

カラー
図解

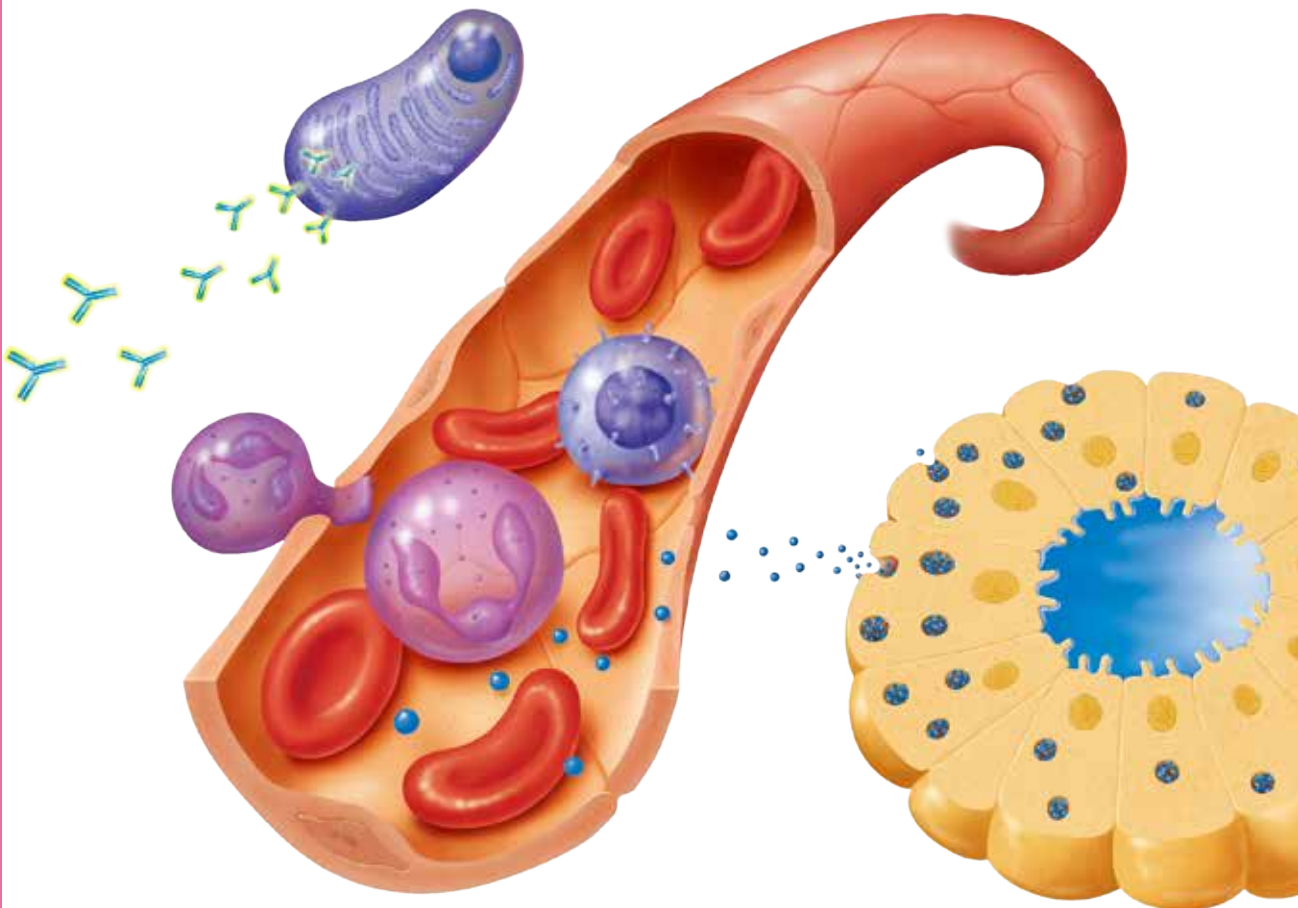
人体の 正常構造と機能

改訂
第5版

総編集 坂井建雄・河原克雅

VII 血液・免疫・内分泌

東京大学名誉教授 山本一彦・杏林大学客員教授 松村譲児・金沢大学名誉教授 多久和陽
JR東京総合病院主任医長 萩原清文・近畿大学主任教授 梶 博史 著



日本医事新報社

血液細胞は骨髄でつくられる

循環血中の血液細胞(血球)の寿命は比較的短く、赤血球は約120日、白血球は数時間から数ヶ月で新しい細胞と交替する。血液細胞の新生を**造血hematopoiesis**と呼び、**骨髄bone marrow**で起こっている。骨髄において、血液細胞は共通の造血幹細胞から分化・成熟して循環血中へ出る。ただし、リンパ球の一部は未成熟のまま骨髄から胸腺へと移動し、そこで成熟してT細胞に分化する。

骨髄が未形成の胎生期においては、造血は骨髄以外の組織で行われる。ヒトでは胎生第2週頃に卵黄嚢で造血が始まり、第5週頃に肝臓造血へと移行する。骨髄造血は第11週頃から鎖骨で始まり、その後、大腿骨や上腕骨が続き、第14週頃に脊椎など全身の骨へと広がる。**5**

骨髄は骨の髄腔を埋める組織であり、成人で重さ2,600gに達する。通常、その約半分(1,200g)が造血を行う**赤色骨髄red marrow**であり、胸骨、肋骨、脊椎、鎖骨、肩甲骨、骨盤および頭蓋などに分布する**6**。その他の部位は脂肪を蓄積した**黄色骨髄yellow marrow**で、主に体肢骨に分布する。黄色骨髄は単に退化した骨髄ではなく、必要な場合(大量出血や放射線被曝により赤色骨髄の造血能が低下したときなど)には造血細胞が出現して赤色骨髄に置き換わる。この際、造血能は健常時の6~7倍にまで亢進する。

骨髄は網目状の間質と造血細胞でできている**7**

骨髄は、細長い突起で互いに連結する**細網細胞reticular cell**がつくる網目状の支柱と、その隙間に密在する多数の造血細胞で構成される。細網細胞は間葉系の前駆細胞で、骨芽細胞や脂肪細胞、線維芽細胞への分化能を持つ。これらの間質細胞stroma cellは、造血幹細胞の定着・維持に必須のサイトカイン(CXCL12)や造血因子(stem cell factor; SCF)を発現し、造血のための微小環境(ニッチ)を形成し

ている。造血幹細胞はこの微小環境に局在し、細胞分裂を停止した状態で維持される。

骨髄では種々の成熟段階の血液細胞がみられる

骨髄の造血細胞には、すべての血液細胞の母細胞である造血幹細胞と、種々の成熟段階にある血液細胞とがある。このうち造血幹細胞は、骨髄細胞中数万個に1個の割合で存在するが、通常の形態観察で同定することは難しい。したがって、骨髄で観察される造血細胞の大半は成熟途上にある血液細胞であり、なかでも顆粒球系細胞が最も多い(赤血球系細胞の約3倍)。これは、末梢血における寿命が赤血球の約4ヶ月に比べて顆粒球では数日と短く、頻繁な交替が必要なためと考えられる。

