

探討魚類肝臟防衛細胞「庫弗氏細胞」的 免疫功能與特性

黃世鈴¹、吳育昇²、陳秀男^{2,3}

¹ 行政院農業委員會水產試驗所淡水繁養殖研究中心

² 國立臺灣大學漁業科學研究所

³ 國立臺灣大學漁業推廣委員會

追求經濟效益和高品質水產蛋白質的需求下，養殖型態和養殖技術不斷改良，使用精緻化的人工配合飼料，種魚和魚苗國際化的交流和採購，土地的過度利用和池塘老化，病害原從不同地區或不同國家持續引入，逐漸在本地馴化並造成水產生物傳染病，在採用高密度或超高密度的養殖型態下，病害原在池塘中增殖和大量堆積；導致，近年來養殖魚類疾病叢生，養殖產量也無法提升。為了提高養殖產量和減少疾病的損耗，必須增強魚類對抗疾病的能力，各國學者們努力研究魚類的防禦系統，開發各種增強魚類免疫的方法、材料、和途徑等，期能從各種途徑以有效的方法或技術來增強魚類本身的免疫能力，除了帶來對抗疾病的利器外，可以減少使用化學藥物並避免藥物毒害，和養殖上不用化學藥物的契機。

近年來，魚類養殖面臨了產量無法有效提昇的困境，在各界長期的研究和觀察中發現，我們深切瞭解疾病的爆發對於魚類養殖有著重大的關係；從而，學者們深入研究探討魚類的防禦系統，期能提升養殖魚類的防禦系統和其抵抗外來病菌的能力。

魚類防禦系統中，如巨噬細胞等細胞性免疫扮演非常重要的防禦角色，細胞性免疫為水產動物對抗外來病原的主要因子或元素，且巨噬細胞是抗原呈現細胞（Antigen presenting cell）之一種，能將抗原片段表現在細胞表面，能進一步誘導下游細胞，引發一連串的免疫反應。

魚類或水產生物的細胞性免疫（如巨噬細胞）在防禦機制中扮演非常重要的角色，巨噬細胞的重要功能包括吞噬作用（Phagocytosis）、抗原呈現功能（Antigen-presenting）；吞噬細胞對於微生物等侵入性異物的毒殺作用可分為氧化型（oxygen dependent）、和非氧化型（oxygen independent）兩型。氧化型殺菌能力，會產生活性氧化物質（reactive oxygen species, ROS）及活性氮物質（reactive nitrogen species, RNS），活性氧化物質係為吞噬細胞在進行吞噬作用過程中，吞噬細胞會產生呼吸爆（respiratory burst）反應，經由 NADPH oxidase 將氧和 NADPH 轉化成具有殺菌功能的活性物質，包括超氧陰離子、過氧化氫等物質。相關文獻報告指出巨噬細胞除了存在於血液中，各組織間也有許多常駐型的巨噬細胞；肝臟中也發現有巨噬細胞的存在，肝臟的巨噬細胞為庫弗氏細胞（kuppfer cell），肝臟中的庫弗氏細胞為各組織間巨噬細胞最多數量者，約佔總組織間巨噬細胞的 80~90%。庫弗氏細胞呈不規則狀，具有橢圓型的胞核，胞質內含吞噬體、溶菌體、粒線體等；庫弗氏細胞主要位在肝竇中（hepatic sinusoid）中（圖 1-3）。庫弗氏細胞的功能：具有清除由腸道吸收經由肝門脈到肝臟的外來病原菌、內毒素、外毒素、死亡的細胞碎屑及病原菌所衍生出的有害物質。庫弗氏細胞透過吞噬作用移除來自於血液到肝臟中的異物，目前已知庫弗氏細胞的表面抗原可以與這些有害物質或碎屑進行辨識，引發細胞活化吞噬能力，另一方面也會誘導庫弗氏細胞生成細胞激素，如 Tumor necrosis factor、Interleukines；此外庫弗氏細胞產生的活性氧物質（Reactive oxygen species, 簡稱 ROS），用以降低外來有毒物質的毒性。

庫弗氏細胞受到外來物質或是其他刺激後會誘導出許多種類的細胞激素，細胞激素會影響下游的標的細胞，引發種種的生理及免疫反應，已知啟發身體的免疫反應的細胞激素包括，TNF- α 、IL-1、IL-6、IFN- γ 等。此外，庫弗氏細胞也會吞噬體內老化的紅血球，經過肝臟內的一連串的細胞反應，可以將破裂紅血球釋出的血紅素代謝掉。

