

1 / 生殖免疫学を理解するために

1 / 免疫学の必須基礎知識

A はじめに

我々の体は、病原体の侵入に対して抵抗性を示し、感染に罹るのを防ぐ機能である生体防御（免疫応答）を備えている。この病原体に対する免疫応答には、侵入後数時間と応答時間の早い、生まれつき生体に備わった自然免疫と、生体反応によって数日かけて誘導される獲得免疫がある。前者の自然免疫では、上皮細胞などの物理的バリアや上皮細胞から分泌される抗菌ペプチドに加え、マクロファージやNK細胞などの免疫担当細胞の作用によって病原体は排除される。ここ20年間に、大阪大学審良静男博士の研究によって、自然免疫のメカニズムと重要性が明らかになった。マクロファージは自然免疫センサーの膜タンパクであるToll様受容体（Toll-like receptor: TLR）を発現し、これを介して病原体が発現する分子構造（病原体関連分子パターン; pathogen associated molecular patterns: PAMPs）を認識して速やかに反応する。さらに最近では、3つのグループに分類される自然リンパ球（innate lymphoid cell）が登場し、自然免疫に重要な役割を演じていることが明らかになりつつある。一方、獲得免疫では、病原体の情報が樹状細胞の主要組織適合遺伝子複合体（major histocompatibility complex: MHC）クラスを介してT細胞に伝達され、T細胞はさまざまなT細胞サブセット（Th1細胞、Th2細胞、Th17細胞、制御性T細胞、細胞傷害性T細胞など）に分化する。そして、これらT細胞サブセットから産生されるさまざまなサイトカインの作用によって、細胞性免疫（T細胞免疫）や液性免疫（B細胞免疫）は調節される。このとき、T細胞サブ

セットと抗体を産生する B 細胞は侵入した抗原（病原体やアレルゲン）に対してきわめて高等な司令塔として働く。ここで重要な点は、生体は非自己（排除すべき相手）と認識された抗原（病原体、組織、がん細胞など）に対して特異的な抗体や T 細胞サブセットを誘導して、これを排除する。しかし、自己（保存すべき自分自身の組織）として認識される自分の体の組織や器官に対しては、決して免疫応答を起こさないように調節されている。これが自己免疫寛容である。しかし何らかの原因で、自己免疫寛容が破綻すると、抗体や T 細胞は誤って自分の体の組織や器官を外敵（非自己）として認識し、攻撃する。その結果発症するさまざまな疾患の総称が、自己免疫疾患である。自己抗原に対して抗体（自己抗体）や T 細胞（自己反応性 T 細胞）が必要以上に反応した結果生じる過敏反応であることから、自己免疫疾患は広義のアレルギー反応に分類される（II, III, IV型アレルギー反応）。一方、アレルゲン（花粉、ハウスダスト、食物など）に対する特異的な IgE 抗体が関与する過敏反応が狭義のアレルギー反応、すなわち、I 型アレルギー反応あるいはアナフィラキシー反応である。

免疫応答を説明すると上記のようになる。しかし、免疫学の進歩は著しい。医学部学生に対する講義内容も毎年更新している状況である。ましてや、卒業後何年か経過された臨床医または医療現場の皆様にとっては、前記の文章中に初めて聞く用語が多々あるのではないかと推察する。本項では、個々の詳細な内容は成書にお譲りし、日々の臨床にも役立つような最新の「免疫学の必須基礎知識」を説明したい。

B リンパ器官・リンパ組織

免疫担当細胞（リンパ球 [T 細胞, B 細胞, NK 細胞], マクロファージ, 樹状細胞など）が 1 つの組織を形成したものを、リンパ器官あるいはリンパ組織という。一次リンパ組織（リンパ球の発生や分化に関与する組織）と、二次リンパ組織（一次リンパ組織から供給されたリンパ球が集合した組織）に二分され、これらの器官・組織で成熟した免疫担当細胞は循環系（血行性, リンパ行性）を介して全身に移動する。

一次リンパ組織として、B 細胞が増殖・分化する骨髄と、骨髄から移行した未熟なリンパ球が T 細胞に増殖・分化する胸腺がある。一方、

二次リンパ組織として、リンパ節、脾臓と粘膜関連リンパ組織の3つに分類される。リンパ節はB細胞が抗原刺激とT細胞からの補助刺激を受けて、抗体産生細胞に分化する場である。脾臓は静脈血に対するフィルター作用を行うリンパ臓器であり、その構造と機能はリンパ節のそれと類似している。ただし、脾臓は全身的な防御に働くのに対し、リンパ節は局所の防御に働く。3つ目の粘膜関連リンパ組織（mucosa associated lymphoid tissue: MALT）は粘膜（気道、消化管、生殖器など）に付属するリンパ臓器である。皮膚が外部環境の侵入を防ぐ隔壁であるのに比べて、粘膜は病原体の曝露を受けやすい。そのため、粘膜は特有の免疫組織であるMALTを備えている。MALTはさらに、付属する臓器に応じて鼻咽頭（nasopharynx associated lymphoid tissue: NALT）、気管支（bronchus associated lymphoid tissue: BALT）、腸管（gut associated lymphoid tissue: GALT）と生殖器（reproductive tissue associated lymphoid tissue: RALT）などの特有のリンパ組織を形成する。腸管関連リンパ組織（GALT）は、後述の粘膜免疫の項で説明する。