骨髄穿刺を行い髄腔から骨髄細胞を採取して調べると、顆粒球系(骨髄球系)細胞40~55%、赤血球系(赤芽球系)細胞14~25%、リンパ球18~25%、単球1~5%の比率で認められる。顆粒球系細胞はその形態から、**骨髄芽球myeloblast**、**前骨髄球promyelocyte**、**骨髄球myelocyte**、**後骨髄球metamyelocyte**に区別され、この順に成熟する。

赤血球系細胞はマクロファージを中心に集合し**赤芽球島erythroblastic island**と呼ばれる細胞集団を作り、**前赤芽球**

proerythroblast、**好塩基性赤芽球basophilic erythroblast**、**多染性赤芽球polychromatophilic erythroblast**、**正染性赤芽球orthochromatic erythroblast**、**網状赤血球reticulocyte**と成熟するに従い、島の外縁に移動する。マクロファージは赤芽球への鉄の供給や、脱核後の核の貪食処理に働く。

巨核球は、**巨核芽球megakaryoblast**、**前巨核球promegakaryocyte**の順に成熟するが、他の血液細胞と異なり、成熟後も骨髄にとどまる。成熟巨核球は直径100μmにも達する巨大な細胞で、分画膜で分けられた細胞質が洞様毛細血管内に突起状に伸び、これが細かくちぎれて血小板となる。

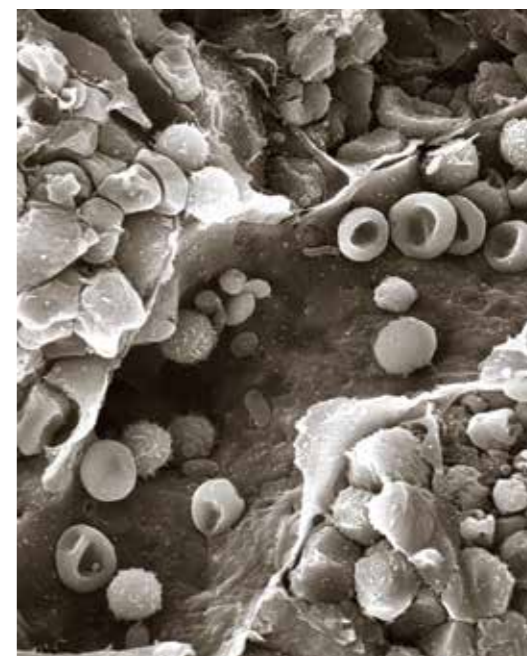
リンパ球や単球も骨髄で形成されるが、その成熟過程を形態から区別するのは困難である。

成熟した血液細胞は洞様血管に入り、全身循環に出てゆく**8**

骨髄は主として栄養孔から骨に進入する**栄養動脈**より血流を受ける。栄養動脈は骨髄内で細かく分岐し、**洞様毛細血管(類洞sinusoid)**へと続く。洞様毛細血管は直径60μmほどの内腔を持つ有窓型の毛細血管であり、骨髄において分化・成熟した血液細胞は、毛細血管の小孔(窓)から血液中へと出る。洞様血管は互いに吻合したのち、骨髄中央の**中心静脈**に注ぎ、再び栄養孔を通して骨髄外へ向かう。

8 骨髄の洞様毛細血管(ラット、走査電顕像)

網状赤血球や白血球は、内皮細胞の孔を通して血管内へと出る。血管周囲の骨髄実質には、成熟途上の血液細胞が密に存在している。



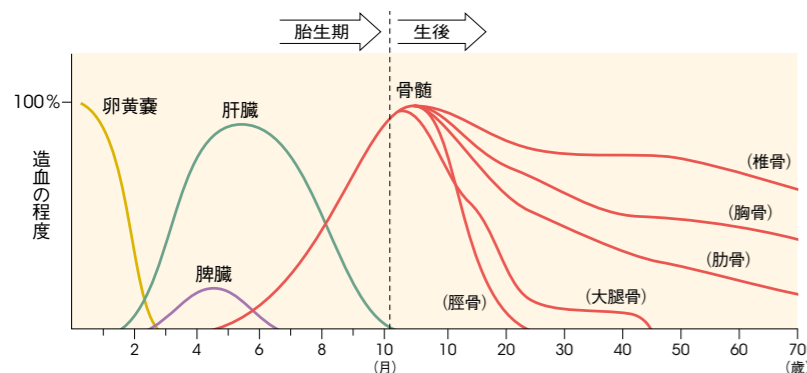
6 成人の造血部位(赤色骨髄)

