

現在の免疫系の考え方 —自己と非自己の認識システム—

藤田和子

つくば国際大学医療保健学部臨床検査学科

【要旨】現在の免疫学では、生まれつき持っている自然免疫と、病原体などの異物の侵入を受けて初めて獲得する獲得免疫が、免疫応答を担っていると考えられ、そのメカニズムが分かってきた。すなわち自然免疫反応では、ヒトが持っていない細胞壁（植物細胞が持つ）やフラジェリン（細菌の鞭毛）、2本鎖RNAなどを認識する受容体がマクロファージや樹状細胞、好中球などの免疫細胞にある。それらの細胞は、その受容体によって相手を非自己と認識し、免疫応答が開始される。1個の細胞はいくつもの受容体を持ち、また、1種類の受容体はいくつもの細胞に存在するため、応答相手との特異性は低いが、早期に異物に反応できる利点がある。他方、主にリンパ球によって担われる獲得免疫は、1つのリンパ球は1種類の抗原としか反応しないという特異性を持ち、免疫応答が終わった後も免疫メモリー細胞として記憶性を保持する。これらの判明して来たメカニズムによって、現在では「免疫系は、自己と非自己の認識システム」と考えられるに至っている。

キーワード：自然免疫，獲得免疫，免疫応答，トール様受容体

1. 序論

近年の免疫学はまさに日進月歩の発達を遂げており、少し前には説明のつかなかった現象に科学的な証明がされ、日々新しい発見がなされている分野である。そのため10年前、20年前に学んだ知識では不十分であったり、不正確であったりする。今回、現在の免疫学では「免疫系」をどのように捉えているか、最新の知見の概略を述べたいと思う。

2. 免疫 immunity とは

免疫とは、ラテン語の *immunitus*（免税、免除）や *immunis*（役務、義務を免除されている人）に由来し、元々は疫病（感染症）を免れるという意味であり、同じ疫病に二度かからない（“二度なし現象”）という経験的な事実を示す概念であった。20年程前までは、「免疫系とは、微生物などの外的因子や腫瘍などの内的因子から生体を守る基本的な防御機構」と考えられて来た。

“二度なし現象”は、免疫系の大切な特徴であり、免疫の特異性と記憶性を示す。これらは、現在“獲得免疫”と呼ばれ、病原体や非自己である物質と遭遇することによって初めて獲得される特性である。

他方、生まれつき持っている非自己物質に対

する免疫反応を“自然免疫”と呼び、近年このメカニズムが明らかとなって来た。

3. 免疫反応を担う器官・細胞・分子とは

免疫反応を担う器官は何かと考えると、生体を防御するという広義では、皮膚や粘膜を含む全身が免疫を担っているということが出来る。しかしそれでは全身が対象になってしまうため、免疫学では、免疫系の細胞が多数集まる器官を狭義の免疫系器官と呼んでいる。

免疫系器官には、リンパ球を産生・成熟させる1次免疫器官として骨髄・胸腺が、リンパ球が多く集まっている2次免疫器官として脾臓・全身のリンパ節がある。

免疫担当細胞には、リンパ球系のT細胞、B細胞、NK細胞、顆粒球系の好中球、好酸球、好塩基球、単球系の細胞として末梢血中の単球、マクロファージ、樹状細胞、起源が明らかでない細胞として肥満細胞などがある。

リンパ球系のT細胞は、骨髄で産生されたT細胞前駆体が胸腺（thymus）で分化・成熟するためにその名前がつけられている。T細胞はさらに、helper T cell（Th、ヘルパーT細胞）とcytotoxic T cell（Tc、細胞傷害性T細胞）に分けられる。20数年前には、細胞表面分子CD4+CD8-のT細胞をヘルパーT細胞、CD4-CD8+のT細胞をサプレッサーT細胞と呼び、ヘルパーT細胞は免疫反応を亢進させ、サプレッサーT細胞は免疫反応を抑制すると考えられていた。しかし、現在ではCD4-CD8+T細胞の免疫抑制作用は完全に否定されて、このCD4-CD8+T細胞（Tc）は細胞傷害作用を持つことが明らかとなっている。現在判っている抑制作用を持つT細胞は、regulatory T cell（Treg、制御性T細胞）と呼ばれ、転写因子Foxp3を持つ、CD4+CD25+でFoxp3発現細胞である（Sakaguchi, S *et al*, 1995）。

