

免疫学はたいへん進歩の早い分野です。例えば、10 年前には抗原提示細胞はマクロファージだと理解していたのですが、いまや主たる役割を担うのは樹状細胞に変わってしまいました。

2004 年に刊行された齋藤紀先『休み時間の免疫学』（講談社）も、2012 年には第 2 版に改稿されました。この二著を比べて、ここ 10 年間にどんな内容で記述の変化があったのかを確認しておこうというのが本論の目的です。

第 2 版で新たに索引に登場した用語は約 83 個、これは全用語 358 個のうちの 25% に相当します。ただ新用語の 60% が細胞内シグナルに関わる用語でした。逆に旧版索引から削除された用語は 4 個でした。

調べていて、生じた疑問は、当初の目的の記述の刷新部分を知ることから逸脱して、いったいなぜ脊椎動物はこのような獲得免疫を進化させたのかということでした。自然免疫のような非特異的な防御のほうがコストもかからないし、万能のように思えるからです。獲得免疫のシステムにしても、細胞性免疫のほうが体液性免疫よりもずっと特異性が低い分だけ、有利に思えます。例えばウイルスに感染した細胞がウイルスの種類に依存しない決まりきったサイトカインを放出する仕組みにすれば、ずっとコストのかからない防御になるように思えるのです。それなのに、いったいなぜ体液性免疫のような面倒なシステムを進化させる必要があったのでしょうか。

自己と非自己を峻別しなければならぬほど自己を脅かす脅威が出現したということでしょうか。

用語や記述が刷新された内容

< ゴシック用語は索引に新たに追加された用語 > < 図は第 2 版より >

(1) 外敵をおおまかに判別する受容体の重要性

皮下組織の監視員としてマクロファージ、マスト細胞、樹状細胞がもつ感知器、それが **TLR (Toll-like receptor)** です。外敵の成分がリガンドとして受容体 (receptor) に結合すると、おおまかな外敵の分子の特徴を認識します。このような受容体を **パターン認識受容体** と呼びます。例えばマクロファージの **TLR4** は **LPS** (リポ多糖) を認識し、**TLR2** はリポティコ酸やペプチドグリカン を認識します。リポ多糖 **LPS** はグラム陰性菌の細胞壁成分であり、リポティコ酸はグラム陽性菌のもつ成分です。ペプチドグリカンは細菌共通の細胞壁成分です。

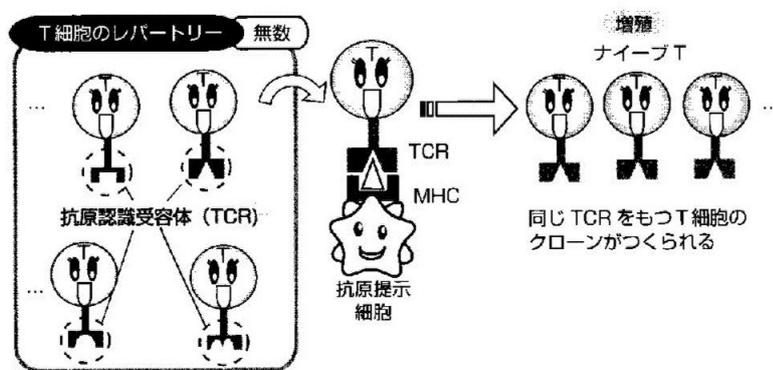
(2) 炎症を引き起こす物質

マクロファージやマスト細胞が外敵侵入に応じて作る代表的な炎症物質が、炎症性サイトカイン (TNF- α やインターロイキン-1 など)、ケモカイン (インターロイキン-8 など)、**脂質メディエーター** (プロスタグランジンなど) の三種です。炎症性サイトカインと脂質メディエーターは血管内皮細胞に作用し、血管を拡張し透過性を亢進します。ケモカインは白血球を呼び寄せます。旧版ではアレルギー反応の項目だけで記述され、ケミカルメディエーターという用語だった脂質メディエーターが、第 2 版では外敵侵入の際に普遍的に働く物質として記述されています。この段階 (1)(2) までは自然免疫でも起こる現象です。

