

## 第 I 部 ● 免疫学の基本的な知識

本来、生物あるいは生命には精神的かつ細胞生物学的に「生の本能」が与えられ、この本能はさらに個体保存本能と種族保存本能に概念的に分けられる。精神的には、著名な Sigmund Freud（独国，1856-1939）は前者を自我本能，後者を性本能と呼び、精神分析に二元論を展開している。生物学的には、個体保存本能の一部は免疫が担い、種族保存本能は不幸にもがんの増殖に関連し細胞の不死化を誘導している。

俗に言う「免疫」とは、広義には自我本能を支える緻密な仕組みであり、狭義には語源に由来する疫病から免れる仕組みと理解される。したがって「免疫」なる命名は過去概念で、その緻密な個体保存機構は医学の進歩と共に、その役割が疫病に限らず大きく広がっている。しかし、本質的には自我ないし自己と非自己との相対比較による自己認識には変わりなく、常に**恒常性（homeostasis**；homos は同一，stasis は状態）の維持を唯一の目的に作動している。これらのことは社会秩序の維持にも共通するもので、秩序を乱す外敵や内なる反乱者は排除されるのが常である **図 1-1**。

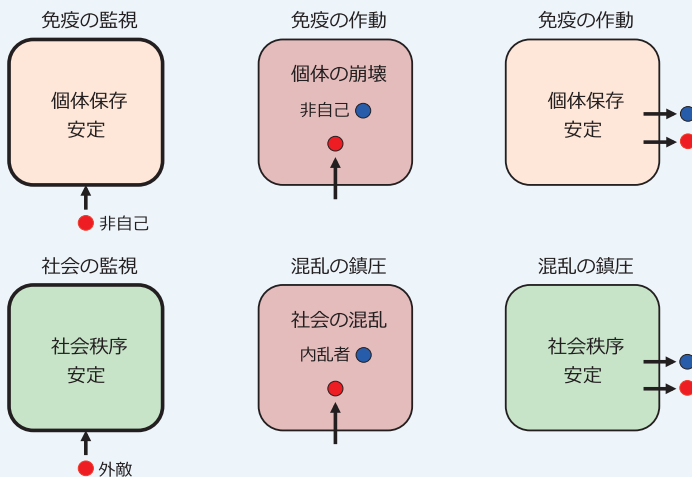


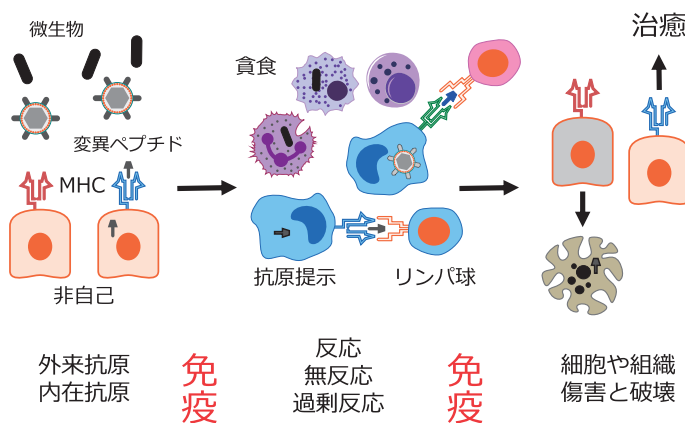
図 1-1 生物の個体保存における免疫系の役割

# 免疫と免疫反応

免疫(immunity)は、その字が意味するようにヒトが疫病から免れることを言い、免疫系(immune system)は免疫に関わる組織、細胞、分子の集合体をさしている。免疫には、免疫細胞と抗体を介した応答があり、それぞれ細胞性免疫(cellular immunity)と液性免疫(humoral immunity)と称している。現在では疫病すなわち感染症以外に、アレルギー、がん、自己免疫疾患を含めた多くの疾患で免疫系が関与していることがわかっているが、近年、骨免疫など新しい分野も開拓されている。