哺乳類生物體內不同組織間的巨噬細胞有著高特異性的型態與生理特性，目前已有多種不同的組織間巨噬細胞的表面標誌可用以區分組織間巨噬細胞與其他細胞，以下列出庫弗氏細胞已知的表面抗原：(1)CD68：廣泛表現於巨噬細胞上，屬於溶酶體膜蛋白家族（lysosomal-associated membrane protein family，簡稱 LAMP family），包含：肝臟庫弗氏細胞、肺泡巨噬細胞、扁桃腺巨噬細胞、及脾臟紅髓巨噬細胞等，分子量大小約為 110 kDa 的第一型穿膜蛋白。(2)Macrosialin：與 CD68 為同源基因，均屬於溶酶體膜蛋白家族，表現於組織間巨噬細胞與少部分的樹狀細胞。(3)清道夫受器（scavenger receptor）：為一種穿膜糖蛋白，其細胞膜外的部分具有多半胱胺酸區域，膠原纖維區域；其主要表現於脾臟、淋巴結、腹膜、胸腺髓質以及肝臟等組織間巨噬細胞。

參考文獻

- 蔡宜臻 (2004) 小鼠庫氏細胞的來源。國立陽明大學微生物及免疫學研究所論文
- Concetta, C., Marina, S., Nicola, L., Filippo, M. and Giovanni, S. (2000) Characterisation of Kupffer cells in some Amphibia. *J. Anat*, 196: p. 249-261.
- Bouwens, L., M. Baekeland, R. De Zanger, and E. Wisse, (1986) Quantitation, tissue distribution and proliferation kinetics of Kupffer cells in normal rat liver. *Hepatology*, 6(4): p. 718-22.
- Fox, E.S., P. Thomas, and S.A. Broitman, (1987) Comparative studies of endotoxin uptake by isolated rat Kupffer and peritoneal cells. *Infect Immun*, 55(12): p. 2962-6. 15.
- Decker, K. (1990) Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur J Biochem*, 192(2): p. 245-61.
- Holness, C.L. and D.L. Simmons, (1993) Molecular cloning of CD68, a human macrophage marker related to lysosomal glycoproteins. *Blood*, 81(6): p. 1607-13.
- Hughes, D.A., I.P. Fraser, and S. Gordon, (1995) Murine macrophage scavenger receptor: in vivo expression and function as receptor for macrophage adhesion in lymphoid and non-lymphoid organs. *Eur J Immunol*
- Itoh, Y., T. Okanoue, M. Morimoto, Y. Nagao, T. Mori, N. Hori, K. Kagawa, and K. Kashima, (1992) Functional heterogeneity of rat liver macrophages: interleukin-1 secretion and Ia antigen expression in contrast with phagocytic activity. *Liver*, 12(1): p. 26-33.
- McKnight, A. J. and S. Gordon, (1998) Membrane molecules as differentiation antigens of murine macrophages. *Adv Immunol*, 68: p. 271-314.

- Rabinowitz, S.S. and S. Gordon, (1991) Macrosialin, a macrophage-restricted membrane sialoprotein differentially glycosylated in response to inflammatory stimuli. *J Exp Med*, 174(4): p. 827-36.
- Taylor, P.R., L. Martinez-Pomares, M. Stacey, H.H. Lin, G.D. Brown, and S. Gordon, (2005) Macrophage receptors and immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 23: p. 901-44.
- Willekens, F.L., J.M. Werre, J.K. Kruijt, B. Roerdinkholder-Stoelwinder, Y.A. Groenen-Dopp, A.G. van den Bos, G.J. Bosman, and T.J. van Berkel, (2005) Liver Kupffer cells rapidly remove red blood cell-derived vesicles from the circulation by scavenger receptors. *Blood*, 105(5): p. 2141-5.

附錄(圖)