青年期以降、長管骨の骨髄は四肢末端から徐々に黄色骨髄に置き換わり、躯幹部の扁平骨が造血の主体となる。

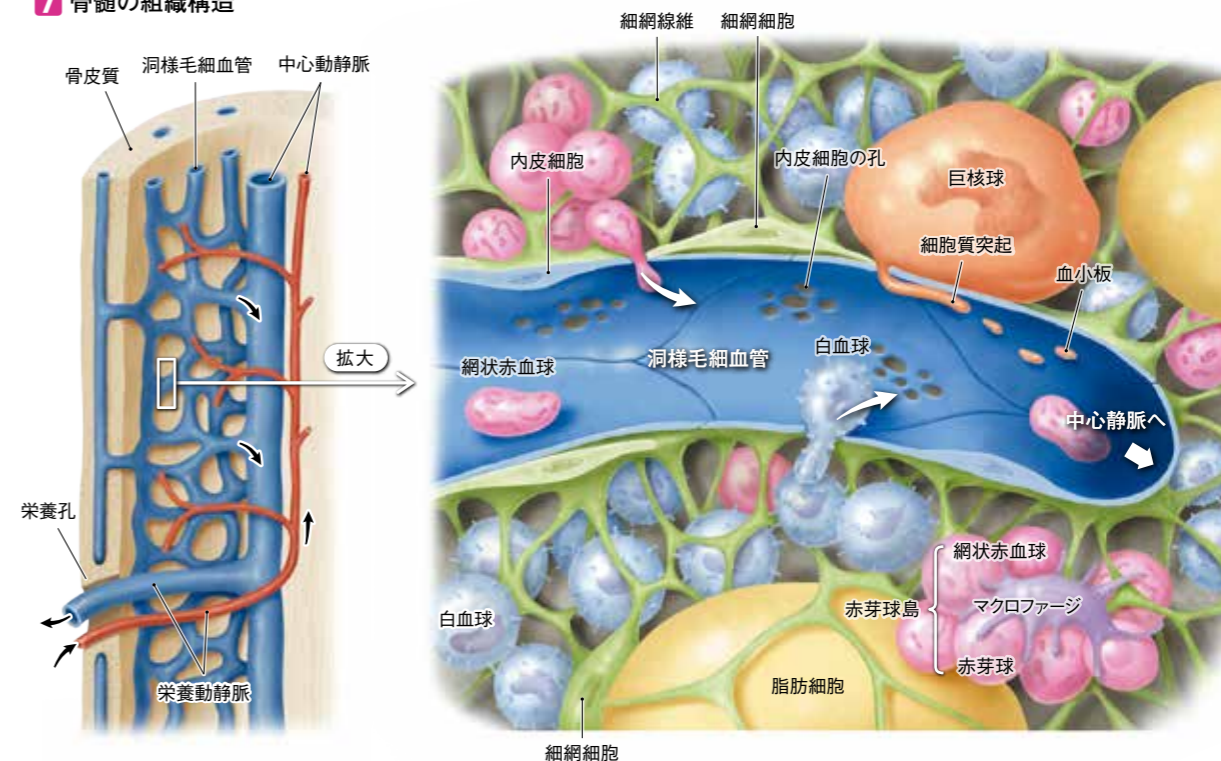


5 造血組織の変遷

病的状態では生後も肝臓や脾臓で造血がみられることがあり、髄外造血という。



7 骨髄の組織構造



好中球は真っ先に感染局所に動員される

好中球は接着分子の助けを借りて血管外へ出る 45

好中球は、細菌感染に対する防御の最前線で戦う、いわば歩兵であり、真っ先に感染局所に動員される。好中球に限らず、白血球はその機能を発揮するために、血管外へ移動する必要がある。その際、細胞表面に発現する**接着分子 adhesion molecule**と呼ばれる分子群が、白血球と血管内皮細胞とを一時的に結合し、白血球の移動を助ける。好中球の場合、血管外への移動は次のように進行する。

①**弱い接着**：感染局所では、細菌を細胞内に取り込んで活性化したマクロファージが、炎症性サイトカイン [p.42] やケモカインと呼ばれる一群の生理活性物質を産生する。炎症性サイトカインの中でも代表的な**TNF-α** (tumor necrosis factor-α) は血管内皮細胞を刺激し、細胞膜上に接着分子の**E-セレクチン E-selectin**を発現させる。E-セレクチンは、好中球表面の**sLeX**と呼ばれる糖鎖を認識する。両者の間に弱い結合が起こり、好中球は内皮細胞との結合と解離を繰り返しながら、内皮表面を転がるように動く(ローリング)。

②**活性化**：感染局所で産生されるケモカインの中でも代

表的な**CXCL8 (IL-8)**は、好中球に作用して、好中球細胞膜上の接着分子である**インテグリン integrin**の構造を変えて、リガンドに対する親和性を高める。

③**強い接着**：リガンドに対する親和性を高めたインテグリン (leukocyte functioning antigen-1; LFA-1)は、内皮細胞上のリガンドである免疫グロブリン関連分子 (intercellular adhesion molecule-1; ICAM-1)と強く結合し、好中球は内皮表面に静止する。

④**遊出**：好中球は自らの膜抗原**CD31**と内皮細胞上の**CD31**との結合などを利用して内皮細胞間をくぐり抜け、血管外に移動する。

セレクチン、インテグリン、免疫グロブリン関連分子は、それぞれ類似の構造を持つ数種類の接着分子からなるファミリーを構成している。白血球はそれぞれ固有の接着分子を発現し、一方、血管内皮も組織により異なる接着分子を発現する。両者の組み合わせにより白血球の移動経路が形成される。さらに、接着分子はこのような細胞移動のみならず、細胞どうしの一時的な結合が必要となるような、さまざまな場面で働いている。46

好中球は走化性因子に導かれて感染部位へ向かう

血管外に出た好中球は、さらに感染部位へ向かってアメーバ運動によって移動する。このとき好中球を引きつけるのは、活性化マクロファージから放出されるケモカイン、細菌や組織の分解産物、補体 [p.26参照]の断片などである。このように細胞が化学物質の濃度勾配に従って組織内を移動することを**走化性 chemotaxis**と呼び、走化性を促す物質を**走化性因子 chemotactic factor**と呼ぶ47。

ケモカイン chemokine とは、走化性因子として働くサイトカイン chemotactic cytokine という意味である。数十種類のケモカインが同定され、いずれもN末端側に4つのシステイン残基(C)を持ち、その配列からCCケモカインやCXCケモカインなどのサブファミリーに分類される。

食細胞は複数の殺菌機構を備えている 48

細胞が細菌などの大きな粒子(直径0.5μm以上)を細胞内に取り込むことを**貪食 phagocytosis**と呼び、貪食を専門とするマクロファージと好中球を**食細胞 phagocyte**と呼ぶ。細菌などの異物に接触すると、食細胞の細胞膜がくび

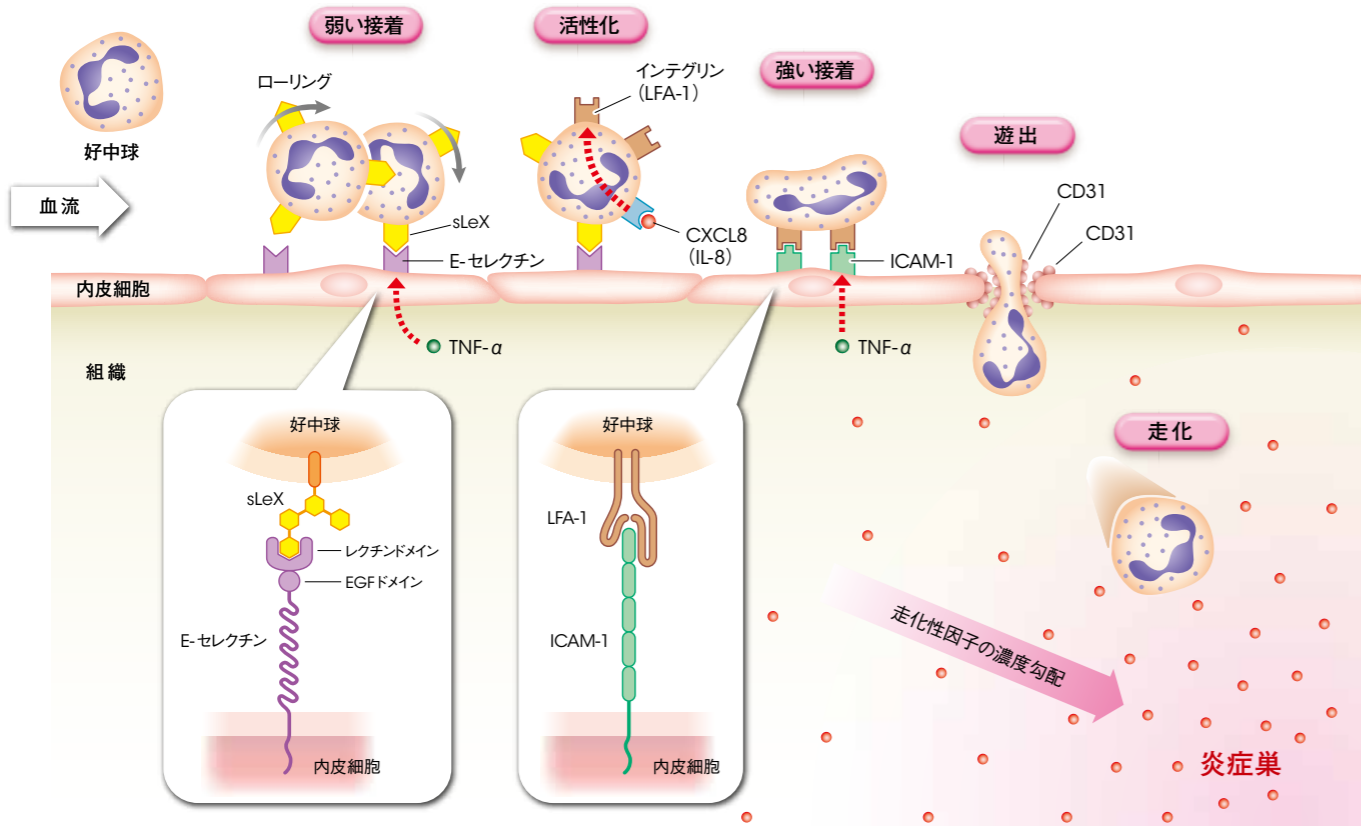
れて、内部に異物を閉じ込めた空胞(食胞 phagosome)を形成する。食胞はライソソームと融合して**ファゴライソソーム**となり、その中で細菌は消化される。

