

## 免疫の仕組み(自然免疫と獲得免疫)

免疫系の重要な役割はウイルス、細菌、カビなどの微生物や寄生虫などの感染に対する防御反応です。ここでは微生物に対する生体防御反応を眺めながら免疫反応について考えてみましょう。私たちの免疫系は「はしかに2度かからない」2度なし現象や予防接種・ワクチンの主役であるリンパ球(T細胞やB細胞)が働いて免疫記憶を誘導する獲得免疫反応と、それ以外の細胞や血清中のタンパク質がかかわる自然免疫反応に大別されます。

地球上には無数とも言える様々な微生物が存在し、口や鼻を通して私たちの体内に入り込んでいきます。しかし、普段はこのようなことは意識しませんね。というのも、私たちの体に備わっている様々な免疫系が侵入した微生物を除去しているからです。また、全ての微生物が人間に対して病気を引き起こすわけではありません。人間が微生物によって病気になるということは、侵入した微生物を適切に処理できなかった時です。特に病原微生物と呼ばれるウイルスや細菌は人間が持っている防御能の裏をかく方法を持っている微生物です。

微生物が侵入してきた際に、私達の体は色々な方法でこれを除去しようとします。近ごろ抗菌グッズがはやりですが、私たちはもともと沢山の抗菌グッズを持っています。体の表面を覆っている皮膚や粘膜からは多くの抗菌ペプチドが作られます。また、唾液中にはリゾチームを始めとして様々な消化酵素があり、これだけでもかなりの抗菌能力を持っています。それでも体内に入ってきた細菌はマクロファージや好中球と呼ばれる白血球によって食べられます(これを貪食作用といいます:「[好中球やマクロファージとは？\(竹田潔\)](#)」<sup>(1)</sup>も見て下さい)。これらの白血球は、食べた細菌を細胞内で活性酸素、消化酵素、抗菌タンパク質などを用いて殺菌・分解します。また、私たちの血液や体液中には補体と呼ばれる一連のタンパク質があり、侵入した細菌に結合して、マクロファージや好中球が食べられやすくする働きも持っています。細菌によっては補体が結合することによって表面に穴が開いて溶けてしまう場合もあります。

一方、ウイルスは細菌よりもっと小さな微生物で私たちの体を構成する細胞の中に入り込んで増えます。そこで細菌よりも処理するのが厄介です。ただ、ウイルスは細菌のように自分一人では増えることができず、必ず細胞の中に入らないと増えられません。したがって、細胞にくっついて中に入れない場合には増えることができず、病気も起こしません。中に入れるかどうかはウイルスと感染する動物(これを宿主といいます)の相性で決まります。ウイルスが感染した細胞はインターフェロンというタンパク質を作ります。インターフェロンは周りの細胞に作用して、細胞がウイルスに感染しにくくする役割を持っています。ウイルスは一旦増え始めると猛烈な勢いで増えますが、ある一定以上に増えないと病気は引き起こしません。そこで、

感染してもその増殖を抑えてしまえば症状が出なくて済みます。インターフェロンの生産にはナチュラルキラー細胞、ナチュラルキラーT細胞、形質細胞様樹状細胞という少々ややこしい名前を持った細胞群も重要な役割を果たしますが、これらの個々の細胞については、それぞれ「NK細胞とは？(反町典子)」(2)、「NKT細胞とは？(谷口克)」(3)、「樹状細胞とは？(稲葉カヨ)」(4)を見て下さい。

このような一連の反応には抗体やT細胞(後述)は関与せず、自然免疫と呼ばれます。では、どうやって自然免疫系は体内に侵入した微生物を見つけ出しているのでしょうか。簡単にいってしまえば、微生物が持っている人間が持っていない物質を見分けています。例えば、白血球が細菌などの異物を貪食する際には糖鎖構造が鍵となります。ほ乳動物の細胞表面にはマンノースなどは露出しておらず、糖鎖の端にはシアル酸が付いていますが、細菌などではマンノースが露出しており、これを認識するマンノース受容体によって細菌は認識されます。また、補体の活性化にもマンノースが重要です。白血球はまた、ラテックスビーズなども貪食します。この場合には異物表面の電荷が問題になります。細胞表面のシアル酸は負の電荷を帯びています。それゆえ、正の電荷を帯びたラテックスビーズなどは静電的に白血球に結合し、これが貪食を誘導します。

Toll 様受容体(TLR)と呼ばれる一連のタンパク質は細菌のリポ多糖、ペプチドグリカン、リポペプチドなどを結合し、細胞内に活性化信号を伝達し、サイトカインと呼ばれる様々な機能を持つ液性の分子を誘導します。さらに、自然免疫が見分ける分子には1本鎖 RNA、2重鎖 RNA、非メチル化 CpG DNA などもあり、これらも TLR で認識されます。これらは一般にウイルスや細菌などに由来すると考えられますが、動物細胞も当然のことながら RNA や DNA を持つわけであり、自分の細胞の核酸が自然免疫系に認識される可能性が十分に考えられます。特に死細胞の処理が効率良く行われずに核酸が細胞外に漏出した際には自然免疫系の活性化が誘導される可能性があるといわれています。