B細胞は骨髄（bone marrow）で産生・分

化・成熟することからその名がつけられている。B細胞は、活性化すると抗体産生細胞となって、抗体を産生する。

この2種類のリンパ球系細胞は、一つの細胞は一種類の抗原（病原体などの非自己物質、異物）とのみ反応するので、抗原特異性を示す。

他方、同じリンパ球系細胞でもNK細胞は、初めて遭遇した非自己物質に対しても、細胞傷害作用を示す。

顆粒球系で好中性顆粒を持つ好中球は、初めて遭遇した異物に対して旺盛な食作用をもつ。また、好酸性顆粒を持つ好酸球は大きな寄生体に対して免疫反応を起こし、好塩基性顆粒を持つ好塩基球はアレルギーに関与することが知られている。

単球系の細胞は、初めての異物や抗体が結合した細胞、老化細胞などに対して食作用を示す。

また、起源が明らかでない肥満細胞は、細胞内部にヒスタミンやセロトニン顆粒をもち、活性化するとアレルギー反応を引き起こす。

免疫反応に関与する主な分子として、抗体、MHC分子、補体、接着分子、サイトカインなどがある。

抗体は、異物が体内に入ることによって、B細胞が分化した抗体産生細胞から産生される、異物と特異的に結合するタンパク質である。

MHC（Major histocompatibility complex、主要組織適合性複合体）はほとんど全ての細胞が持つ、自己を規定する分子である。この分子を持たない細胞は、免疫系細胞によって異物と認識される。

補体は30数個のタンパク分子からなり、活性化するといくつかの分子が結合して標的細胞に穴をあける作用がある。

接着分子は、必要に応じて細胞と細胞、細胞と基質などを結合させる分子である。

サイトカインは免疫細胞が分泌する細胞間情報伝達分子で、インターロイキン（IL）、インターフェロン（IFN）、腫瘍壊死因子（Tumor necrosis factor, TNF）などがある。

4. 自然免疫と獲得免疫について

先に述べたように、生まれつき持っている非自己物質に対する免疫反応を“自然免疫”と呼び、好中球・単球・マクロファージ・樹状細胞などの食細胞とNK細胞が異物を認識、補体やサイトカインなどの分子の助けを借りて、排除を行う。特徴として、異物との反応は非特異的で、一つの食細胞や一つのNK細胞は、いろいろな種類の異物（抗原）と反応でき、生まれつき持っている能力のために異物排除までの時間が短い。

他方、獲得免疫はT細胞・B細胞が抗原特異的に活性化されて、細胞傷害作用での感染細胞排除や、サイトカインや抗体を産生して異物の排除を行う。異物と遭遇して自然免疫が働いた後に活性化されるために、異物排除までの時間は自然免疫よりもかかるが、異物との反応は特異的で記憶性がある。

5. 免疫応答

免疫応答のメカニズムは、現在は以下の順に反応が起こると考えられている。

(1) 自己と非自己の識別（自然免疫系）

免疫応答の最初は、好中球・樹状細胞・マクロファージ、NK細胞などが、異物を非自己であると認識する段階である（図1）。

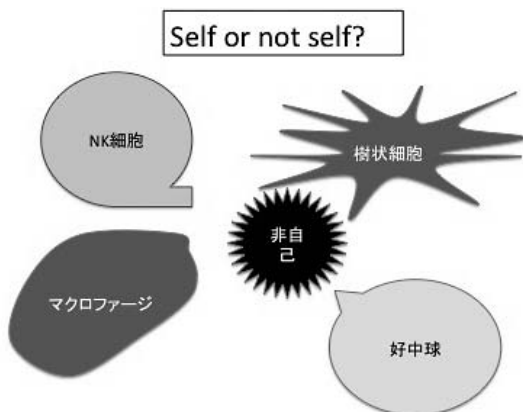


図1. 自己と非自己の識別
（自然免疫系）

(2) 食作用と細胞傷害作用（自然免疫系）

次いで、好中球・樹状細胞・マクロファージなどが、非自己と認識した異物を食作用などで体内へ取り込む。また、NK細胞は、細胞傷害活性を用いて、異物である標的細胞を傷害する（図2）。