ファゴソーム膜には**NADPH**オキシダーゼが存在し、 O_2 に電子を供与して $\cdot O_2^-$ (スーパーオキシド)を生成する。 $\cdot O_2^-$ はさらに H_2O_2 (過酸化水素)や $\cdot OH$ (ヒドロキシラジカル)に転換される。これらの酸素化合物は**活性酸素**と呼ばれ、それ自身殺菌作用を持つ。

ファゴソームにライソソームが融合すると、殺菌作用はさらに強力となる。好中球のライソソームは加水分解酵素のほかに、**ミエロペルオキシダーゼ myeloperoxidase**を含む。ミエロペルオキシダーゼは H_2O_2 を利用してファゴソーム内の Cl^- を酸化し、**HOCl**(次亜塩素酸)を生成する。

これらの機構により細菌の細胞壁は破壊され、その死がいは酵素により消化される。細菌を貪食した好中球は数日のうちに死滅する。その際、好中球に含まれる酵素が放出され、周囲組織を融解する。炎症巣にみられる膿は、こうして生じた組織の崩壊物と好中球の死がいからなる。マクロファージは貪食後も生き残り、抗原提示を行う(48)。

45 好中球の血管外遊出と走化



46 接着分子の働き

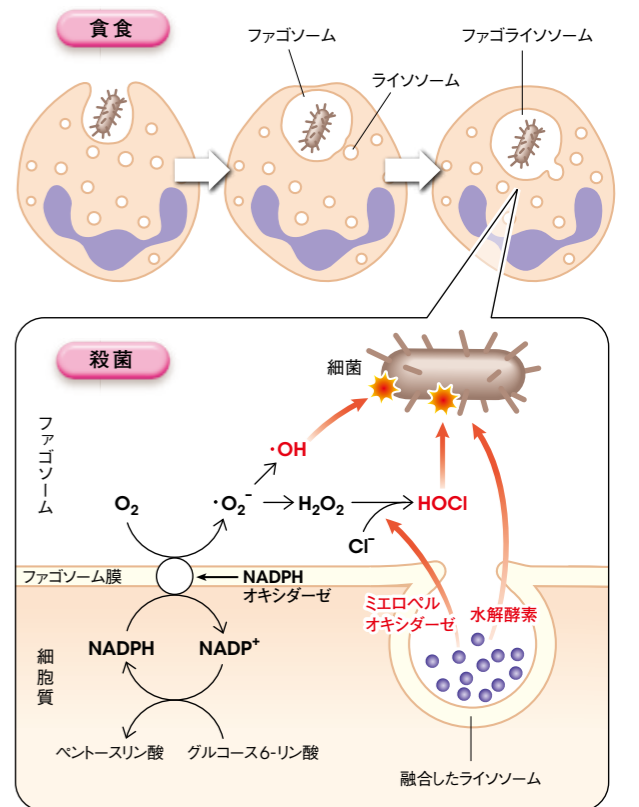
1	白血球の血管外遊出 顆粒球、リンパ球、単球と血管内皮細胞との接着
2	リンパ球の分化・成熟 B細胞と骨髄間質細胞、T細胞と胸腺間質細胞との接着
3	免疫担当細胞どうしの接着 T細胞と抗原提示細胞との接着
4	細胞傷害作用の補助 細胞傷害性T細胞と標的細胞との接着
5	リンパ球のホーミング リンパ球と特定組織の血管内皮細胞との接着

47 走化性因子

ケモカイン	走化性因子	由来	動員する細胞		
CXCL13 (BCA-1/BLC)	CXCL8 (IL-8)	濾胞性樹状細胞 [p.50参照]	B細胞		
		血管内皮細胞、線維芽細胞、マクロファージなど	好中球		
		CCL2 (MCP-1)	CCL5 (RANTES)	補体成分	好中球をはじめとするさまざまな白血球
	fMet-Leu-Phe	細菌に特有のペプチド			

BCA: B cell attracting chemokine
BLC: B lymphocyte chemoattractant
MCP: monocyte chemotactic protein
RANTES: regulated on activation normal T cell expressed and secreted
(ケモカインは特定の白血球集団を選択的に動員することに注意)

48 好中球による貪食と殺菌



活性化した樹状細胞が適応免疫を発動させる

樹状細胞はリンパ節に移動し抗原を提示する 65

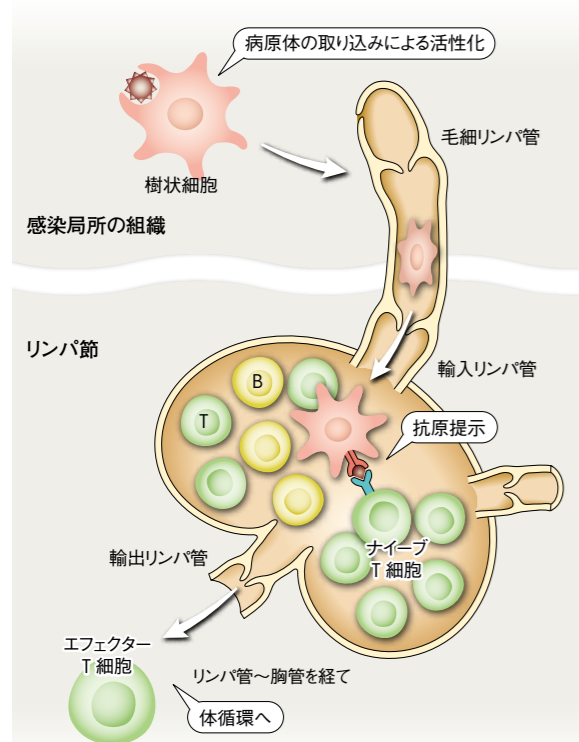
自然免疫が病原体感染局所の組織で発動するのに対して、適応免疫はリンパ節などの二次リンパ器官で発動する。

