕在化した BAL T は, 気道の粘膜免疫の誘導組織として機能し, 気道感染終息のための抗原特異的 IgA 抗体産生を増加させると考えられる。血清 IgA 値は感染の重症度に応じて上昇がみられている。

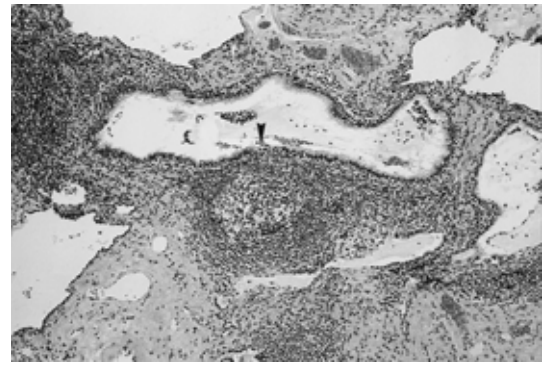


Fig. 8 BAL T in chronic hypersensitivity pneumonitis (CHP) BAL T is present in the bronchiolar wall (arrow head)

## 2. 慢性過敏性肺炎における BAL T

経気道的に反復, 持続的に吸入された有機塵埃などの抗原によって発症するアレルギー性肉芽腫性肺疾患である慢性過敏性肺炎においても, BAL T の顕在化は確認された<sup>5)</sup>。開胸肺生検によって診断した慢性過敏性肺炎 5 例中 3 例 (60%) で BAL T の出現を認めた。本症では, 比較的小型の BAL T が細気管支壁にみられ, 肺中心を伴うことは少なく, DPB のように過形成を来して細気管支腔を狭窄する所見は観察されていない (Fig. 8)。本症で BAL T の発現の有無による症例の比較では, DPB の如く明らかな臨床所見の相違をみていない。

慢性過敏性肺炎の細気管支領域における慢性的な抗原刺激や, 抗原特異的な反復するアレルギー性炎症が BAL T の形成を惹起するものと推定される。顕在化した BAL T は, 抗原特異的な表面免疫グロブリン陽性 B 細胞を誘導し, 原因抗原に対する沈降抗体などの各種抗体を産生する形質細胞を気道に分布させるものと考えられる。本症のような肉芽腫性炎症では抗原特異的な Th 1 細胞の存在が必須であるが, Th 1 細胞は BAL T や所属リンパ節で活性化され, 大循環を経て再び肺に homing して effector cell として作用する。したがって, BAL T は, 原因抗原を取り込み, 抗原特異的な Th 1 細胞を活性化し, 再循環して肺に homing する effector T 細胞の供給源となり肉芽腫性炎症の形成に関与していると推測される。

## 3. 膠原病性肺病変における BAL T

膠原病性肺病変の肺生検組織像においても BAL T の顕在化が認められ, 膠原病疾患別によってその出現頻度や発現状況が異なっていた。膠原病性肺病変 41 例を対象とした病理組織学的検討では, 17 例 (41%) に BAL T の顕在化を認め, RA 症例が 14 例を占めていた。RA 14 症例の組織学的所見は, 濾胞性細気管支炎 (follicular bronchiolitis: FB) が 9 例, 閉塞性細気管支炎 (bronchioli-

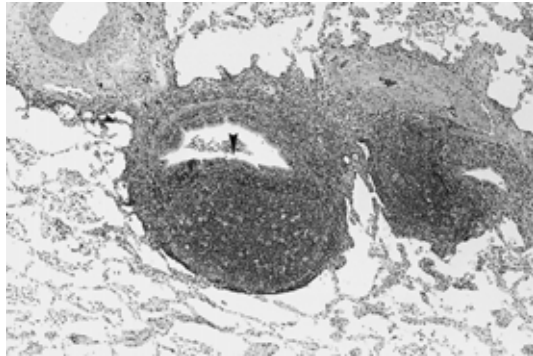


Fig. 9 Hyperplasia of BALT in rheumatoid arthritis-associated follicular bronchiolitis causing the stenosis of bronchiolar lumen ( arrow head )

tis obliterans : BO ) が 3 例とほとんどが気道病変例であった . RA-FB における BALT は , Fig. 9 に示すように , 細気管支壁に存在し , 肥大した BALT による気腔の狭窄や閉塞が観察された . FB の BALT は , 基本的に DPB と同様な構造と細胞分布を示していた .