本来「免疫」は、紀元前にラテン語の課税や課役“munitas”から免除“im-”されることを意味していた。18世紀末になり欧州から始まった種痘の成功を皮切りに、19世紀に「一度罹ったら、二度は罹らない」二度なしの一般法則がLouis Pasteurによって医学的に確立され、現代医学のimmunityへとつながった。日本では1887年に、矢部辰三郎によって初めて「免疫性」という用語が使われ、1890年から「免疫」が使われるようになった。この「二度なしの法則」は、現代の免疫学では免疫記憶(immunological memory)として確立されている。この記憶応答(memory response)を担うのが、Tリンパ球およびBリンパ球から分化した記憶細胞(memory cell)である。

免疫では、免疫細胞の受容体に結合し免疫反応を惹起する自己ないし非自己を抗原(antigen)と称し、自己を自己抗原(self antigen)と呼んでいる。免疫の基本原則は「自己と非自己の識別」、「非自己への特異的応答」、その結果として「非自己の排除と記憶」の順で免疫反応は進む(図1-2 表1-1)。したがって免疫反応(immune reaction)には、第1に自己である目印、第2に自己を認識し記憶する必要がある。免疫系は数億年の時を重ね築かれた、極めて巧妙で緻密な要塞であり、常に外来あるいは内在する敵(非自己)を排除して、細胞の共同体である生体の秩序と恒常性(homeostasis)を維持している。



病原 → 疾患感受性 → 病気 (図1-2 免疫反応)

表 1-1 免疫の基本原則

- 抗原(非自己)の識別
- 抗原に特異的な反応
- 抗原の排除と記憶

「自己と非自己」はどのように定義されるのか？ まず自己であるという共通の目印が必要である。自己は相対比較の上に成り立ち、比較の対象は病原微生物、動物種、人種、家系、個人間によって異なり、例えばウシの臓器や細胞はヒトによって非自己と認識され免疫系によって排除または拒絶される。ヒトを中心に考えると、ヒトは両親から引き継いだ遺伝子を持ち、1つの受精卵が分化と増殖を繰り返し約60兆個の細胞からなる人体を形成する。その約20兆個は血球成分とされ、免疫系の主役であるリンパ球系細胞はその約2兆個を占める。分化とは骨、筋肉、神経、心臓、肝臓など特定の機能をもった細胞集団であるが、同一細胞から派生しているため全ての細胞の構成分子に自己を示す共通したタンパク質が存在する。ヒトでの自己とは、第6染色体短腕にある**主要組織適合遺伝子複合体(MHC, major histocompatibility complex)**によって決定されるタンパク質群である。ヒトMHC分子は特異抗体で同定される白血球抗原として発見されたので、**ヒト白血球抗原複合体(HLA, human leukocyte antigen complex)**と呼ばれ、マウスではH-2分子、ラットではRt-1分子に相当する(☞ p.27 参照)。MHC分子にはクラスIとクラスIIがあり、各々に多数の**アロタイプ(allotype)**があり多型に富み(polymorphic)、とくに**MHCクラスI分子**は赤血球、神経系、精巣など一部の例外を除いて、全ての細胞に共通して発現し自己の目印となっている。一方、**MHCクラスII分子**は主に抗原提示細胞に特異的に発現している。すなわち細胞上ではMHC分子は自己である目印でもあり、さらに個人間を識別する目印でもある。免疫細胞が自己と認識するのは、MHC分子だけではなく、自分の体を構成するタンパク質やペプチドである。したがって、免疫細胞は自己と異なったMHC分子、変異したタンパク質や変異ペプチドは非自己として排除する **図 1-2**。

「非自己への特異的反応」を惹起するためには、まず自己と非自己の両方を対比して認識し記憶する必要がある。生涯にわたってヒトが自己と認識するには、免疫系は自己の目印であるMHC分子と正常細胞の構成分子を記憶しておくことが必須となる。そのため免疫反応の主役であるリンパ球は、分化の早い段階で自らのMHC分子を認識した集団だけが生存し(**正の選択, positive selection**) **図 1-3**、免疫系を生涯維持し続けている。一方、自己抗原に対して強く反応する有害なリンパ球は、分化の過程で選択除去されるか(**負の選択, negative selection**) **図 1-3**、または末梢で除去される機構が構築されており(末梢性寛容)、自己の認識と記憶によって定常状態(非炎症時)では、免疫系は自己に対して免疫反応を起こすことはない(**自己寛容, self-tolerance**)。しかし一旦、非自己を認識したリンパ球は活性化と共に増殖と分化を経て、非自己の排除に向かう大きな集団と非自己を記憶する小さな集団へ分化する。前者は**エフェクター機構(effector mechanism)**、後者は**記憶応答**