感染組織では、組織の門番 sentinel cell である肥満細胞やマクロファージ、および樹状細胞が活性化し、炎症メディエーターを放出して炎症反応を誘導する。感染組織で病原体を取り込んだ樹状細胞は、毛細リンパ管を經由して近傍のリンパ節へ移動し、適応免疫を発動させる。

リンパ節では、血中からホーミング(p.33参照)したナイーブB細胞とナイーブT細胞が抗原を探している。このうち、ナイーブT細胞に病原体由来の抗原を“見せる”のが、リンパ節に移動してきた樹状細胞である。樹状細胞は病原体に由来するペプチド(抗原ペプチド antigenic peptide)をMHC分子(p.40参照)の“溝”にのせて、細胞膜に表出する。以上の過程を抗原提示 antigen presentation と呼ぶ。このMHC分子上の抗原ペプチドに特異的に結合するT細胞受容体をもつナイーブT細胞が活性化・増殖し、エフェクターT細胞に分化する。すなわち、樹状細胞はナイーブT細胞に抗原を提示することで適応免疫を発動させる。

65 樹状細胞による抗原提示

感染局所の組織で病原体を取り込んだ樹状細胞は活性化し、近傍のリンパ節に移動して、ナイーブT細胞に抗原を提示する。するとナイーブT細胞はリンパ節内で活性化・増殖してエフェクターT細胞に分化する。



樹状細胞のサブセット cDC2 がナイーブ CD4⁺T 細胞を活性化させる

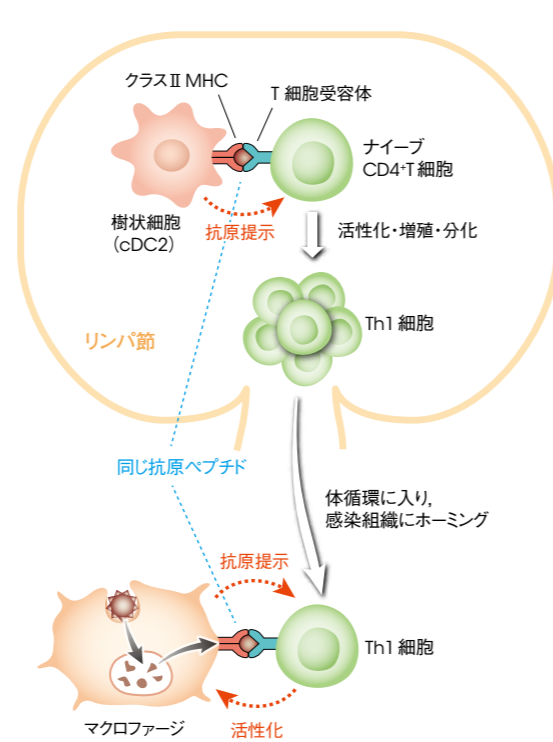
cDC2 (classical dendritic cell 2) と呼ばれるサブセットの樹状細胞は、抗原ペプチドをクラス II MHC 分子(77) にのせてナイーブ CD4⁺T 細胞に提示する。抗原提示による刺激に加えて共刺激と呼ばれるもう一種類の刺激(74)をcDC2から受けたナイーブ CD4⁺T 細胞は、活性化・増殖し、エフェクター CD4⁺T 細胞(ヘルパー T 細胞)に分化する。ヘルパー T 細胞には複数のサブセットがある(75)。

Th1 細胞は感染組織でマクロファージを助ける 66

Th1細胞と呼ばれるサブセットのヘルパー T細胞は、リンパ節から出て体循環に入り、感染組織にホーミングする。感染組織では、炎症性サイトカインの作用で細血管の内皮細胞上にE-セレクトインやICAM-1などの接着分子が発現しており(p.24参照)、Th1細胞上にはこれらの接着分子に対する受容体が発現しているからである。感染組織でTh1細胞は、過去にリンパ節でcDC2から提示された抗原と同じ抗原を提示するマクロファージを活性化する。

66 Th1 細胞の機能

Th1細胞はリンパ節を出て感染組織にホーミングする。感染組織でTh1細胞は、過去にリンパ節でcDC2から提示された抗原と同じ抗原を提示するマクロファージを活性化する。



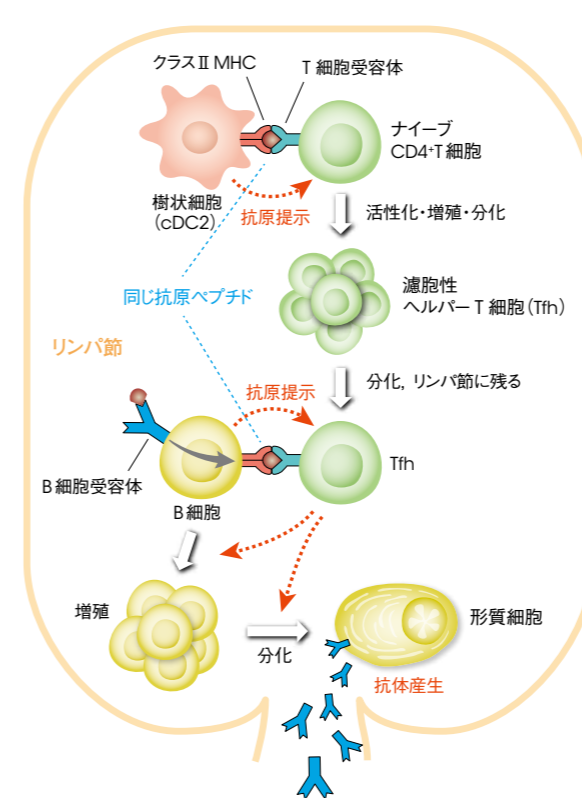
濾胞性ヘルパー T 細胞はリンパ節にとどまり、B 細胞に抗体を産生させる 67

cDC2による抗原提示と共刺激により生じたヘルパー T細胞の一部は、濾胞性ヘルパー T細胞 follicular helper T cell; Tfhとしてリンパ節にとどまり、B細胞に抗体を産生させる。

感染組織で病原体を取り込んだcDC2が、毛細リンパ管を經由してリンパ節に向かうのと同時に、病原体の成分(抗原)も毛細リンパ管を經由して同じリンパ節に集められる。その抗原に特異的に結合するB細胞受容体を表出するナイーブB細胞は、やがて同じB細胞受容体を抗体として細胞外に産生するようになる。その前段階としてB細胞は、B細胞受容体を使って抗原を細胞内に取り込む。そして抗原ペプチドをクラス II MHC分子にのせて、Tfhに提示する。するとTfhは、このB細胞を活性化して増殖させ、形質細胞に分化させて抗体を産生させる。形質細胞から産生された抗体は、リンパ節を出て体循環に入り、血管透過性の亢進した感染局所で滲出し、病原体をオプソニン化したり、補体を活性化することで病原体を駆除する。