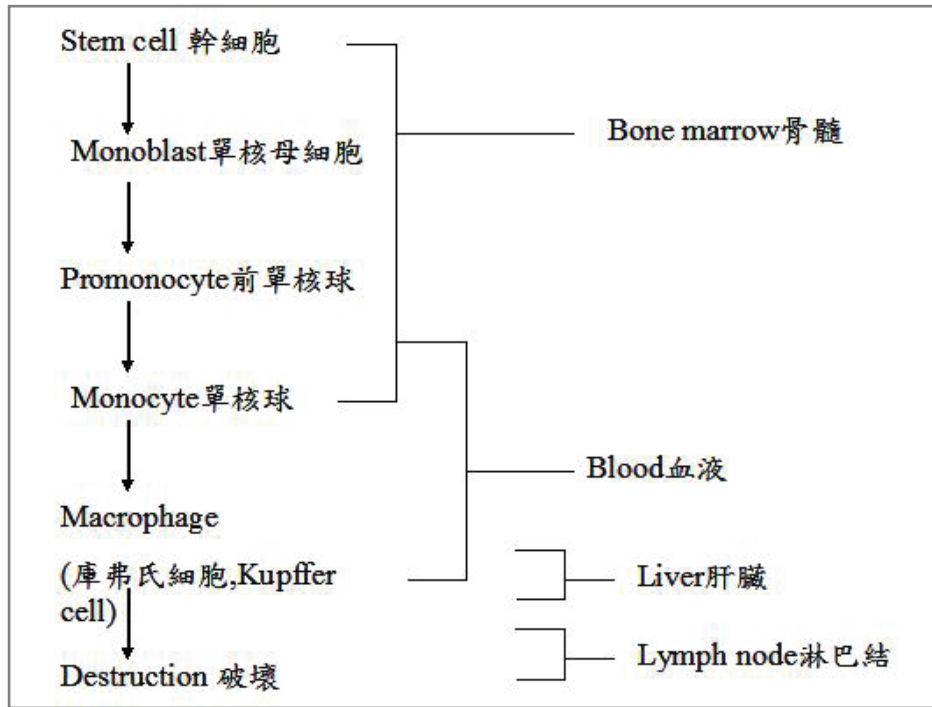


圖 1. 巨噬細胞（包括庫弗氏細胞 Kupffer cell）由骨髓幹細胞的分化圖

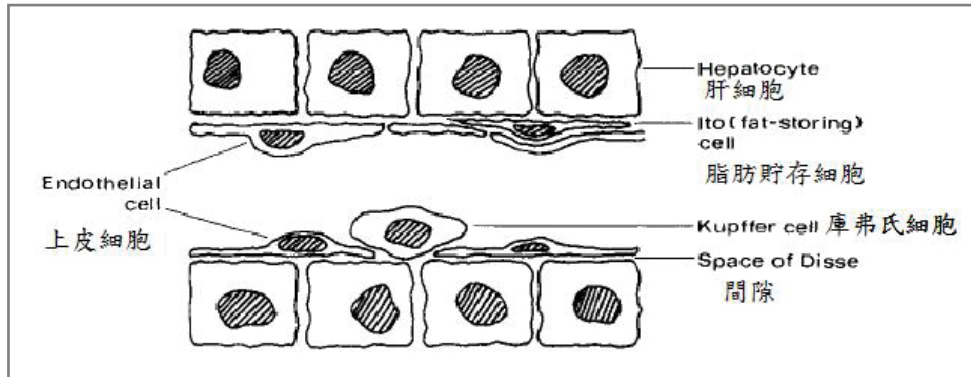


圖 2. 肝竇中主要細胞（肝細胞、庫弗氏細胞、上皮細胞等）的相關分布位置 (Fox, et al., 1987)

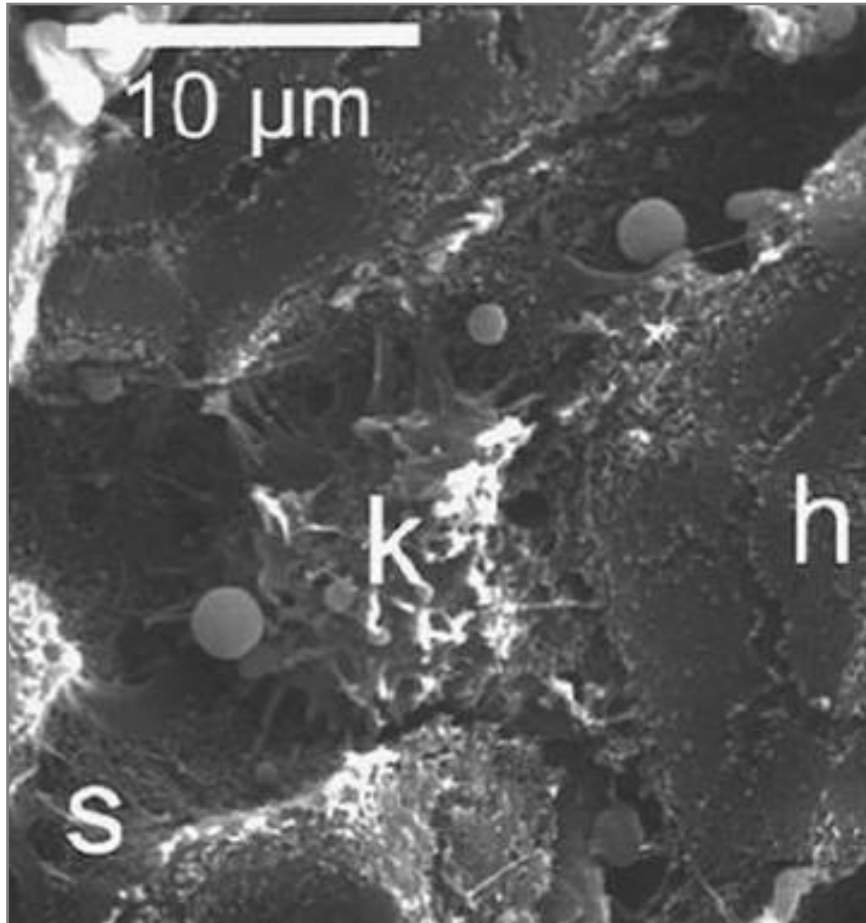


圖 3. 電子顯微鏡觀察，肝臟中庫弗氏細胞分布位置圖，
k: Kupffer cell; h: Hepatocyte; s: sinusoid (Liver International 2006)