

1. 免疫とは—免疫系概説—

1. 免疫系の生体における役割

われわれを取り巻く環境には無数に近い微生物が存在し、そのあるものは生体の中に侵入し、生体内で増殖する。それは生体に重大な危害を及ぼすことになる。異物も粘膜を通して、あるいは刺傷によって生体内に入ってくることがあるが、それは毒性を有して生体を損なう場合がある。そうでなくとも、生体内での異物の存在は生体の営みにとってさまざまな支障を与えることになる。

われわれのからだの中では、細胞分裂によってそれぞれの組織で新しい細胞が作られ、組織の活力が保たれている。あるいは損傷を受けた組織が修復されている。その間、でき損なった細胞が発生することがある。そのような細胞(変異細胞)の存在自体不都合であるし、癌細胞となったものは生命を脅かすものにもなる。新陳代謝により老廃化した細胞や組織、傷害をうけた組織がいつまでも残存していれば、じゃまであり、支障となる。損傷組織から遊出した有害物質も処理の必要がある。

輸血をすとか臓器移植をすとかでない限り、他人の細胞や組織が生体内に紛れ込んでくるといようなことはおきないが、系統発生的にさかのぼって、多細胞動物として確立されつつある段階の動物では、他の個体の細胞が紛れ込んでくることがありえたと思われる。それは個体の成立にとって不都合である。

免疫系の生体における役割分担は、そのような生体にとって危害となる、あるいは不都合である異質なものを排除して生体の正常な営みを守ることである。したがって、免疫現象は微生物の感染防御・異物の無害化と除去・他の個体の細胞の拒絶・変異細胞、老廃組織の除去などにかかわっているといえる。また、組織修復のための反応もおこす。

この機能を営むためには、排除すべき異質な相手と、自分の生体を構成している保全すべき組織とを正確に区別するという過程と、区別した相手を処理し排除するという過程とが必要である。前者を**免疫応答の求心経路**、後者を**免疫応答の遠心経路**という。免疫学では、排除すべき相手を**非自己 not self**、保全すべき自分自身の組織を**自己 self**と呼ぶ。

2. どうやって“非自己”を識別するか

“自己”と“非自己”を区別するには、何か目印が必要である。“非自己”には“自己”にない何かがあるから“非自己”だとわかる。免疫系には後述するように**自然免疫**と**獲得免疫**とがあるが、まず

厳密に自己と非自己の区別を行う獲得免疫について述べることにする。獲得免疫系にとって非自己を自己と区別する目印となる物質のことを**抗原 antigen**という。免疫系はそのような抗原の出現に対してそれを排除するような行動を開始するのである。その仕事をする免疫系の中心となっている細胞が**リンパ球**である。リンパ球がなぜ相手が“非自己”だとわかるのかというと、それは細胞表面に“非自己”の抗原とぴったり噛み合う鍵と鍵穴の関係のような構造を持っているからである。これを**抗原レセプター**(抗原受容体)という。リンパ球の表面には“非自己”の抗原に対するレセプターが存在するから、“非自己”に行き会くとそれに結合し、そのことがきっかけとなって、それを排除するための行動を開始することになる。“自己”の物質に行き当たっても、それに対するレセプターを持つリンパ球は存在しないようになっている(後述)ので何事もおきない(図 1-1)。

ところで、単純に“非自己”といっても無数に近い種類のものがあるはずである。他人の細胞も細菌もウイルスもある。それぞれ異った抗原を持っていて、それが目印になっているはずである。そうすると、リンパ球はそれらの抗原それぞれに対するレセプターを持っていないといけないことになる。しかしながら、1個の細胞が無数に近い別の分子を合成するということはない。1個のリンパ球は1種類のレセプターしか持っていない。そして、それに対応する特定の抗原しか相手にしない。したがって、それぞれ異った抗原レセプターを持つリンパ球が無数に近い種類存在し、ある“非自己”の侵入に際し、その抗原に対応するレセプターを持つリンパ球だけがその“非自己”に対処するということになる。