(3) ナイーブ T 細胞の分化

T 細胞は分化段階によって名称が変わります。まだ一度も抗原提示を受けていない細胞は**ナイーブ T 細胞** (旧版の名称はナイーブ Th 細胞) と呼ばれます。ナイーブ T 細胞の場合は、クローン選択によって、認識できる抗原が既に決まっています (つまり、一種類の TCR しか持っていない。TCR は抗原認識受容体を意味する)、数ヶ月から数年間は生存しています。このナイーブ T 細胞が**エフェクター T 細胞** に分化・増殖する際には、抗原提示細胞 (樹状細胞) から抗原提示を受けたり、サイトカイン (種類がたくさんある) をかけられたりします。さらに、抗原提示細胞と T 細胞における情報伝達には、相互の**補助刺激分子**の結合が必須です。補助刺激分子とは抗原提示細胞の B7-2 と T 細胞の CD28, 抗原提示細胞の CD40 と T 細胞の CD40L です。これら補助刺激分子の発現量はマクロファージよりも樹状細胞のほうが断然多く、そのため抗原提示細胞の主役は樹状細胞となります。

図 12 リンパ球のクローン選択説



1 つの T 細胞は 1 種類の抗原認識受容体 (TCR) しかもっておらず、そのため無数の種類の T 細胞が用意されている。抗原提示されたとき、それに特異的な TCR をもつ T 細胞だけが結合し増殖する

図 37-1 抗原提示能力

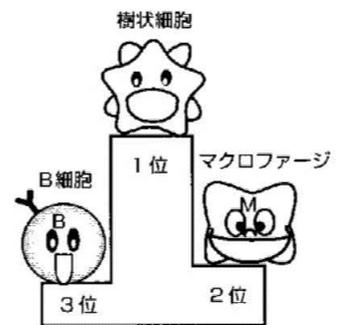
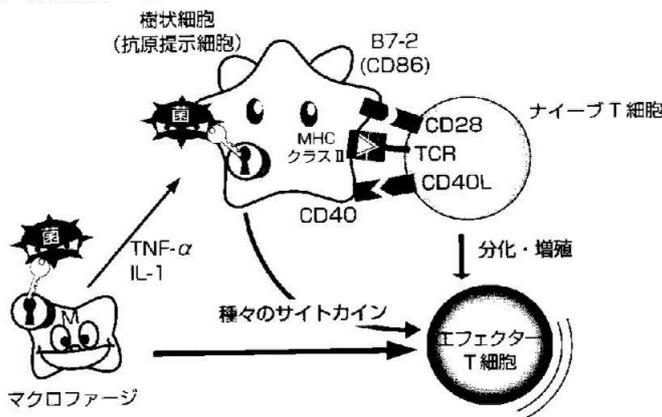


図 13 抗原提示に伴う相互の補助刺激分子の結合



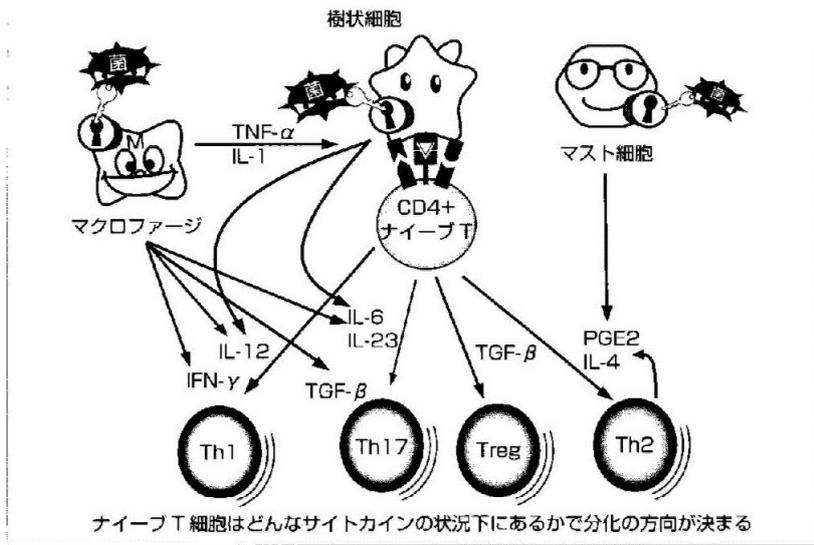
抗原提示細胞→T 細胞における情報伝達には、補助刺激分子の結合が必須。これらの刺激を受けたナイーブ T 細胞はエフェクター T 細胞へ分化