自然免疫系で処理しきれなかった場合は、獲得免疫系の出番です。獲得免疫系の特徴は、自然免疫よりももっと細かい違いを見分けることができること、無限とも思える多様な異物を認識できることです。さらに、異物を記憶できることも大きな特徴です。これは、1度目よりも2度目の方が効率良く異物を認識できるということです。「はしかに2度かからない」のは2度目には速やかに対処できるので症状が現れないうちに治ってしまうからです。この現象を「免疫記憶」と呼びます。獲得免疫系には2種類のリンパ球がかかわります。B細胞は抗体を作ります。抗体は血液や体液中に分泌されるタンパク質です。T細胞は色々なサイトカインを作り、またウイルス感染細胞を見つけ出して殺します。獲得免疫系では自然免疫よりもっと細かい違いを見分けることができます。例えば人間の赤血球とサル(注)の赤血球はきち

んと見分けます。人間の赤血球同士でも見分けられます。ご存知のように、血液型を見分けるのは抗体です。タンパク質のアミノ酸1個の違いを見分けることも可能です。臓器移植が難しいのは拒絶反応のためですが、他人の臓器を見分けるのはT細胞です。

リンパ球が異物を見分けるために使っている分子は抗原受容体と呼ばれます。B細胞の場合には抗体が細胞表面に出ています。T細胞は抗体とよく似たT細胞受容体という分子を細胞表面に持っています。抗体やT細胞受容体は無限とも思える沢山の多様性を作り出すことができます。詳しいことは「[抗体の多様性はどのように形成されるの？\(阪口薫雄\)](#)」(5)と「[Tリンパ球とは？\(斉藤隆\)](#)」(6)を見て下さい。抗体、あるいはB細胞は異物に直接結合することができますが、T細胞の場合にはちょっとややこしい認識の仕方をします。T細胞受容体は主要組織適合性複合体(MHC)と呼ばれる分子と異物が分解されてできるタンパク質の破片や脂質の一部の複合体に結合します。ウイルス感染細胞を除去できるのはウイルスタンパク質由来のペプチドとMHCの複合体を認識するからです。MHCというのは人によって構造が違う(これを多型といいます)ことが特徴です。拒絶反応が起こるのは自分と違うMHCを持った細胞にT細胞が反応するからです。

獲得免疫系にとっては抗体やT細胞受容体によって認識されるものが異物ということになりますが、リンパ球によって認識される異物を抗原と呼びます。T細胞はMHCと抗原由来のペプチドの複合体を認識するわけですが、T細胞が働きだすためには樹状細胞が決定的に重要な役割を演じます。樹状細胞は末梢で抗原を貪食して補足するのみならず、その際に自然免疫系の認識シグナル(TLRなど)を受けるとその性質を変え、リンパ節へと移動する性質を持っています(詳細は「[樹状細胞とは？\(稲葉カヨ\)](#)」(4)を見て下さい)。T細胞やB細胞は血管系とリンパ系を循環しており、抗原を持ち帰った樹状細胞のいるリンパ節で抗原に出会います。樹状細胞が抗原をリンパ節へ持ち込まないと抗原は認識されることなく終わる可能性が高く、したがって、樹状細胞が抗原をリンパ節へ持ち込むことが獲得免疫の活性化には必須ということになります。そして、樹状細胞が末梢からリンパ節へ移動するためにはTLRなどの自然免疫系の認識シグナルが必要です。いくら異物が侵入しても自然免疫系を活性化しない異物に対して獲得免疫系は作動しないのです。そこで、自然免疫系を無理やり作動させるために経験的に使われてきたのがアジュバントと呼ばれる物質で、動物に抗体を作らせるときにはずっと使われてきました。これまでに知られる有効なアジュバントは今になってみれば、全てTLRによって認識される物質であるといっても過言ではありません。結核菌の死菌を用いた完全フロイントアジュバントがその代表です。

ここまでの話でお分かりいただけると思いますが、自然免疫系と獲得免疫系は極めて密接な関係にあります。自然免疫系は生体防御の第一線として重要であるのみならず、獲得

免疫系の起動にとっても重要な役割を果たす訳です。生体防御という観点から考えると、自然免疫による異物の認識はそれ自体で異物の排除に重要ですが、同時に獲得免疫系を活性化させ、異物に対する免疫記憶を獲得するためにも重要な働きをするというわけです。

(1) <http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsi2/Q&A061005/04Takeda061005.pdf>

(2) <http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsi2/PDF/061016sorimachi.pdf>

(3) <http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsi2/Q&A061005/06Taniguchi061005.pdf>

(4) <http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsi2/Q&A061005/05Inaba061005.pdf>

(5) <http://wwwsoc.nii.ac.jp/jsi2/Q&A061005/01Sakaguchi061005.pdf>

(6)現在原稿準備中