

1

獲得免疫と自然免疫

一度ある感染症にかかると、次からは同じ感染症にかからなくなるという体験から、同一の相手に対する抵抗性が獲得される、すなわち「免疫ができる」という概念が生まれた。その相手を覚えていて2度目には適切に対応するわけであり、**記憶**が存在することを示している。また、他の感染症に対しては特に抵抗性が生じないため、1対1の**特異的**な現象である。これを**獲得免疫** [acquired (adaptive) immunity] という。その実体は相手 (抗原) と特異的に反応する抗原レセプターを持つリンパ球、すなわちB細胞とT細胞との働きによる。

1個のB細胞・T細胞は特定の1種類の抗原レセプターを持つことから、病原体が侵入してくると、その抗原に対応するレセプターを持つものが選ばれて反応する。そして細胞増殖により仲間を増やして十分な反応を起こせるようになり、さらに実際に仕事をする**エフェクター** (効果細胞) に分化して、病原体処理のための仕事をする。仕事がすむと多くは死滅するが、一部は残存し**メモリー細胞** (記憶細胞) となる。この残存した細胞は以前より数が増えているし、機能的にも成熟しているため、2度目に同一相手が侵入してきたとき、多数で直ちに反応することができ、直ちに相手を処理してしまうことで病気を生じさせないのである。ちなみに、抗原と反応する前のリンパ球を**ナイーブ細胞**という。

B細胞は抗体を産生するが、抗体の半減期は3週間ほどあるし、エフェクター (抗体産生細胞) には長寿命のものがあって抗体をつくり続ける上、メモリー細胞はときどき非特異刺激でエフェクターに分化して抗体をつくるため、そのことによって相手の2度目の侵入に備えることになる。

B細胞・T細胞は免疫の獲得にとって主役であるが、実際の仕事をするエフェクターに分化するまでには数日を要する。急な場に間に合わない。とりあえず反応し相手を処理する機構も必要である。特異性は低く、記憶も成立しないため、「免疫ができる」という現象には関わらないが、即戦力として相手の処理に当たる現象を**自然免疫** (innate immunity) という。それを担当する細胞には好中球、単球、マクロファージなどの食細胞 (細菌・真菌などを細胞内に取り込んで殺す)、好塩基球、マスト細胞、好酸球 (炎症を起こす)、NK細胞 (ウイルス感染細胞などを傷害する) などがある。

NK細胞はストレスを受けた細胞が表出する分子などに幅広く反応するレセプ

表 1 獲得免疫と自然免疫の担当因子

	獲得免疫	自然免疫
細胞	B細胞 T細胞	好中球・単球・マクロファージ 樹状細胞 NK細胞・ILC (NH細胞, I _h 細胞, nuocytes, NCR22細胞など) マスト細胞, 好塩基球, 好酸球 NKT細胞* B1a細胞**
液性因子	抗体	補体 抗菌ペプチド マンノース結合レクチンなど

* 特定の糖脂質抗原に反応

** 抗原と反応しなくとも抗体を産生 (自然抗体)

ターを持っていて、それに反応して生体にとって不都合な細胞 (ウイルス感染細胞や腫瘍細胞) を処理する。そのレセプターを **NKレセプター** という。抗原レセプターを持たないリンパ球にはNK細胞のほかに **自然リンパ球** (ILCs: innate lymphoid cells) がある。ILC1はインターフェロン γ を、ILC2はIL-5, IL-13を、ILC3はIL-17ないしIL-22を産生して機能を果たす。食細胞は病原体に普遍的に存在するリポ多糖体, フラゲリン, 微生物核酸などに対するレセプターを持っていて, 病原体を捕らえて取り込んだり, それらに反応して活性化されたりする。そのような反応相手を **PAMPs** (pathogen-associated molecular patterns, 病原体関連分子パターン) といい, レセプターを **PRR** (pattern recognition receptor) という。TLR (Toll-like receptor), レクチンなどがある。自然免疫にかかわる液性因子としては補体 (溶菌), 抗菌ペプチドなどがある。

獲得免疫と自然免疫とは互いに協力する場合が多い。たとえば樹状細胞は抗原提示細胞としてT細胞の反応に必須であるし, 抗体は好中球の食菌作用を促進し, 補体の活性化を導く。それぞれの担当因子を **表1** に示した。