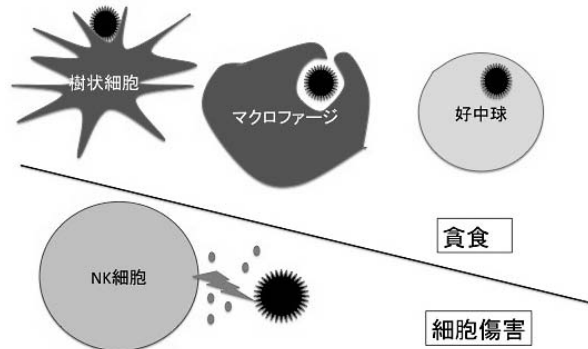


図2. 食作用と細胞傷害作用
（自然免疫系）

(3) 抗原提示（自然免疫系→獲得免疫系）

好中球は取り込んだ異物（抗原）を完全に消化・分解する。一方、マクロファージや樹状細胞は取り込んだ抗原をペプチドまで分解した後、細胞表面のMHC分子に結合した形で抗原分子由来ペプチドをT細胞（Th細胞とTc細胞）へ提示して、抗原情報を伝える。この時の情報伝達は、抗原提示細胞であるマクロファージや樹状細胞と、抗原情報を受け取るT細胞が、接着分子によってしっかり固定されて行われる（図3）。

(4) T細胞の活性化（獲得免疫）

a. 抗原提示を受けたTh細胞の活性化
活性化したTh細胞は各種サイトカインを分泌して免疫反応を促進させ、さらに、抗原に対応するB細胞を活性化する（図4）。

b. 抗原提示を受けたTc細胞の活性化と細胞傷害作用

抗原提示によって活性化したTc細胞は、標的細胞に傷害作用を及ぼして排除する。この細胞傷害作用で解明されているメカニズムの一つは、Tc細胞が接着分

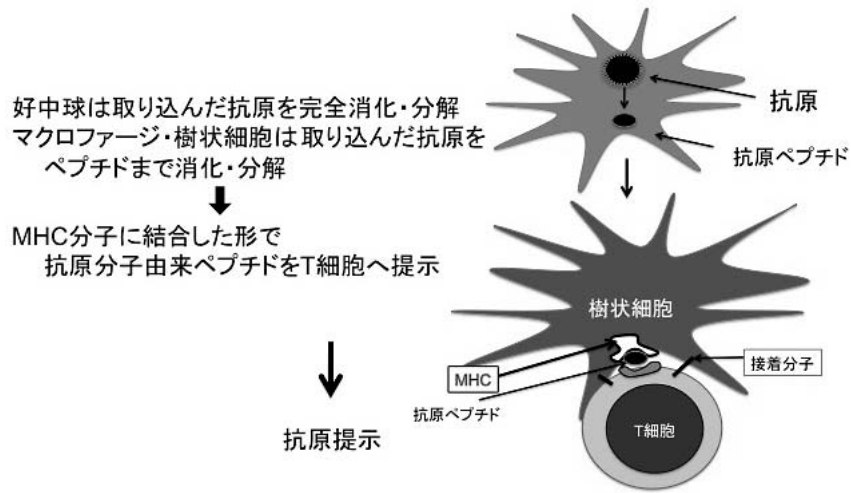


図3. 抗原提示 (antigen presentation)
(自然免疫系→獲得免疫系)

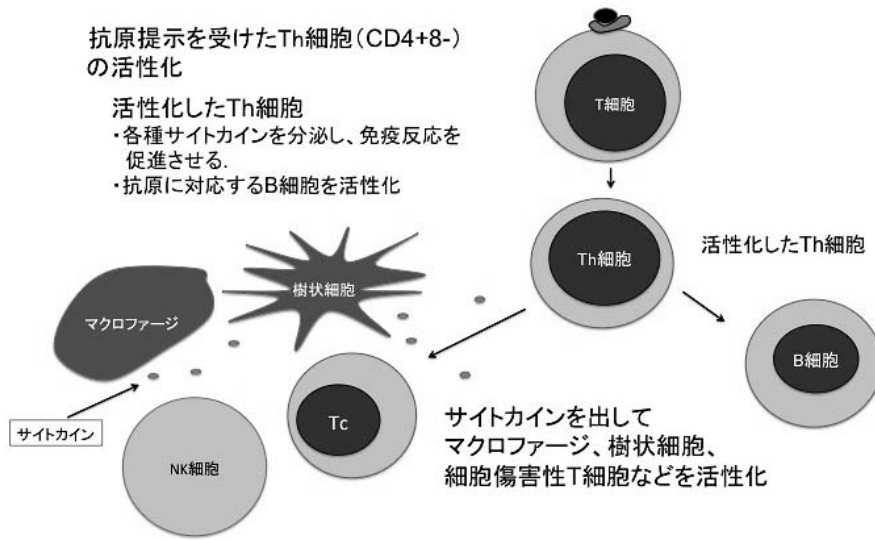


図4. Th細胞の活性化
(獲得免疫系)