ところで、他人からみれば“自己”は“非自己”になる。したがって、“自己”の組織には他人にとっ

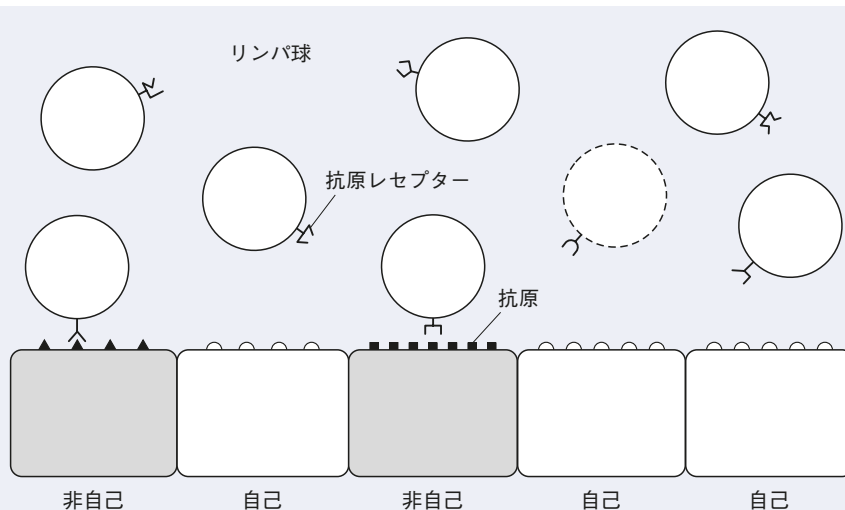


図 1-1 リンパ球による自己と非自己の識別

“非自己”には“自己”にない目印(抗原)がある。それと噛み合う抗原レセプターを持ったリンパ球が存在し、それは“非自己”に反応する。“自己”の抗原に噛み合う抗原レセプターを持つリンパ球は存在しないので、“自己”には反応がおきない。

て抗原となるべき分子が存在するはずである。なぜ自分はこの“自己の抗原”に対して排除のための行動をおこさないのだろうか。それは自己の“抗原”に対応するレセプターを持つリンパ球が存在しないか働かないことによるが、どうしてそうなっているのだろうか。

生体はとりあえず、抗原レセプターを1種類ずつ持つリンパ球をありとあらゆる抗原に対応すべく無数に近い種類用意する。その中で自己の抗原に対応するレセプターを持つリンパ球を消去するか働かないようにするという手段を用いている。特定の抗原に対する反応性が失われる現象を**免疫トレランス**という。なぜ自己の抗原に対応するものだけが消去されるのかというと、次のように考えることができる。“自己の抗原”は“非自己の抗原”に比べて周辺に常に大量に存在するという違いがある。したがって、リンパ球は成熟する以前に未熟な段階で抗原に出会い、そのようなリンパ球は不活化されてしまうという考えである(図1-2)。同じ抗原レセプターを持つリンパ球の仲間(それは1個のリンパ球の細胞分裂によって生じた細胞集団で、もとの細胞の複数のコピーともいえるものである)のことを**クローン**というが、“自己の抗原”に対応するクローンを選択し、禁止するわけである。このような考えを**クローン選択説**という。“自己の抗原”に対応するものは**禁止クローン**となる。自己抗原に対応するリンパ球を働かないようにする機序にはクローンの消去以外のものもあるが、いずれ詳しく述べる(15章参照)。