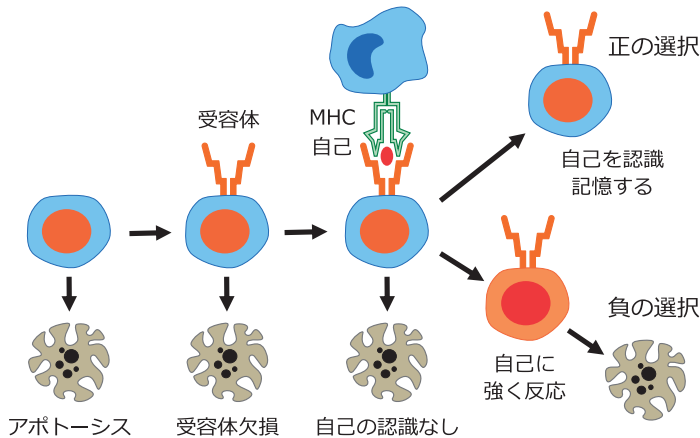


図 1-3 リンパ球の成熟

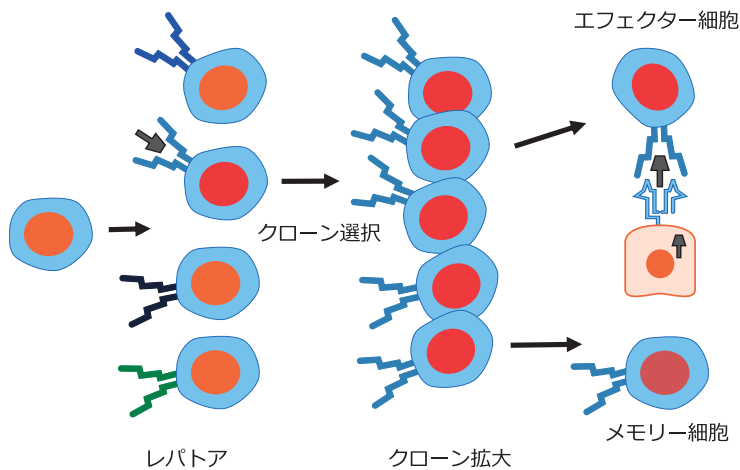


図 1-4 リンパ球の反応

(memory response) と呼ばれて、将来、リンパ球が同じ非自己に遭遇すると迅速に再活性化化する **図 1-4**。

免疫反応を起こす抗原は無数にあり、その一つひとつに対応するリンパ球が存在し、全リンパ球が認識できる抗原数は約  $10^9$  とも言われている(リンパ球レパトア, lymphocyte repertoire)。また、1つの抗原に応答するリンパ球は  $10^5 \sim 10^6$  個に1個が選択され(clonal selection)、抗原特異的に分裂して数千個にまで増殖する(clonal expansion) **図 1-4**。

「非自己の排除」は、非自己の種類によって免疫系による排除機構が異なっている **図 1-2**。感染症では、細胞外の病原微生物であれば貪食細胞(phagocyte)に取り込み消化し、細胞内感染では感染細胞が排除される。体内では、正常から変異したタンパク質をもつ細胞は非自己として認識され排除される。例えば、遺伝子変異によって変異したタンパク質や変異ペプチドは非自己として認識され、がん細胞は免疫系によって排除される。このように免疫系は、恒常的に自己と非自己を認識し免疫監視を維持している。