67 濾胞性ヘルパー T 細胞 (Tfh) の機能

Tfhはリンパ節にとどまる。リンパ節でTfhは、過去にcDC2から提示された抗原と同じ抗原を提示するB細胞を活性化し、抗体を産生させる。抗体はリンパ節を出て体循環に入り、感染組織に到達して作用を発揮する。



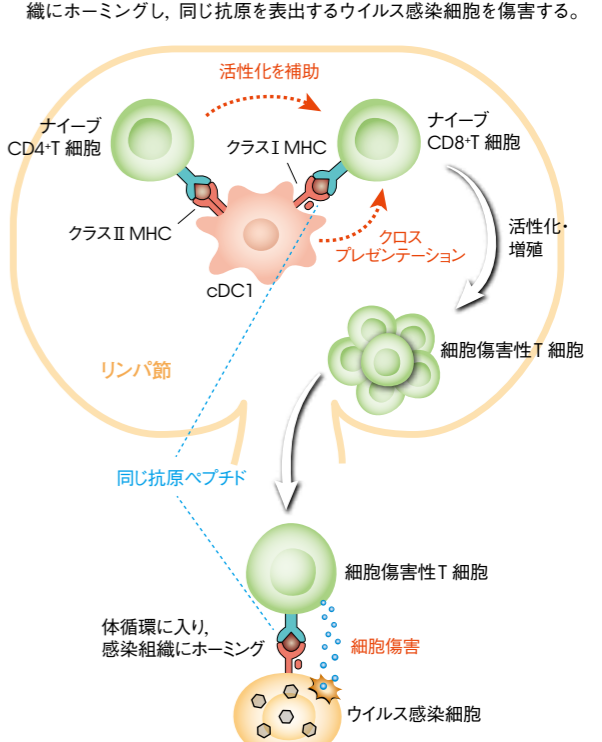
樹状細胞のサブセット cDC1 がナイーブ CD8⁺T 細胞を活性化させる 68

ウイルス感染細胞は、ウイルスに由来する抗原ペプチドをクラス I MHC分子にのせて細胞膜に表出する。これを認識して傷害するエフェクターT細胞が、細胞傷害性T細胞 cytotoxic T cell, cytotoxic T lymphocyte; CTLである。

リンパ節でナイーブ CD8⁺T細胞を活性化しCTLを生み出すのは、cDC1と呼ばれるサブセットの樹状細胞である。感染組織でウイルスを取り込んだcDC1は、ウイルス由来の抗原ペプチドをクラス II MHC分子にのせて、ナイーブ CD4⁺T細胞に提示するのと同時に(通常の抗原提示)、クラス I MHC分子にものせて、ナイーブ CD8⁺T細胞に提示する(クロスプレゼンテーションと呼ばれる特殊な抗原提示)。cDC1によるクロスプレゼンテーションと、近傍の CD4⁺T細胞による補助を受けたナイーブ CD8⁺T細胞は活性化・増殖し、CTLへ分化する。CTLはリンパ節を出て感染組織にホーミングし、過去にcDC1から提示された抗原と同じ抗原を表出する細胞、すなわちウイルス感染細胞を認識して傷害する。

68 細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の機能

cDC1と呼ばれるサブセットの樹状細胞は、取り込んだウイルスに由来する抗原ペプチドをクラス I MHCにのせてナイーブ CD8⁺T細胞に提示する(クロスプレゼンテーション)。この結果生じたCTLは、リンパ節を出て感染組織にホーミングし、同じ抗原を表出するウイルス感染細胞を傷害する。



病原体の種類に応じて適切なT細胞が誘導される

体液性免疫と細胞性免疫は互いに補い合う 73

病原体の成分を抗原として特異的に認識する適応免疫は、体液性免疫と細胞性免疫とに分類される。**体液性免疫** humoral immunityは抗体が主体となって働く免疫応答で、**細胞性免疫** cellular immunityはT細胞が主体となって働く免疫応答である。

しかし、体液性免疫においても、抗体産生を指揮する濾胞性ヘルパーT細胞が大きな役割を担っている(67)。また、Th1細胞がマクロファージを活性化する応答(66)は細胞性免疫の典型であるが、抗体が病原体に結合することでマクロファージの貪食能が一層高まる(オプソニン化)(50)。つまり、体液性免疫と細胞性免疫は相互に協力し合う。その中心で“指揮官”として働くのがヘルパーT細胞である。

ナイーブT細胞を活性化するには、抗原提示による刺激と同時に共刺激が必要である 74

T細胞は、抗原ペプチドをのせたMHC分子を**T細胞受容体** T cell receptor ; **TCR**で認識する。ただし、まだ抗原と接触していないナイーブT細胞を活性化するには、抗原提示による刺激に加えて、共刺激costimulationと呼ばれ

るもう1種類の刺激が必要である。むしろ共刺激のない状態で抗原を提示されたナイーブT細胞は、その抗原に反応しなくなる。これを**無反応** anergyと呼ぶ。

ナイーブT細胞に共刺激を与える分子を**共刺激分子** costimulatory moleculeと呼び、たとえば活性化した樹状細胞が表出する糖蛋白質CD80/CD86が代表的である。ナイーブT細胞は樹状細胞から抗原を提示されるのと同時に、樹状細胞上のCD80/CD86をCD28分子で受け止めることで活性化・増殖し、エフェクターT細胞に分化する。

病原体の種類に応じて適切なヘルパーT細胞が誘導される 75

ナイーブCD4⁺T細胞は、リンパ節で樹状細胞による抗原提示と共刺激を受けて活性化・増殖するとともに、樹状細胞が産生するサイトカインの影響を受けて最適なCD4⁺T細胞へ分化する。

リンパ節に残り、B細胞の抗体産生を指揮するヘルパーT細胞は、**濾胞性ヘルパーT細胞** follicular helper T cell ; **Tfh細胞**である。

リンパ節から出て感染組織へホーミングするヘルパーT細胞として、**Th1細胞**と**Th17細胞**がある。

73 免疫応答のまとめ

基本的な分類

自然免疫	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚・粘膜の上皮細胞による防御 組織のマクロファージ・肥満細胞によって誘導される炎症反応
適応免疫	<ul style="list-style-type: none"> 体液性免疫：抗体が主体となって働く適応免疫 細胞性免疫：T細胞が主体となって働く適応免疫

新しい分類

1型免疫応答	<ul style="list-style-type: none"> 細胞傷害性T細胞による細胞傷害 Th1細胞によるマクロファージの活性化
2型免疫応答	<ul style="list-style-type: none"> Th2細胞による好酸球などの活性化
3型免疫応答	<ul style="list-style-type: none"> Th17細胞による好中球などの活性化