ところで、ナイーブ T 細胞には細胞表面タンパクの一種として CD4 をもつ CD4 陽性ナイーブ T 細胞と、CD8 をもつ CD8 陽性ナイーブ T 細胞があります。骨髄で生産された前駆 T 細胞は胸腺に入る前は

CD4 も CD8 も持っていませんでした。胸腺に入ると TCR に CD4 と CD8 の両方が結合します。胸腺での分化を終えると CD4 か CD8 のどちらかを無くします。

CD4 陽性ナイーブ T 細胞は抗原提示，サイトカイン，補助刺激分子の結合によって，4つのエフェクター細胞のどれか，ヘルパー T 細胞（Th1，Th2，Th17）か，または制御性 T 細胞（Treg。レギュラトリー T 細胞とかサプレッサー T 細胞と呼ばれたことがある）に分化します。CD8 陽性ナイーブ T 細胞はすべて細胞障害性 T 細胞（Tc 細胞。いわゆるキラー T 細胞）というエフェクター細胞に分化します。どのエフェクター細胞に分化するかはどんなサイトカインの状況下にあるかによって決まります。

図 14 CD4+ ナイーブ T 細胞が各エフェクター細胞へ分化



(4) 体液性免疫か細胞性免疫か

抗原提示細胞としては、旧版には「最近になって注目され始めた免疫細胞」として「樹状細胞」が取り上げられていました。樹状細胞は抗原提示能力がダントツに高いことが知られるようになったからです。また、旧版には「樹状細胞がナイーブ T 細胞を Th1 か Th2 のどちらへ分化・増殖させるかは、細胞性免疫を引き起こすか、体液性免疫を引き起こすかの選択であって、きわめて重要なところです。しかし、そのメカニズムはまだはっきり解明されていません。・・・ナイーブ T 細胞は、Th1 系サイトカイン（例えば INF-γ）によって Th1 細胞へ分化し、Th2 系サイトカイン（例えばインターロイキン-4）によって Th2 細胞へ分化・増殖することも非常に大切な要素です」と記述されています（Stage30）。

Th1 細胞は細胞性免疫，Th2 細胞は体液性免疫を担う細胞ですが，では，Th1 系サイトカインと Th2 系サイトカインの生産を誘起する抗原のちがいはいったい何でしょうか。ウイルスが細胞内に感染すると，ウイルス感染細胞は MHC クラス II 分子を用いてキラー細胞へ抗原提示し，自らを破壊させます（既にそのウイルス感染の経験があった場合）。一方，ウイルスは抗原提示細胞に取り込まれ，MHC クラス II 分子を用いて CD4 陽性ナイーブ T 細胞に抗原を提示します。既にウイルスを感知した抗原提示細胞やナチュラル・キラー細胞が Th1 系サイトカインを生産，ナイーブ T 細胞はエフェクター Th1 細胞へ分化します。このエフェクター細胞，ヘルパー Th1 細胞が自身も Th1 系サイトカインを出し，CD8 陽性ナイーブ T 細胞をキラー T 細胞に分化させます。こうして出来たキラー T 細胞は感染細胞を攻撃します。これが細胞性免疫の流れです。