C 免疫関連細胞

免疫関連細胞として、単球・マクロファージ、樹状細胞、顆粒球とリンパ球があり、ほとんどは血液系の細胞で、骨髄で分化する。骨髄内では、造血幹細胞は、まず、骨髄系前駆細胞とリンパ系前駆細胞に分化する。骨髄系前駆細胞は、単球・マクロファージ、樹状細胞と顆粒球（好中球、好酸球、好塩基球、マスト細胞）に分化する。一方、リンパ系前駆細胞は、B細胞、T細胞とNK細胞に分化する。なお、血液検査項目にある白血球とは、単球、好中球、好酸球、好塩基球とリンパ球の5種類である。マスト細胞は、粘膜や結合組織内に存在し、末梢血には認められない。

マクロファージは、白血球の約5%を占める単球が組織内に侵入した細胞で、分布する臓器によって異なるよび名がある（肝臓：クッパー細胞、肺：肺泡マクロファージ、中枢神経：グリア細胞、骨：破骨細胞など）。また、マクロファージはその機能から2つのサブセット（M1とM2）に分類される。M1マクロファージは、リポポリサッカライド（LPS）などの刺激により誘導され、さまざまな炎症性サイトカイン

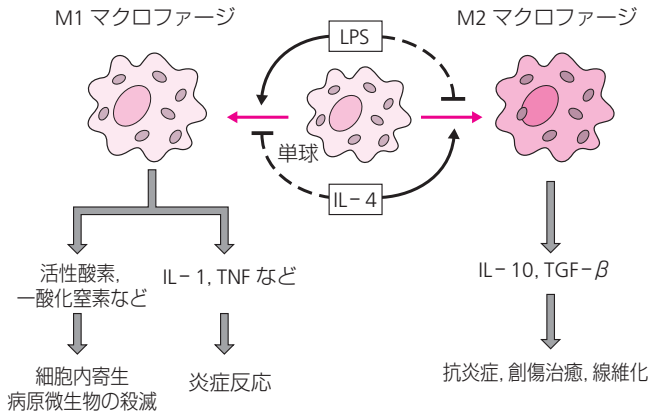


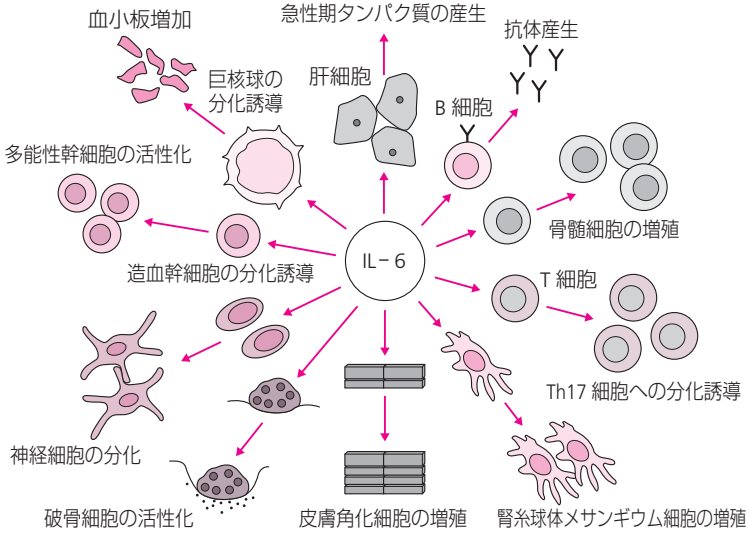
図1 マクロファージのサブセットと役割

(IL-1, TNF) や免疫賦活因子 (活性酸素など) を産生し, 細胞内寄生病原微生物の殺滅や組織傷害を誘発する。一方, M2 マクロファージは IL-4 などによって誘導され, 炎症の終息に働く抗炎症性サイトカイン (IL-10 など) や, 創傷治癒に働く血管内皮細胞・線維芽細胞増殖因子を産生する (図1)。

D サイトカイン

サイトカイン (cytokine) は, 細胞が作る (cyto-) 生理活性物質 (-kin) という意味で, 標的細胞に発現する特異的受容体に結合して, きわめて微量で ($10^{-10} \sim 10^{-12} \text{M}$) 生理機能を発揮する糖タンパク質である。サイトカインにはインターロイキン (interleukin) とよばれる細胞外情報伝達分子も含まれる。インターロイキンとは, 白血球 (leukocytes) の間 (inter) で作動する因子 (kin) という意味である。必ずしも白血球と白血球の間をとりもつ因子でなくても, 新しいサイトカインが発見されると, 発見された順に名前が付けられる。現在 interleukin 38 (IL-38) まで報告されている。各サイトカインに関する詳細な機能は成書に譲り, ここではサイトカインの特徴と分類について説明する。

a 機能の多様性の例



b 機能の重複性の例

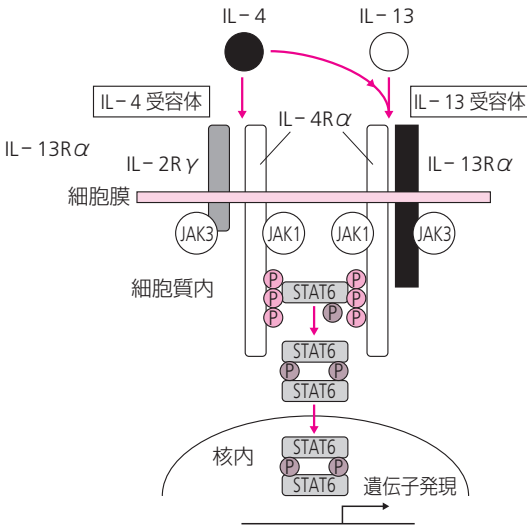


図2 サイトカインの二大特徴