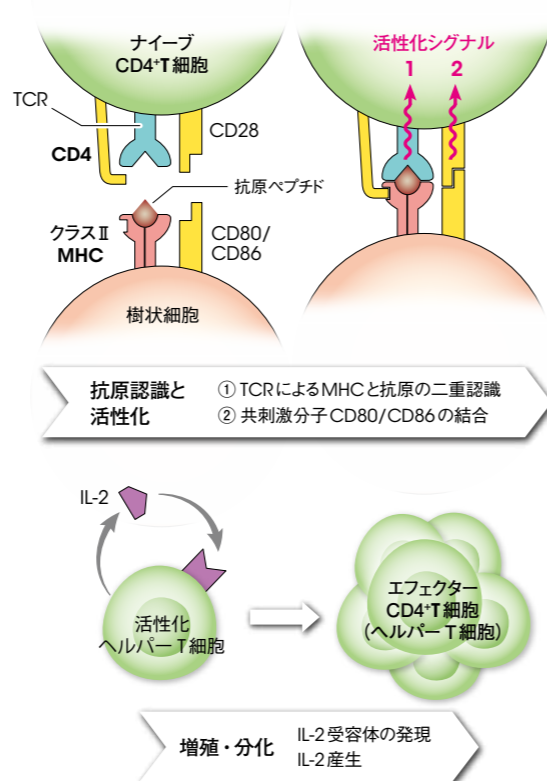
自然免疫と適応免疫の共同作業

- 樹状細胞が自然免疫と適応免疫の橋渡しをする
- 適応免疫の主役(T細胞と抗体)が食細胞を助ける

体液性免疫と細胞性免疫の共同作業

- B細胞の抗体産生を濾胞性ヘルパーT細胞が指揮する
- 抗体が病原体に結合して食細胞の貪食能を亢進させる(オプソニン化)

74 ナイーブCD4⁺T細胞の活性化



Th1細胞はインターフェロン- γ を分泌してマクロファージの消化能力を高める。Th17細胞はIL-17を分泌することからその名がある。IL-17は上皮細胞に作用して抗菌物質であるディフェンシンの産生を高めたり、周囲の細胞に働きかけて、好中球を引き寄せるケモカインを放出させる。結果として、Th17細胞は細胞外に寄生しようとする細菌や真菌に対する免疫応答を指揮する。

蠕虫に代表される寄生虫に対する免疫応答を指揮するのは**Th2細胞**である。Th2細胞が分泌するIL-5は好酸球を活性化し、IL-4とIL-13は上皮細胞による粘液産生を高めることで蠕虫の駆除を促す。

このように、様々な病原体に応じて、それに適したヘルパーT細胞が誘導される。

細胞傷害性T細胞は標的細胞にアポトーシスを誘導する 76

CD8⁺T細胞は、抗原ペプチドをのせたクラスI MHC分子をTCRで認識する。ナイーブCD8⁺T細胞を活性化する際にも、樹状細胞からの抗原提示と共刺激の両者が必要である。しかし、いったん活性化・増殖して分化したエフェクターCD8⁺T細胞(**細胞傷害性T細胞** cytotoxic T cell/cy-

totoxic T lymphocyte ; **CTL**)は、抗原ペプチドをのせたクラスI MHC分子を認識するだけで、共刺激なしに標的細胞を脱顆粒によって傷害する。顆粒中のパーフォリン perforinは補体成分C9(51)に似た蛋白質で、標的細胞の細胞膜にドーナツリング状の穴を形成する。この穴からグランザイム granzymeと呼ばれる酵素を標的細胞内に注入する。グランザイムは標的細胞質内の一連の酵素を活性化し、アポトーシス apoptosisを誘導する。

アポトーシスは、細胞内のシグナル伝達によって**制御された細胞死** regulated cell deathの1つである。アポトーシスにおいては細胞の収縮、DNAの断片化、染色体の凝縮が起こる。やがて細胞内物質が放出されないまま細胞が断片化し、マクロファージによって貪食されるため、病原体の処理の上で都合がよい。

CTLはまたFasリガンドを細胞表面に持つ。Fasリガンドが標的細胞のFasに結合すると、細胞内情報伝達系を介してアポトーシスを誘導する。

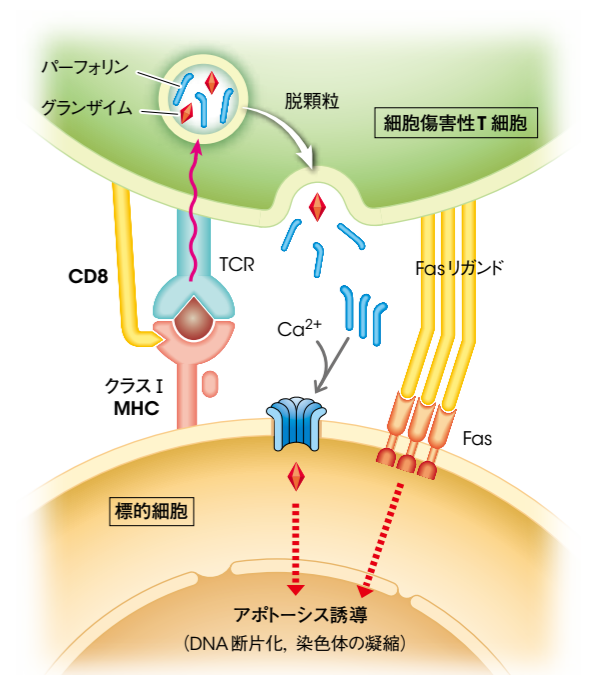
●プログラムされた細胞死 programmed cell death
意味に幅がある用語の1つで、狭義にはアポトーシスを意味し、広義には制御された細胞死を意味する。

75 ヘルパーT細胞のサブセット

ヘルパーT細胞のサブセット	産生するサイトカイン	主な標的細胞	作用
Th1	IFN- γ	マクロファージ	マクロファージを活性化し、消化能力を高める
Th17	IL-17, 22	好中球	上皮細胞や好中球を活性化し、細胞外に寄生する細菌や真菌に対抗する
Th2	IL-4, 5, 13	好酸球	好酸球を活性化したり、上皮細胞の粘液産生を高めることで寄生虫に対抗する
Tfh	IL-21	B細胞	B細胞の抗体産生を指揮する

76 細胞傷害性T細胞によるアポトーシスの誘導

脱顆粒によって放出されたパーフォリンは、標的細胞の細胞膜にドーナツリング状の穴を開ける。そこからグランザイムを注入し、標的細胞のアポトーシスを誘導する。細胞膜上のFasリガンドとFasを介した相互作用も標的細胞のアポトーシスを誘導する。



粘膜面は常に外来抗原にさらされており、粘膜関連リンパ組織が防御する

成人の体内には約 5×10^{11} 個のリンパ球があり、そのうち約2% (10^{10} すなわち100億個)は血中に存在し、約90%はリンパ組織もしくはリンパ器官に存在する。

96 一次リンパ器官と二次リンパ器官

リンパ組織は、細網組織とその網目を埋めるリンパ球からなる。リンパ組織から主に構成される器官をリンパ器官と呼ぶ。リンパ器官(組織)は、一次リンパ器官と二次リンパ器官(組織)に分けられる。一次リンパ器官はリンパ球が成熟する場であり、B細胞が成熟する骨髄とT細胞が成熟する胸腺をさす。これに対し、二次リンパ器官は、外来性の抗原を集め、リンパ球に抗原を接触させることで適応免疫を発動させる場である。たとえばリンパ節はリンパ行性の抗原を、脾臓は血行性の抗原を集め、後述する粘膜関連リンパ組織は、腸管粘膜や気道粘膜を経由した抗原を集めてリンパ球に接触させる。