ある特定の“非自己”が侵入してくると、無数に近い種類のリンパ球クローンの中からその抗原に

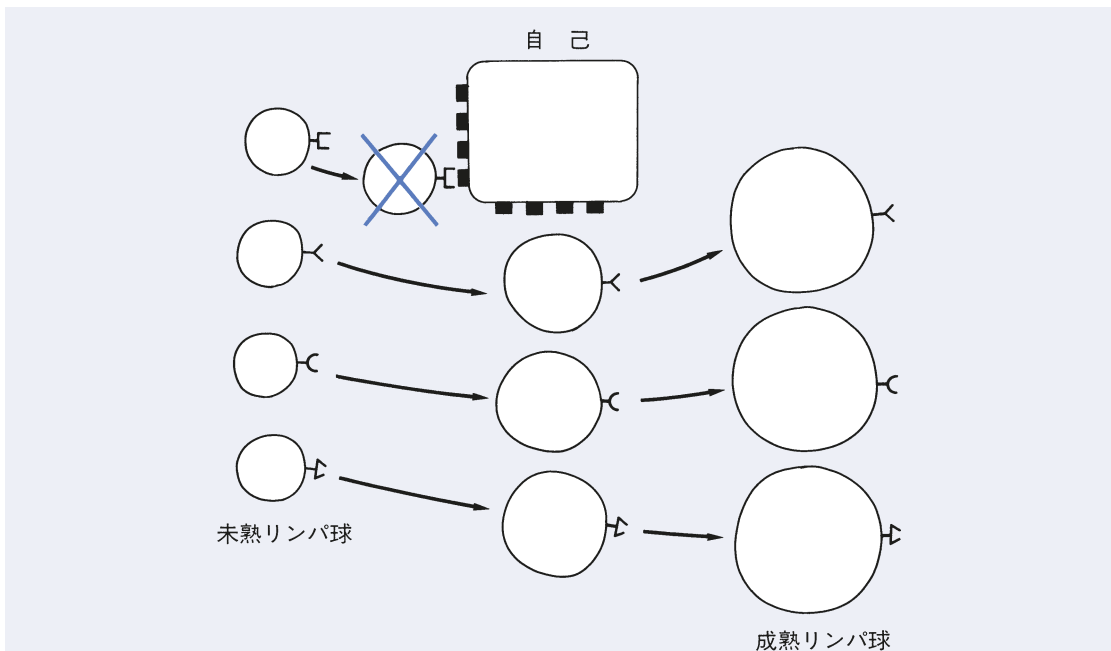
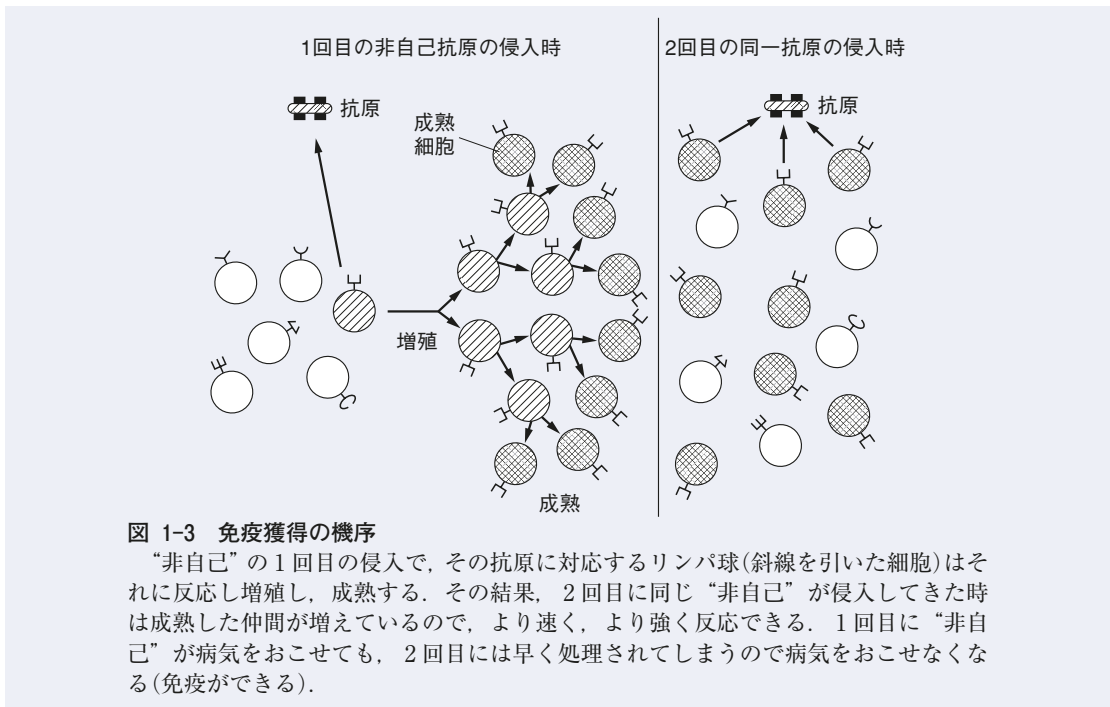


図 1-2 自己反応性リンパ球の消去

“自己”に対応するリンパ球は未熟な段階で相手と行き合ってしまう、そのことによって消滅するか不活性化される。相手と行き合うことなく成熟した“非自己”に対応するリンパ球が残されることになる。