図 17 細菌とウイルスの違い

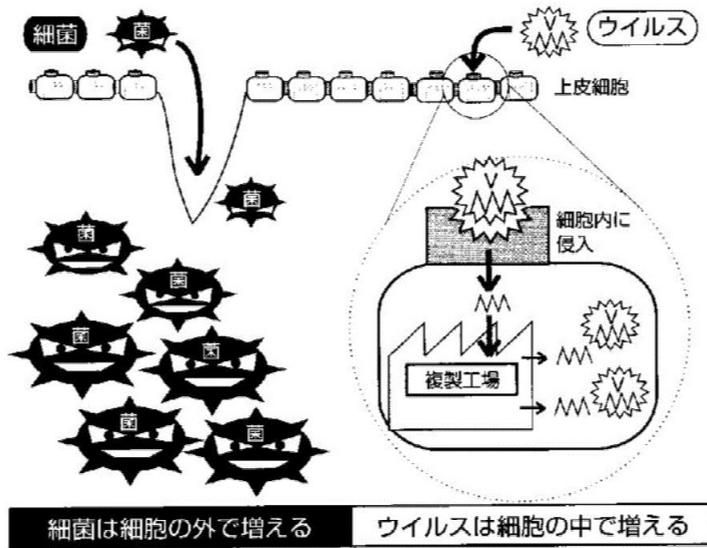
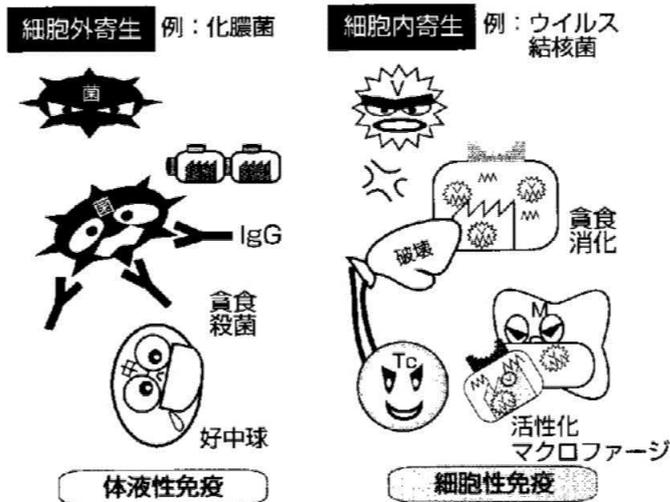