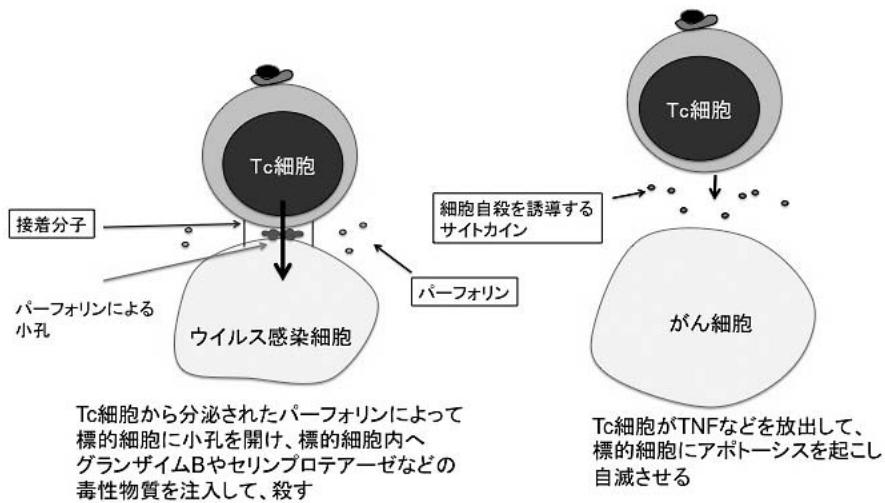


図5. Tc細胞の活性化と細胞傷害作用
(獲得免疫系)

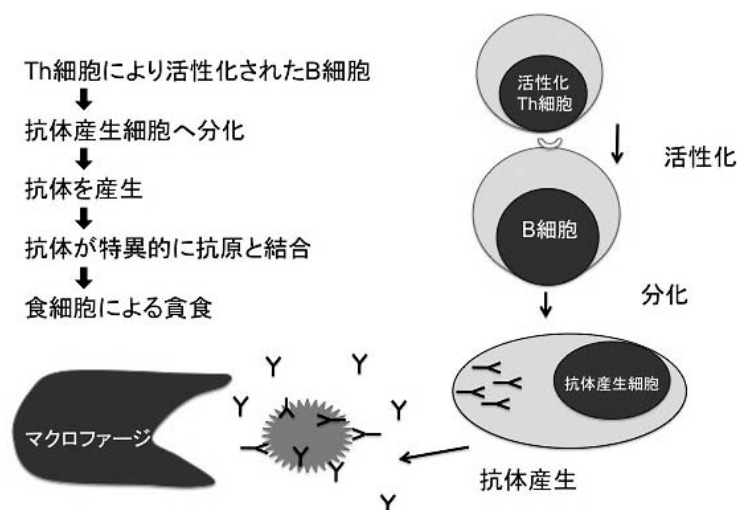


図6. B細胞の活性化
(獲得免疫系)

子を使って標的細胞にしっかりと結合し、パーフォリンを使って標的細胞表面に小孔を開ける。次に、細胞内にグランザイム B やセリンプロテアーゼなどの細胞毒性物質を注入し、標的細胞に傷害を起こして、殺す方法である。D. Zagury *et al* は、これを“死のキス”と呼んだ。他方の解明されている方法は、活性化した Tc 細胞が標的細胞に接近し、アポトーシスを誘導するサイトカインを放出して、標的細胞をアポトーシスで自滅させる方法である。この他のメカニズムによる細胞傷害作用も存在することが想定され、研究が続けられている（図5）。

(5) B細胞の活性化

Th 細胞により活性化された B 細胞は、抗体産生細胞へ分化し、抗体を産生する。この抗体が抗原である異物と特異的に結合することにより、抗原細胞が傷害され、食細胞が貪食しやすくする（図6）。