RA-FB 症例では , しばしば慢性気道感染症を合併するため , 本症における BALT の顕在化には , DPB と同様に末梢気道領域での反復する気道感染による慢性炎症 , 菌体成分由来の抗原による慢性刺激の関与が考えられるが , 気道感染を併発していない RA-FB 症例にも BALT 顕在化を認めるため , 慢性気道感染以外の病態が BALT の顕在化に関わっているものと推察される . RA は全身の表在リンパ小節の過形成を認めることがあり , 何らかの外来性あるいは内在性抗原に対して反応性が亢進している可能性がある<sup>36)</sup> . その上 , 大量の吸入性外来抗原の暴露とともに , また , 肺循環を介して種々の血中の可溶性抗原にも接触することが多い肺では , リンパ組織の増生が起こりやすく , 結果として BALT の発現を来すものと推測される . RA-FB 症例においては , 著しい BALT の過形成を認めているにも関わらず , DPB のような高 IgA 血症はなく , BALT が IgA 抗体産生の誘導組織として機能している可能性は低いと考えられ

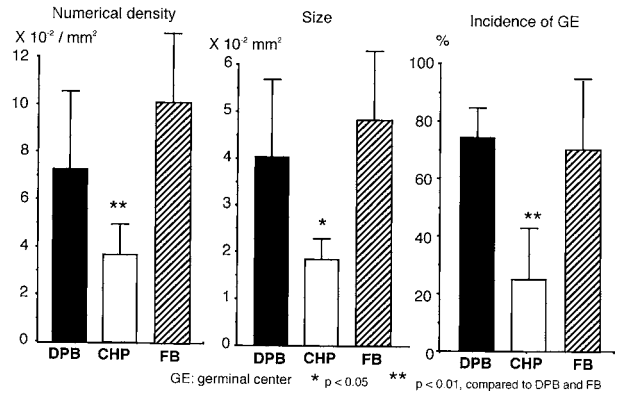


Fig. 10 Comparison of BALT in diffuse panbronchiolitis ( DPB ) chronic hypersensitivity pneumonitis ( CHP ) and rheumatoid arthritis-associated follicular bronchiolitis ( FB )

る . 今後 , RA での BALT の顕在化の意義について粘膜免疫の領域から明らかにするような研究が待たれる .

4 . 各種疾患における BALT の比較

慢性気道感染症の DPB , 吸入抗原による肉芽腫性肺疾患の慢性過敏性肺炎 , 全身性の自己免疫疾患である RA の肺病変で認められた BALT を比較すると , CHP では DPB や RA-FB に比較して単位面積あたりの BALT 数は少なく , また , BALT 1 個あたりのの大きさも小型であった ( Fig. 10 ) . さらに , BALT における胚中心の出現頻度は , CHP では他の 2 疾患に比較して低かった ( Fig. 10 ) . Table 1 に示すように CHP の BALT は , DPB や FB に比べ発達が悪いことが明らかとなった . また , 過形成した BALT が末梢気道を狭窄する所見は , DPB と FB だけで認められ , CHP ではみられなかった . 一方 , 血清 IgA 値は , DPB では BALT を伴う症例では有意に上昇していたが , CHP , FB では BALT 出現の有無と血清 IgA 値とは関連がみられなかった . 以上より , 各疾患によって BALT の出現と発達に差があることが判明し , 各疾患の病態におけるその意義も異なる可能性が示唆された .

Table 1 Comparison of BALT and clinical features in DPB, CHP, and RA-FB

	DPB	CHP	CVD( FB )
Chronic airway infection	++	-	- ~ +
Chronic inflammation around bronchioles	++	+	+
Increased serum IgA level		↗	↗
Preferential activation of Th subtypes	Th2	Th1	Th1
BALT			
Numerical density	high	low	high
Size	large	small	large
Incidence of germinal center	high	low	high
Stenosis of airway by hyperplastic BALT	++	-	+

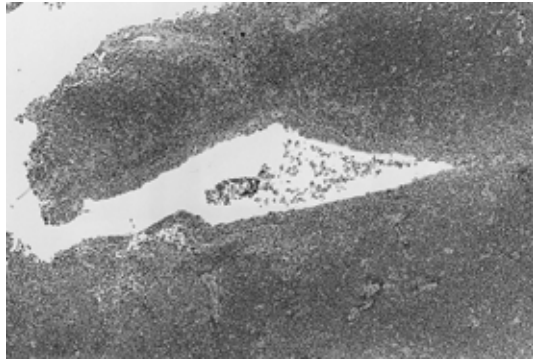


Fig. 11 Histology of BAL Toma, revealing dense infiltration with small lymphocytes within bronchioles and alveolar spaces.