図 26 微生物の種類と免疫

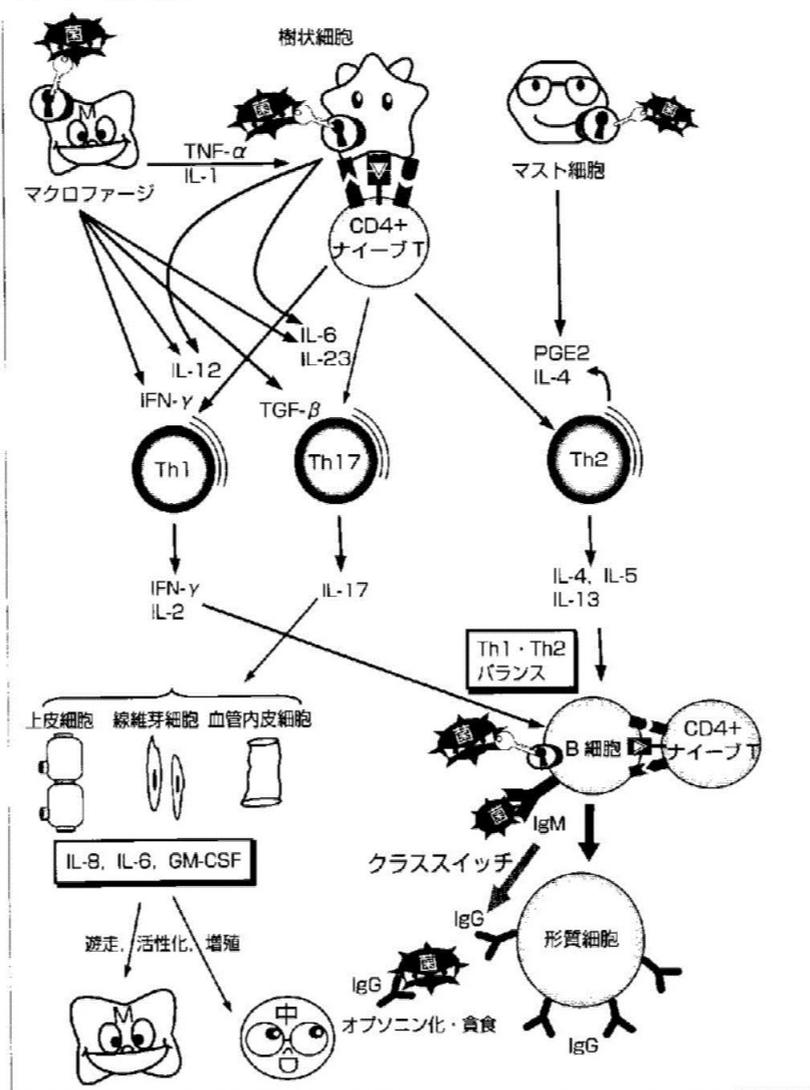


化膿菌のような細胞外寄生微生物に対しては「体液性免疫」が、ウイルスや結核菌のような細胞内寄生微生物に対しては「細胞性免疫」が防御反応のメインとなる

感染者が細菌のような細胞外で増殖する生物の場合には、樹状細胞はとりこんだ細菌を分解し、MHCクラス 分子の上に抗原提示します。マクロファージや樹状細胞は Th2 系サイトカインを出し（ヒトでの詳細は不明である）、CD4 陽性ナイーブ T 細胞を Th2 細胞へ分化させます。ヘルパー-Th2 細胞はインターロイキン-4 を出し、B 細胞を分化・増殖させますが、このとき Th2 系サイトカインだけですと、B 細胞が IgE ばかりを産生するようになってしまいます。B 細胞を IgG 産生の形質細胞に分化させるには Th1 系サイトカインもバランスよく必要であることが知られています。

結核菌のように細胞の中で増殖する細菌もあります。サルモネラ菌やクラミジアのような細胞内寄生生物は細胞性免疫でないと防御できません。また、ポリオのように体液性免疫が効果的なウイルスもあります。

図 16 細菌防御のストーリー：まとめ



(5) 免疫細胞を制御するもの

旧版の章立てとステージ数(見開き2ページで1ステージ)は、「第1章 細菌に対する防御反応」11ステージ(以下同様)、「第2章 ウィルスに対する防御反応」11、「第3章 免疫に関わる物質・細胞」8、「第4章 リンパ球の世界」10、「第5章 免疫と病気」20、「第6章 免疫細胞を制御するもの」5となっていました。これが、第2版では、「第1章 細菌感染に対する防御反応のストーリー」7、「第2章 細菌感染における抗体産生のストーリー」9、「第3章 ウィルスに対する防御反応のストーリー」12、「第4章 免疫に関わる物質・細胞」10、「第5章 リンパ球の世界」11、「第6章 免疫と病気」21、「第7章 免疫細胞を制御するもの 分子生物学へ」11となっていました。

特に用語と記述が増加したのが最終章「免疫細胞を制御するもの」の後半、「細胞内シグナル」7ステージであり、索引の新用語のうち60%、約50がこの領域の用語です。

サイトカインなどがリガンドとして受容体に結合すると、細胞はその刺激によってさまざまな反応を起こします。そのときの細胞内の情報伝達の詳細が分かってきました。ただ、その詳細に立ち入ると、免疫反応を大きく把握する目的からは外れますので、ここでは省略します。

図 28 体液性免疫 (右頁) と細胞性免疫 (左頁) のまとめ図