対応するクローンの細胞のみが反応することになるが、その数はごく少数であるから、十分な反応をおこすため、当初少数であったそのクローンのリンパ球は抗原との反応によって細胞分裂を開始し、急速に増殖して集団を拡大し、当の“非自己”に対して強く反応できるようにする(図 1-3)。そのようなリンパ球は、しばらくの間生体内に残っているから、その“非自己”に対応するリンパ球は増えているし、質的にも変化していて、次の侵入に際してはより強く、より速い反応をおこせるのである。これを**免疫学的記憶 immunological memory**と呼んでいる。俗にいう“免疫ができた”とはこのことである。最初の“非自己”の侵入によって、それに強く反応できるような記憶が残され、次の当の“非自己”の侵入にはいち早く対処し、病気をおこさないですむようにしてしまうわけである。予防接種はこの原理を利用している。1回の接種では十分な反応がえられなくとも、一定間隔で同じワクチンを再度接種すると強い反応がえられる。これを**追加免疫 booster**という。この記憶は、1回目に侵入してきた抗原と同一の抗原についてのみ成り立つものであって、他の種類の抗原については1回目としての弱い反応しか生じない。この1対1の対応性はきわめて厳密である。抗原と抗原レセプターとが鍵と鍵穴のようにきわめて厳密な1対1の対応をしていることによる。このような特定のものとしか反応しないという関係を**免疫学的特異性 immunological specificity**と呼んでいる。“自己”に非常に類似している自己の変異細胞のように“非自己”が微妙な抗原の違いしか持たないものでも“自己”と明確に区別するために、そのような特異性を持つことが要求され、鍵で戸を開けるように、一つ一つ確認する反応が必要なのである。

3. 無数に近い種類の抗原レセプターをどうやって用意するのか

抗原レセプターも一つの蛋白分子である。通常、一つの遺伝子によって一つの蛋白(ポリペプチド)が作られる。仮に1億種類の抗原が存在するとすれば、1億種類の抗原レセプターを用意しなければならない。しかし、そのために1億種類の遺伝子が存在するとは考えられない。ヒト遺伝子の数は3万ほどと限られているし、そのうち免疫のために割くことのできる遺伝子も限られている。

この問題を解決するために、**遺伝子の再編成** gene rearrangement という現象が使われている。遺伝子を3つのグループに分け、その中から1つずつ遺伝子を取り出して新しい活性遺伝子を作るという方法である。たとえば、それぞれのグループに100個、10個、5個の遺伝子が存在すると仮定すると、組み合わせの原理によって $100 \times 10 \times 5 = 5,000$ 個の新しい活性遺伝子が作られることになる。115個の遺伝子を使って5,000個の遺伝子ができるのである。抗原レセプターは2本のポリペプチドでできているが、他方は300個と5個の2つのグループの遺伝子を使って $300 \times 5 = 1,500$ の新しい遺伝子を作っているとする、合わせて $115 + 305 = 420$ 個の遺伝子を使って $5 \times 10^3 \times 15 \times 10^2 = 7.5 \times 10^6$ 種の抗原レセプター遺伝子が用意できる計算になる。実際このようにして、またその他の変化も加え1億種類以上の抗原レセプターが用意されているのである。そのほか遺伝子の体細胞突然変異をくりかえすことによっても多様性が用意される(7章, 8章参照)。

4. “非自己”の認識から“非自己”の排除へ

相手が排除すべき“非自己”であるとの見極めがついたら(これを免疫学では**抗原認識**という)、次の段階として、それを除去する機構が働かなくてはならない。相手が他の個体の細胞であったり自己の変異細胞であったりした場合には、その表面の抗原に対するレセプターを持ち、それに反応したリンパ球が、その細胞を破壊するという機序が働く。一方、相手が細菌や異物である場合には、それを細胞内に取り込んで破壊し、消化する**食細胞**が働くのであるが、食細胞の表面には微生物に普遍的な物質などに対するレセプターがあり、食細胞はそれによって相手を捕える(後述)。しかし抗原レセプターほど厳密に相手が“非自己”か“自己”かを区別することができない。そこである種のリンパ球は抗原レセプターを大量に作り、遊離して相手に結合させる。この細胞から遊離した形の抗原レセプターは**抗体**と呼ばれる。抗体はグロブリンに属する蛋白で、免疫の働きをするグロブリンということからそのような蛋白を**免疫グロブリン**という。生体には非自己に対応する抗原レセプターをもつリンパ球しか存在しないから、抗体も非自己に対するものしか作られない。このため、抗体が結合した相手というのは“非自己”に限られるということになる。したがって、抗体が結合したということは、それが“非自己”であることを示す共通した目印が新たについたことになる。食細胞の表面には各抗体分子に共通な部分(Fc部)に対するレセプターがあるので、抗体の結合した相手、すなわち“非自己”に取りつくことができ、その処理に当たることができるのである(図1-4)。すなわち、食細胞自身は抗体が結合したことによって、それが“非自己”であることを知ることができる。

リンパ球が遊離型の抗原レセプターとしての抗体を大量に作って周囲に放出することは、細胞上の抗原レセプターとして相手に結合するよりも効率よく素早く相手に結合できるという利点をもってい