### 5. BAL T 由来のリンパ腫 (lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue : BAL Toma)

近年, 肺原発の悪性リンパ腫の中で, 粘膜関連リンパ組織由来のリンパ腫 (lymphoma of mucosa-associated lymphoid : MALToma) の発生母地として BAL T が注目されている。MALToma は, Isaacson らによって提唱された新しいリンパ腫の概念で, 組織学的には腫瘍細胞が上皮に浸潤するリンパ上皮病変 (lymphoepithelial lesion) の存在を特徴とする低悪性度の節外性 B 細胞リンパ腫である<sup>37)</sup>。MALToma は, MALT から発生するリンパ腫と考えられており, MALT が存在する臓器であればどこにでも発症しうる。最近, 肺原発の MALToma の報告が増加しており, これらは肺の BAL T 由来のリンパ腫とされ, BAL Toma と呼ばれるようになった。しかし, ヒトの健常肺には BAL T は存在しないとすれば, どのようにして BAL Toma は発症するのだろうか。

筆者らは, BAL Toma の発症の考察上, 示唆に富む 4 症例を経験した<sup>38)</sup>。症例はすべて中高齢者であり, 自覚症状はなく, 健診発見例であった。診断に至るまでには長期間 (平均 6.5 年) を要し, 4 例中 3 例が中葉舌区の浸潤影を呈し中葉症候群として経過観察されていた。組織学的には Fig. 11 に示すように, 濾胞形成傾向をもつ小型のリンパ球が肺胞腔内および細気管支粘膜下に浸潤しており, lymphoepithelial lesion も認められた。4 例とも浸潤するリンパ球は B 細胞マーカーが陽性であり, 免疫グロブリンの heavy chain の遺伝子再構成を認め, また, EB ウイルスの DNA は, 検索した 2 例中 2 例で陽性であった。

EB ウイルスは, 最近, 慢性膿胸関連胸膜 B 細胞リンパ腫との関連が明らかにされ, 慢性炎症に EB ウイルスの感染が加わると B 細胞が transformation を起こし, B 細胞リンパ腫の発生をもたらす可能性が推定されてい

る<sup>39)</sup>。したがって, 自験の BAL Toma 症例の大部分は中葉症候群として長期間観察された後に本症と診断されていること, 腫瘍組織から高率に EB ウイルスの DNA が検出されたことから, BAL Toma の発症機序の一つとして, 筆者らの研究成果から本症では中葉症候群などの慢性炎症によってまず BAL T が顕在化し, 多彩な抗原刺激や局所で産生されるサイトカインによって BAL T 内 B 細胞が活性化され, さらに EB ウイルスなどの感染が加わり, BAL T 内の B 細胞に transformation を惹起させ, BAL Toma が発生する可能性が推測される。

### おわりに

筆者らは, 健常成人では本来存在しない BAL T が, 慢性気道感染症, アレルギー性肉芽腫性肺疾患, 膠原病性肺病変などで顕在化し, それぞれの疾患の生体防御機能としての病態に積極的に関与している可能性を示した。また, 各疾患によって BAL T の出現機序は異なり, その機能にも違いがあることを明らかにした。さらに, 中葉症候群などにおいては, 顕在化した BAL T と EB ウイルス感染症が腫瘍性疾患である BAL Toma の発生に関連している可能性を示した。しかし, ヒトにおける BAL T の研究はまだ端緒にすぎたばかりである。サイトカインの関与等も含めた BAL T 顕在化の詳細な機序や, 顕在化した BAL T の気道の粘膜免疫における正確な意義や役割について未だ十分に解明されておらず, 分子生物学的手法などを用いた今後の研究の発展が望まれる。また, GALT や NALT などの誘導組織は CMIS を介して気道にも特異的抗体産生細胞を誘導することが推測されており, BAL T などの気道の粘膜免疫機構と全身の粘膜免疫機構の関連を解明することによって, 将来的に, 経鼻や経口ワクチンを用いて抗原特異的な気道免疫を獲得させることが可能になるかもしれない。

BAL T を含めた気道の粘膜免疫機構は, CMIS を介して他臓器の粘膜免疫と密接な関連をもちつつ, 肺の抗原特異的な免疫学的防御機構の最も重要な位置を占めており, 種々の肺疾患において臨床および基礎的な研究対象として今後ますます重要となってくるものと考えられる。