2

自然リンパ球 (ILCs)

リンパ球の中には抗原レセプターを持ち、獲得免疫に関わるB細胞、T細胞が存在するが、そのほかに抗原レセプターを持たず自然免疫に関与するリンパ球がいくつか存在する。NK細胞もその1つで、従来からよく知られているリンパ球である。ウイルス感染細胞や腫瘍細胞を傷害して除去したり、インターフェロン γ (IFN- γ) を産生してマクロファージやT細胞を活性化する働きをしている。この細胞はストレスを受けた細胞が表出する分子などを察知する活性化レセプターと、HLAクラスI分子を察知する阻止レセプターとを有していて、標的分子を表出し、しかもHLAクラスIの表出が低下している細胞を見つけて攻撃するのである。

NK細胞のほかにもインターフェロン γ を産生するものがある。腸間膜の脂肪組織中のリンパ球集団や腸間膜リンパ節、肺などには、骨髄由来でIL-7の作用により分化してくる抗原レセプターを持たない特殊なリンパ球が存在する。腸の自然リンパ球は、上皮細胞等が微生物にパターン認識レセプターで反応することなどにより産生するIL-25、IL-33によって、IL-5、IL-13を産生する。B細胞の抗体産生、特にIgA、IgEの産生を補助すると考えられる。IL-5は好酸球を活性化し、IL-13は粘膜上皮細胞からの粘液の分泌を促進する。IgE産生の補助や好酸球の活性化、粘膜分泌の増加は、アレルギー反応の誘導に関わる可能性がある。またそれらの反応によって、蠕虫の排除を行うことも考えられる。肺の自然リンパ球は、基質細胞のつくるIL-33とTSLPないしIL-7とによって、IL-5、IL-13、amphiregulinを産生する。amphiregulinは上皮細胞のEGFレセプターに作用し、上皮の修復に関わると考えられる。これらの細胞は**NH細胞**、**nuocytes**、**Ih細胞**などと呼ばれる。

表皮、肺や腸管の上皮には、NKレセプター (NKp44, NKp46) を表出しているが抗原レセプターを持たないリンパ球が存在し、IL-22を産生して上皮細胞の増殖や上皮からの抗菌ペプチドの産生をもたらす。上皮の修復・維持、表皮や粘膜での感染防御に関わっていると考えられる。**NK22細胞**ないし**NCR22細胞**と呼ばれる。リンパ組織の形成に関わる**LTi細胞** (lymphoid tissue inducer) もIL-22を産生する。CD125⁺のLTi様細胞はIL-2、IL-7、IL-15の作用を受けるとIL-5、IL-13を産生する。

一部のNK細胞、 $\gamma\delta$ T細胞・NKT細胞 (抗原レセプターを持つが抗原と反応しなくとも働く)、LTi細胞、LTi様細胞はIL-17を産生する。IL-17は他の細胞に