## 免疫系を担う細胞と組織

免疫系を担う全ての細胞は、骨髄の**多能性造血幹細胞(HSC, hematopoietic stem cell)**に由来し、これを源としてそれぞれの機能を有する細胞へ分化したものである(図 1-5)。造血幹細胞は、最初にリンパ系共通前駆細胞と骨髄系前駆細胞に分化し、さらに免疫系に関して前者はリンパ球へ、後者は単球、好中球、好酸球、好塩基球、肥満細胞へとそれぞれ分化して末梢血に流れ循環する。臨床的な末梢血分類では白血球、赤血球、血小板の3種類に大別し、白血球のうち細胞内に殺菌や炎症を惹起する顆粒をもつものを**顆粒球(granulocyte)**と称し、その染色性から好中球、好酸球、好塩基球に分けられている。また白血球は、分化に伴って細胞表面に発現する特徴的なタンパク分子によって分類されている(CD分類, cluster of differentiation)。

多くのリンパ球が存在している組織を**リンパ組織(lymphoid tissue)**と呼び、リンパ組織はリンパ球の産生と成熟を担う骨髄と胸腺を**一次リンパ組織/中枢リンパ組織(central lymphoid tissue)**、リンパ球が活性化して免疫反応を担うリンパ節、脾臓、アデノイド、扁桃、小

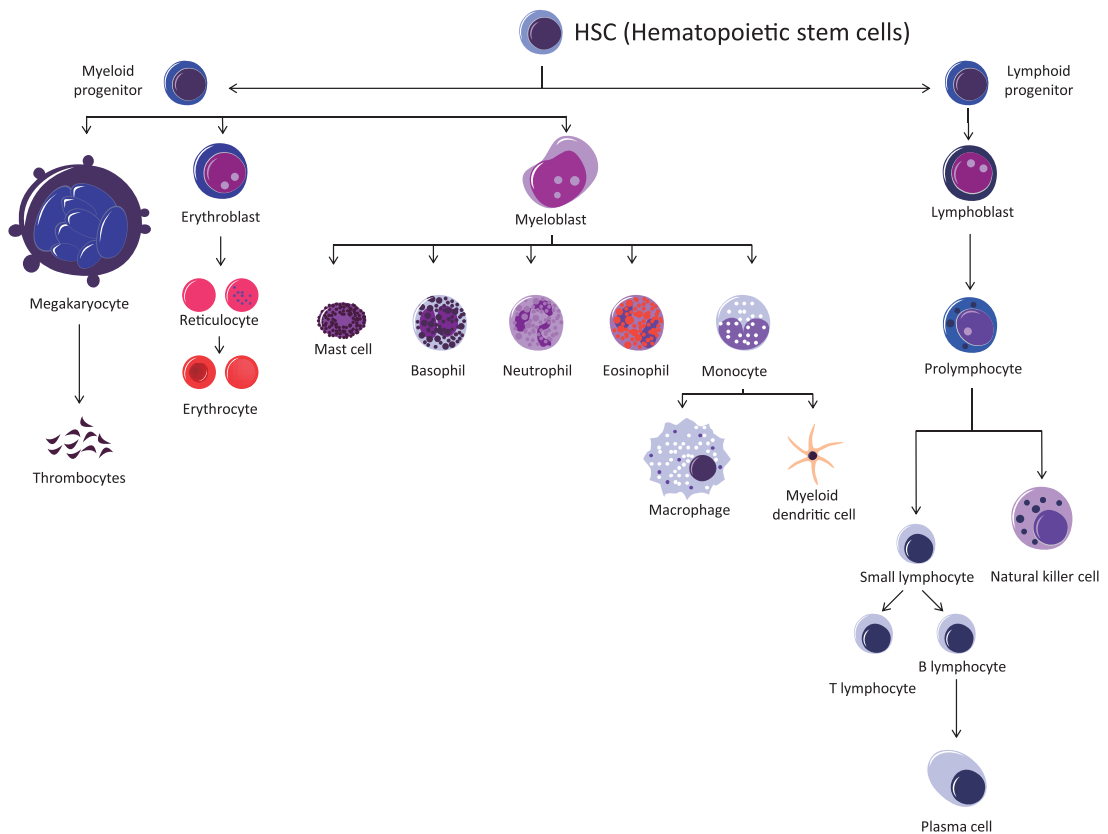


図 1-5 血球の分化