謝辞: 長年月にわたって BAL T の研究に情熱を傾注してくれた浜松医科大学第二内科呼吸器グループの諸氏に深謝したい。

### 文 献

- 1) Chodirker WB, Tomasi TB: Gamma-globulin: quantitative relationships in human serum and nonvascular fluids. *Science* 1963; 142: 1080-1081.
- 2) Mestecky J, McGhee JR: Immunoglobulin A (IgA):

- molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response. *Adv Immunol* 1987; 153: 245-1987.
- 3) Sato A, Chida K, Hayakawa H, et al: Study of bronchus-associated lymphoid tissue in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 473-478.
  - 4) Sato A, Hayakawa H, Uchiyama H, et al: Cellular distribution of bronchus-associated lymphoid tissue in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1903-1907.
  - 5) Suda T, Sato A, Chida K, et al: Development of bronchus-associated lymphoid tissue in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1999; 115: 357-363.
  - 6) 早川啓史, 千田金吾, 佐藤篤彦: 肺の遅延型アレルギー反応における気管支随伴リンパ組織(BALT)の病態組織学的研究. *結核* 1985; 60: 65-75.
  - 7) 千田金吾, 早川啓史, 佐藤篤彦: 肺の遅延型アレルギー反応における気管支随伴リンパ組織(BALT)の研究 気管支肺胞洗浄液の免疫学的意義. *結核* 1985; 60: 7-22.
  - 8) 岸本 肇, 早川啓史, 源馬 均, 他: 家兔の気管支随伴リンパ組織「BALT」の抗原 sampling の機序について. *リンパ学* 1986; 9: 129-133.
  - 9) 早川啓史, 佐藤篤彦: 肺の遅延型アレルギー反応(肺肉芽腫成過程)における気管支随伴リンパ組織(BALT)の役割について. *結核* 1986; 61: 57-69.
  - 10) 岡野昌彦, 佐藤篤彦: 実験的肺肉芽腫における肺局所遅延型アレルギー反応の解析 気管支随伴リンパ組織(BALT)の免疫担当細胞の解析. *結核* 1988; 63: 215-226.
  - 11) 源馬 均, 佐藤篤彦: 実験的肺肉芽腫症における肺組織および気管支随伴リンパ組織(BALT)に対する糖質コルチコイド剤の影響. *結核* 1989; 64: 387-399.
  - 12) 岩田政敏, 佐藤篤彦: ラット慢性細気管支炎モデルにおける気管支随伴リンパ組織(BALT)の組織学的検討. *日本感染症学会誌* 1990; 64: 557-563.
  - 13) Iwata M, Sato A: Morphological and immunohistochemical studies of the lung and bronchus-associated lymphoid tissue in a rat model of chronic pulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect and Immunity* 1991; 59: 1514-1520.
  - 14) 北澤 浩, 佐藤篤彦: ラット慢性細気管支炎モデルの免疫動態. *化学療法の領域* 1993; 9: 1704-1711.
  - 15) Kitazawa H, Sato A, Iwata M: A study of Bronchus-Associated Lymphoid Tissue in rat model of chronic pulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *感染症学雑誌* 1997; 71: 214-221.
  - 16) 佐藤篤彦, 千田金吾: 気道の局所免疫機構. *医学のあゆみ* 1995; 172: 30-35.
  - 17) Bordon-Sanderson J: Recent researches on tuberculosis. *Edinburgh Med J* 1870; 15.
  - 18) 西川忠英: 肺に現るる淋巴組織の形態, 配置及び意義に就て. *京都医誌* 1940; 37: 1497-1549.
  - 19) Bienenstock J, Johnston N, Perey DY: Bronchial lymphoid tissue. I. Morphologic characteristics. *Lab Invest* 1973; 28: 686-692.
  - 20) Bienenstock J, Johnston N, Perey DY: Bronchial lymphoid tissue. II. Functional characteristics. *Lab Invest* 1973; 28: 693-698.
  - 21) Bienenstock J, Rudzik O, Clancy RL, et al: Bronchial lymphoid tissue. *Adv Exp Med Biol* 1974; 45: 47-56.
  - 22) Breel M, Van Der Ende, Smina T, et al: Subpopulation of lymphoid and nonlymphoid cells in bronchus-associated lymphoid tissue of the mouse. *Immunol* 1988; 63: 657-662.
  - 23) Bienenstock J, Johnston N: A morphologic study of rabbit bronchial lymphoid aggregates and lymphoepithelium. *Lab Invest* 1976; 35: 343-348.
  - 24) Plesch BE: Histology and immunohistochemistry of bronchus associated lymphoid tissue(BALT) in the rat. *Adv Exp Med Biol* 1982; 149: 491-497.
  - 25) Matsuura Y, Matsuoka T, Fuse Y: Ultrastructural and immunohistochemical studies on the ontogenic development of bronchus-associated lymphoid tissue(BALT) in the rat: special reference to follicular dendritic cells. *Eur Respir J* 1992; 5: 824-828.
  - 26) van der Brugge-Gamelkoorn GJ, Kraal G: The specificity of the high endothelial venule in bronchus-associated lymphoid tissue(BALT). *J Immunol* 1985; 134: 3746-3750.
  - 27) Pabst R, Gehrke I: Is the bronchus-associated lymphoid tissue(BALT) an integral structure of the lung in normal mammals, including humans? *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3: 131-135.
  - 28) Emery JL, Dinsdale F: The postnatal development of lymphoreticular aggregates and lymphnodes in infant's lung. *J Clin Pathol* 1973; 26: 539-545.
  - 29) Tschernig T, Kleemann WJ, Pabst R: Bronchus-associated lymphoid tissue(BALT) in the lungs of children who had died from sudden infant death syndrome and other causes. *Thorax* 1995; 50: 658-660.
  - 30) Pabst R: Is BALT a major component of the human lung immune system? *Immunol Today* 1992; 13: 119-122.
  - 31) van der Brugge-Gamelkoorn G, van de Ende M, et