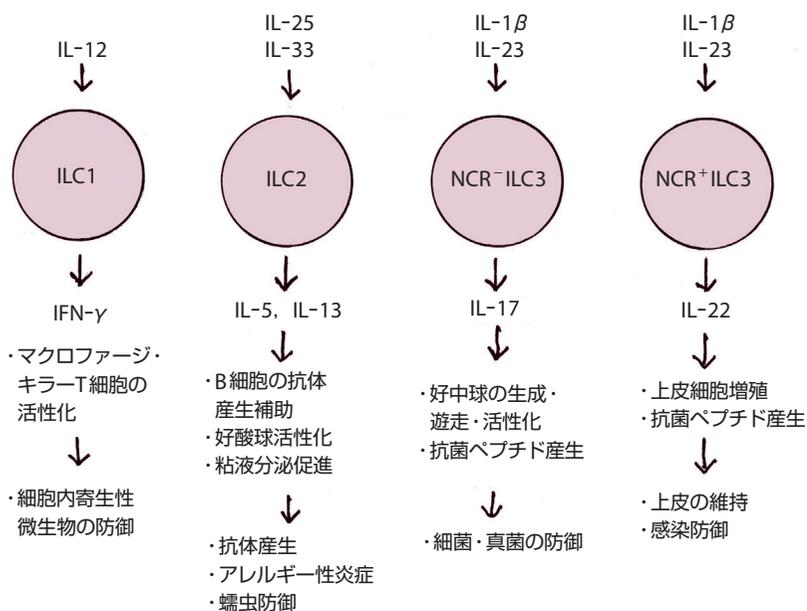


図1 自然リンパ球の種類と役割

好中球の生成・遊走・活性化を導くサイトカインを産生させ、上皮に抗菌ペプチドを産生させるため、細菌・真菌の初期防御に重要と考えられる。

これらのうち $\gamma\delta$ T細胞、NKT細胞以外のリンパ球は共通して分化に転写因子Id-2を必要とする。抗原との反応によらずサイトカインを産生することから、自然リンパ球 (innate lymphoid cells; ILCs) とし、IFN- γ を産生するものをILC1、IL-5、IL-13を産生するものをILC2、IL-17を産生するものをNCR⁻ILC3 (ILC17)、IL-22を産生するものをNCR⁺ILC3 (ILC22) と呼ぶことが提唱されている (図1)。

3

B1細胞とB2細胞

リンパ節，脾，血中に存在する通常のB細胞とは異なり，腹腔や胸腔に多く存在しCD11b・CD18(Mac-1)を表出，CD45RAの表出が少ないB細胞の一群があり，**B1細胞**と呼ばれる。B1細胞にはCD5をよく表出しているものと，その表出がないか弱いものがあり，前者を**B1a細胞**，後者を**B1b細胞**という。通常のB細胞は**B2細胞**とする。その分化にはB1細胞では上皮細胞，線維芽細胞などがつくるサイトカインTSLPが，B2細胞ではIL-7が関与する。B細胞中B1細胞の占める比率は体腔で35~50%，腸管のIgA産生細胞で50%近く，血中で0.3~0.5%，リンパ節・脾・骨髄で0.1~0.3%である(表1)。

B1a細胞は胎生期の卵黄嚢，傍大動脈内臓葉，胎児の肝・骨髄のリンパ球系前駆細胞に由来し，生後は局所での自己再生によって数が維持される。B1b細胞も胎児の肝・骨髄の前駆細胞に由来するが，生後も骨髄からの供給がある。

B1a細胞は自己抗原に低い親和性で反応する抗原レセプターを有し，抗原と反応しなくともILC2(NH細胞，nuocytes，Ih細胞など)が産生するIL-5，上皮細胞・線維芽細胞などが産生するTSLP，osteopontinなどのサイトカインの刺激で，ホスファチジルコリン，アネキシンV，酸化脂質などに対する自己抗体を産生する。これは，老廃物や死細胞の処理に役立っているものと思われる。またその抗体は微生物抗原とも交差反応することから，感染防御にもあずかっていると考えられる。産生する抗体はIgM，IgAクラスで，腸管ではIgAのものが多い。細胞増殖はIL-4，IL-5により支持される。メモリーB細胞は生成されず，したがって2次免疫応答は生じない。

B1b細胞は微生物などの外来性の抗原に反応し抗体をつくる。ホスファチジルセリンなどに対する抗体はつくらない。産生する抗体はIgM，IgG3，IgAクラスのものである。細胞増殖はIL-9によって支持される。メモリーB細胞が生成され，次回の抗原の侵入に際し抗体産生の2次免疫応答反応がみられる。

リンパ組織の辺縁帯B細胞は，B2細胞であるが表面のIgMをよく表出しIgDの表出は弱い，T細胞非依存性に抗体をつくるなど，B1b細胞に近い性質を持っている。

CD5を表出し表面のIgMが多くIgDが少ないB1a細胞に似たB細胞が腹腔や脾に多く存在し，IL-10をよく産生する。IL-10はTh1細胞およびTh17細胞の機能，マクロファージのサイトカイン産生，樹状細胞の抗原提示能を抑制することから，免疫抑制作用を示す。このB細胞は**レギュラトリーB細胞**(Breg)あるいは