6. 現在判っている自己と非自己の認識方法

(1) MHC 分子による認識

免疫細胞が体内を駆け巡って、自己と異なる MHC を持つものを探している。リ

ンパ球は非自己に対する反応性と自己に対する反応抑制性をもっており、MHC によって非自己を識別すると、非自己の異物によって活性化される。

(2) パターン認識

哺乳類が持っていない成分（細菌壁のリポ多糖体、糖タンパク末端マンノース、プロテオグリカン、非メチル化 DNA、二本差 RNA、フラジェリンなど）と結合する受容体を免疫細胞が持ち、異物を認識する。

このパターン認識受容体では、Toll-like receptor (TLR) が一番解明されている。1996年に Holfman らによって、シヨウジョウバエがカビの感染から身を守るタンパク質、Toll を持つことが発見された (Lemaitre B *et al*, 1996)。また、1998年には Beutler らによって哺乳類でも相同性が高いタンパク質 TLR が発見され (Poltorak A *et al*, 1998)、2011年「自然免疫の活性化に関わる発見」としてノーベル医学生理学賞が発見者に授与された。やや専門的になるが、各 TLR が認識する物質 (ligand) を表1に示す。

他に、Nucleotide binding oligomerization domain-like receptor (NLR) (Morrison, 2001) や Retinoic acid-inducible gene-1-like

表1. Toll-like receptor と ligand

TLR	Ligand
1	トリアシルリポ蛋白
2	リポ蛋白、リポペプチド
3	2本鎖 RNA
4	リポ多糖体
5	フラジェリン
6	ジアシルリポ蛋白
7	1本鎖 RNA
8	1本鎖 RNA
9	非メチル化 CpG DNA
10	不明
11	尿路感染細菌が持つ本鎖 DNA
12	不明
13	不明

注: TLR11-12 はマウスでのみ証明されている

receptor (RLR) などが報告されている。

- (3) イート・ミー・シグナル (eat me signal)
Eat me signal とは、ウイルス感染細胞などの内在性抗原を持つ細胞が表面に露出する脂質のことで、Nagata らによってマクロファージなどがこれを認識して、その細胞を貪食することが報告された (Yoshida H *et al.*, 2005)。

7. 現在の免疫系の考え方

免疫系に対する考え方として、古典的には生体防御機構とされてきたが、現在は、免疫システムとは、自己と非自己の識別機構であると考えられている。

また、このシステムの破綻によって、自己免疫現象（自己の成分を異物として認識し、免疫反応が起こること）が生じ、自己免疫疾患が引き起こされる。

謝 辞

このような発表の機会を与えて下さった、学部長の宮崎泰先生、学科長の石山陽事先生に感謝申し上げます。

参考文献

- Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. (1996) The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. 186: 973–83.
- Morrison TE, Mauser A, Wong A, Ting JP, Kenney SC (2001) Inhibition of IFN-gamma signaling by an Epstein-Barr virus immediate-early protein. *Immunity*. 15: 787–99.
- Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. (1998) Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science*. 282 (5396): 2085–8.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. (1995) Immunologic Self-Tolerance Maintained by Activated T Cells Expressing IL-2 Receptor α -Chains (CD25). Breakdown of a Single Mechanism of Self-Tolerance Causes Various Autoimmune Diseases. *J. Immunol.* 155: 1151–1164
- Yoshida H, Kawane K, Koike M, Mori Y, Uchiyama Y, Nagata S. (2005) Phosphatidylserine-dependent engulfment by macrophages of nuclei from erythroid precursor cells. *Nature*. 437(7059): 754–8.

Proceedings

What is an immune system in present immunology?: The system recognizing self or not self

Kazuko Fujita

Department of Medical Technology, Faculty of Health Sciences,
Tsukuba International University

Abstract

Both innate immunity that human being is provided in nature and acquired immunity that man acquires after an invasion of pathogen, are thought responding on immunity in present immunology. In innate immunity, macrophage, dendritic cell and neutrophil have receptors to bacteria's cell walls, flagella and double-stranded RNA that human has not. After these cells recognize a target as non-self by the receptors, they immediately start immune response. Innate immune response performs quickly though low-specificity because a cell has some receptors and same kind of receptor exist on many cells. On the other hand, acquired immunity has specificity as a lymphocyte responds a kind of antigen, and has the memory of target after immune response. According to these mechanisms becoming clear, it is thought that immune system is a recognizing system of self or not self.

Keywords: Innate immunity, Acquired immunity, Immune response, Toll-like receptor