- al : Uptake of antigens and inert particles by bronchus associated lymphoid tissue( BAL T )epithelium in the rat. *Cell Biol Int Rep* 1985 ; 9 : 524.
- 32 ) Gregson RL, Edmondson NA, Plesch B : Preferential uptake of soluble antigen by respiratory tract epithelium overlying bronchus-associated lymphoid tissue in the rat. *Adv Exp Med Biol* 1982 ; 149 : 499 505.
- 33 ) Berman JS, Beer DJ, Theodore AC, et al : Lymphocyte recruitment to the lung. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 238 57.
- 34 ) van der Brugge-Gamelkoorn GJ, Plesch BE : Histological changes in rat bronchus-associated lymphoid tissue after administration of five different antigens. *Respiration* 1985 ; 48 : 29 36.
- 35 ) Heritage PL, Underdown BJ, Arsenault AL, et al : Comparison of murine nasal-associated lymphoid tissue and Peyer's patches. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 1256 62.
- 36 ) Nosanchu JS, Schnitzer B : Follicular hyperplasia in lymph nodes from patients with rheumatoid arthritis. A clinicopathologic study. *Cancer* 1969 ; 24 : 343 354.
- 37 ) Isaacson PG, Wright DH : Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue : A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983 ; 52 : 1410 1416.
- 38 ) Chida K, Atsuhiko S, Sato J, et al : Lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue resembling middle lobe syndrome. *Respirology* 1999 ; 4 : 189 193.
- 39 ) Fukuyama M, Ibuka T, et al : Epstein-Barr virus in pyothorax-associated pleural lymphoma. *Am J Pathol* 1993 ; 143 : 1044 1049.

### Abstract

## Basic and Clinical Aspects of Bronchus-associated Lymphoid Tissue

Atsuhiko Sato

Kyoto Preventive Medical Center

Human mucosal membrane surfaces have a distinct protective mechanism that is specifically designed to produce secretory IgA. In the airway, bronchus-associated lymphoid tissue ( BAL T ) is known to be an inductive site of secretory IgA. BAL T is a lymphoid aggregate located in the submucosal area of bronchioles, and plays a central role in airway mucosal immunity by inducing the accumulation of secretory IgA-producing cells. Although previously it had been unclear whether BAL T is present in the human lung, we demonstrated the expression of BAL T in patients with diffuse panbronchiolitis, chronic hypersensitivity pneumonitis, and collagen disease-associated lung diseases. BAL T was shown to elevate serum IgA levels and in other ways to have an influence on the symptoms and signs in patients with these pathologic conditions. We also demonstrated that continuous inhaled antigenic stimulation as well as the local production of interleukin 4 and other cytokines promote BAL T development, which, in turn, may give rise to BAL Toma, a type of primary pulmonary mucosa-associated lymphoma.