表1 B細胞の種類とその性質

	由来	分布	CD5 (Ly1)	CD45RA (B220)	CD11b (Mac-1)	CD1b	CD19	CD23	表面Ig	産生 Ig	分化誘導 サイトカイン	増殖支持 サイトカイン	T細胞依存性	抗体産生 刺激	
B1a	卵黄囊 傍大動脈 内臓系 胎児肝・ 骨髄	腹腔 胸腔 腸管 ほかに リンパ節、 脾、骨髄、 血中に少 数	+	低	+	中間	高	-	IgM高 IgD低	IgM IgA	TSLP	IL-4 IL-5	-	IL-5 オステオ ポンチン TSLP	
B1b	胎児肝・ 骨髄 成体骨髄	リンパ節 脾、骨髄、 腸 骨髄	-	高	-	高	中間	-	IgM高 IgD低	IgM	IL-7	BAFF APRIL	-	抗原	
B2	骨髄	リンパ節 脾 腸 骨髄	-	高	-	中間	+		IgM低 IgD高	IgM IgG IgA IgE		IL-4 IL-21 BAFF APRIL	+	抗原	
B10 (Breg)		腹腔 脾	+		-	高	高	±	IgM高 IgD低 /中間	IL-10 産生					

高, 低, 中間は表出の程度を示す

B10細胞と呼ばれる。

ヒトにおいてもCD5を表出するB細胞は、新生児期には脾や血中のB細胞の多くを占めているが、年齢とともに減少してくる。関節リウマチ患者では増加しており、自己抗体をつくるものが多い。慢性リンパ性白血病の多くはCD5陽性のB細胞である。

B1a細胞のつくる自己抗体は抗原との親和性が低く病原性が低いが、条件しだいで自己免疫病の発症に関わる可能性がある。

4

CD4⁺T細胞のサブセット(Th1細胞・Th2細胞・Th3細胞・Th9細胞・
Th17細胞・Th22細胞・Tr1細胞・T_{FH}細胞・Treg細胞)

T細胞はCD4を表出しているものとCD8を表出しているものとに大別され、前者は主に他細胞を補助するヘルパー(Th細胞)として、後者は主に細胞傷害作用を持つキラー(Tc細胞)として働く。

CD4⁺T細胞は、その主として産生するサイトカインの相違によっていくつかの亜群に分けられ、**Th1細胞**[インターフェロンγ(IFN-γ)産生]、**Th2細胞**(IL-4, IL-5, IL-13産生)、**Th3細胞**(TGF-β産生)、**Th9細胞**(IL-9産生)、Th17細胞(IL-17産生)、**Th22細胞**(IL-22産生)、**Tr1細胞**(IL-10産生)などと呼ばれる。このほかCD25を表出し免疫抑制作用を示すレギュラトリーT細胞(**Treg細胞**: IL-10, TGF-β, IL-35を産生)、リンパ濾胞においてB細胞を補助する濾胞ヘルパーT細胞(**T_{FH}細胞**: IL-21, IL-4を産生)もある。

Th1細胞の産生するIFN-γはマクロファージやキラーT細胞を活性化するため、細胞内寄生性微生物の防御や遅延型アレルギーの発生に関わる。Th2細胞の産生するIL-4, IL-5, IL-13はB細胞の抗体産生を補助するが、IgEへのスイッチも導くし、IL-5による好酸球の活性化作用、IL-13の粘液分泌促進作用もありアレルギーの発症にも関わっている。Th3細胞の産生するTGF-βはT細胞、マクロファージ、樹状細胞の機能を抑制する。Th9細胞の産生するIL-9はマスト細胞を増殖させ、上皮細胞の粘液分泌を促進してアレルギーの発生に関与する。Th17細胞の産生するIL-17は他の細胞から好中球を生成・遊走・活性化するサイトカインを産生させ、上皮細胞から抗菌ペプチドを産生させて細菌・真菌の防御に関わるが、関節リウマチ、多発性硬化症などの病態にも関与している。Th22細胞の産生するIL-22は上皮細胞を増殖させたり、抗菌ペプチドを産生させたりする。Tr1細胞の産生するIL-10はTh1細胞の機能、マクロファージの炎症性サイトカイン生成、樹状細胞の抗原提示能を抑制する。

元のナイーブCD4⁺T細胞から各々に分化させるサイトカインが知られていて、IL-12やIFN-γ(樹状細胞などが産生)はTh1細胞を、IL-4(好塩基球、NKT細胞などが産生)はTh2細胞を、TGF-β(様々な細胞が産生)はTh3細胞を、TGF-βとIL-4とはTh9細胞を、IL-6(様々な細胞が産生)とTGF-βとはTh17細胞を(IL-17の産生には樹状細胞・マクロファージの産生するIL-23も必要)、IL-6とTNF-α(樹状細胞、マクロファージが産生)はTh22細胞を、TGF-βとIL-27(樹

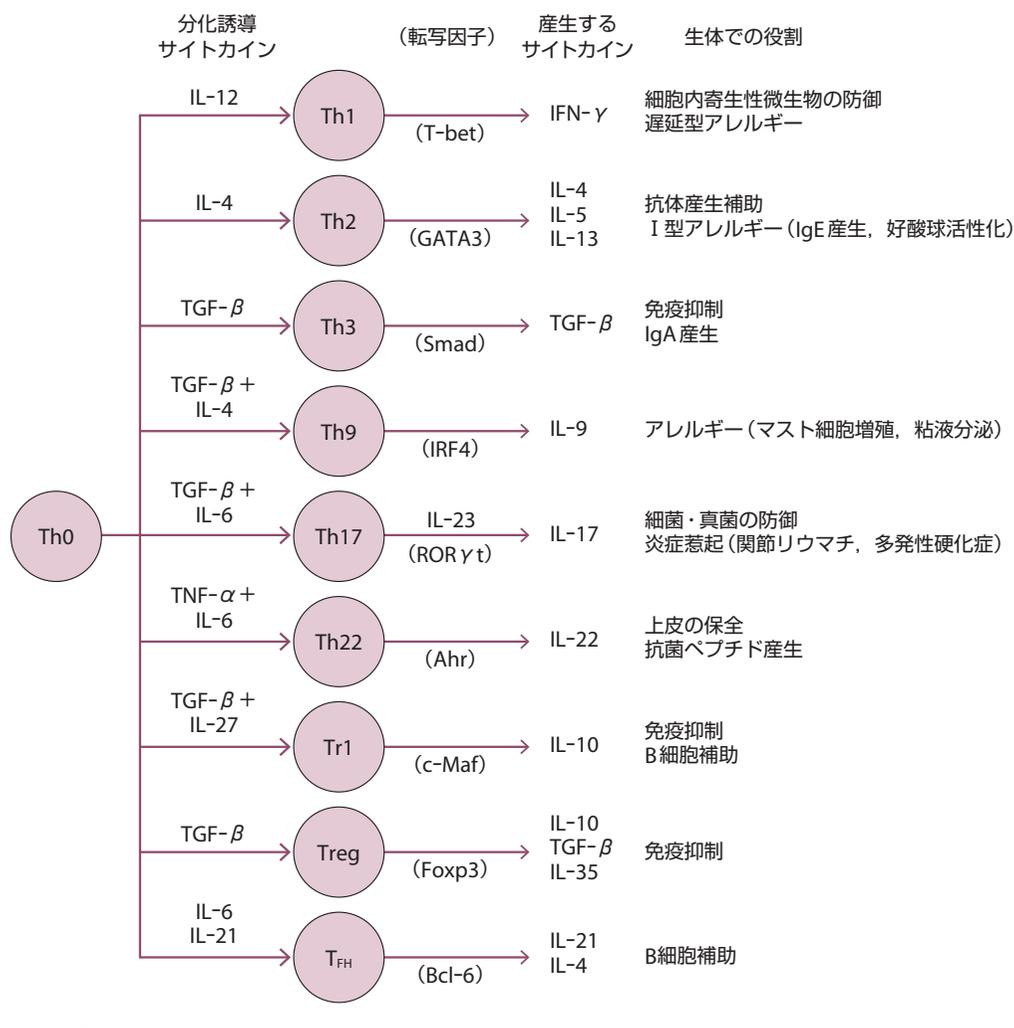


図1 CD4⁺T細胞亜群の分化と役割

状細胞, マクロファージが産生)はTr1細胞を, IL-6やIL-21 (T細胞, NKT細胞が産生)はT_{FH}細胞を, TGF- β はCD25⁺レギュラトリーT細胞を分化させる。

どのような樹状細胞が提示する抗原に反応するかによっても影響を受ける。たとえばTSLP (上皮細胞, 線維芽細胞などから産生される)の作用を受けた樹状細胞はTh2細胞を, リポ多糖類や微生物DNAに反応した樹状細胞はTh1細胞を, 真菌の β グルカンに反応した樹状細胞はTh17細胞を誘導しやすい。

どのサイトカインで, どのような転写因子が働き, どのCD4⁺T細胞が誘導されるのかの関係を図1に示した。