一次リンパ器官で成熟したリンパ球は血中に入り、二次リンパ器官にホーミングして抗原を探す。そこで抗原と接触しなかったリンパ球は血中に戻り、再び二次リンパ器官にホーミングして抗原を探す(リンパ球の再循環98)。

97 粘膜関連リンパ組織(MALT)

消化管や気道の粘膜直下の組織である**粘膜固有層 lamina propria**にはリンパ組織が存在する。これを**粘膜関連リンパ組織 mucosa associated lymphoid tissue ; MALT**と呼び、扁桃、気管支関連リンパ組織(bronchus --- ; BALT)、腸管関連リンパ組織(gut --- ; GALT)などがある。MALTの中では特にGALTが発達している。

B細胞が結節状に密集した構造物をリンパ小節 lymphatic nodule (リンパ濾胞 lymphatic follicle) と呼ぶ。粘膜固有層にはリンパ小節が豊富に存在し、多くは単独で散在する**孤立リンパ小節 solitary lymphatic nodule**である。数十個のリンパ小節が塊状の**集合リンパ小節 aggregated lymphatic nodule**をなすこともあり、たとえば回腸の**パイエル板 Peyer's patch**や扁桃がこれに相当する。

リンパ小節(リンパ濾胞)の周囲にはT細胞が主に集積し、**傍濾胞域 parafollicular area**を形成する。傍濾胞域を走る**毛細血管後細静脈 postcapillary venule**は、立方形の内皮細胞からなり、**高内皮細静脈 high endothelial venule ; HEV**と呼ばれる。HEVはナイーブリンパ球がMALTにホーミングする門戸であるとともに、MALTで分化したエフェクターリンパ球が粘膜全体にホーミングする門戸でもある。

98 M細胞が腸管腔の抗原を直下に運ぶ

パイエル板を覆う上皮には、**M細胞**と呼ばれる特殊な上皮細胞が散在する(吸収上皮細胞と異なり、微絨毛に乏しく、微小ヒダ microfold を持つことからその名がつけられた)。M細胞の細胞質は薄く、基底側に樹状細胞やリンパ球を抱え込む。M細胞は腸管内腔の抗原を取り込み、そのままの状態直下の樹状細胞やB細胞に運ぶ。樹状細胞はナイーブCD4⁺T細胞に抗原を提示し、濾胞性ヘルパーT細胞(T_H細胞)(97)に分化させる。T_H細胞は、同じ抗原を取り込み提示するB細胞を活性化し、形質細胞の前駆細胞である**形質芽細胞 plasmablast**に分化させる。

MALTで生じたエフェクターリンパ球は、体内の粘膜全体にホーミングする

MALTで活性化し分化したエフェクターリンパ球(特に形質芽細胞)は、リンパ管から胸管を経ていったん血中に入るが、体内の粘膜全体の固有層にホーミング(p.33参照)するように刷り込まれる。すなわち、MALTで生じたエフェクターリンパ球は、粘膜固有層におけるHEV内皮細胞上に発現する接着分子(mucosal addressin cell adhesion molecule 1 ; MAdCAM-1)に特異的に結合するリガンド($\alpha_4\beta_7$

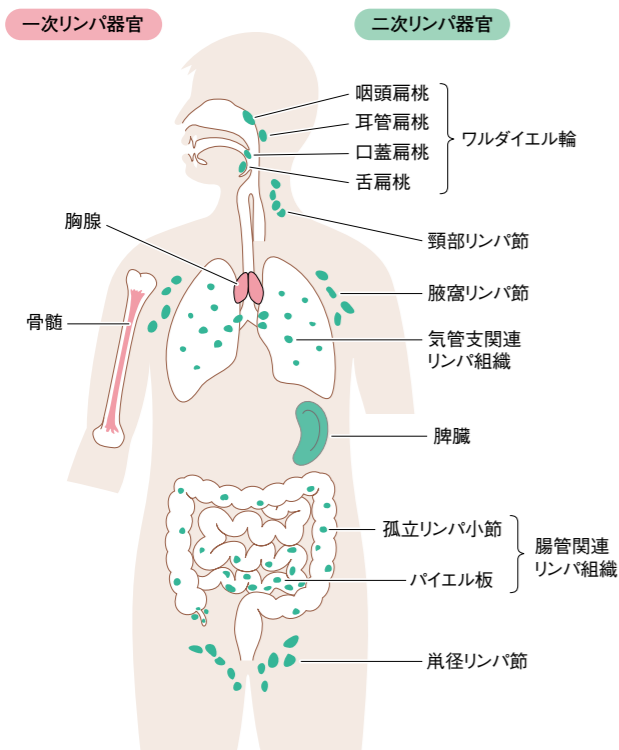
インテグリン)を発現する。また、MALTで生じたエフェクターリンパ球は、腸管上皮細胞が分泌するケモカイン(CCL25)に対する受容体(CCR9)を発現する。MALTで生じたエフェクターリンパ球をこのように粘膜固有層にホーミングするように刷り込むのは、MALTの樹状細胞が産生するレチノイン酸である。

二量体IgAは腸管腔内に分泌されて粘膜を保護する

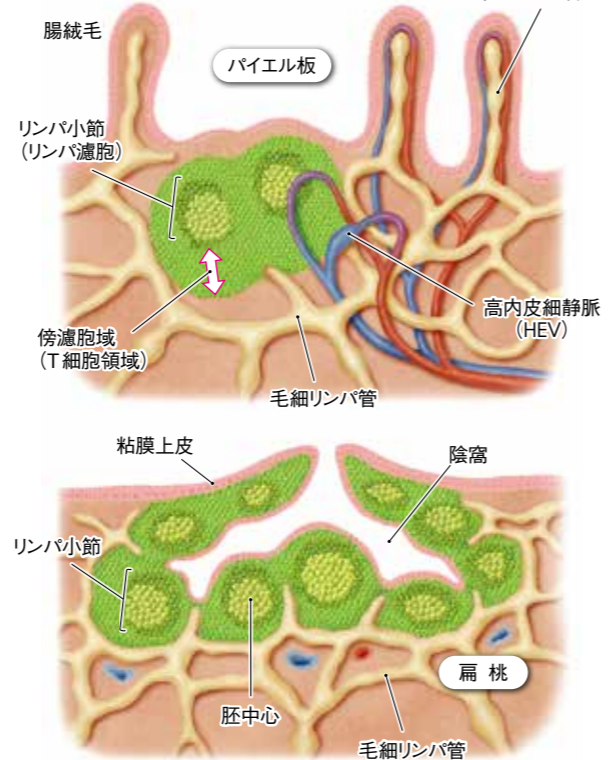
粘膜固有層にホーミングした形質芽細胞は、形質細胞に分化して二量体IgAを産生する。二量体IgAは、腸管上皮細胞の基底膜側(第V巻参照)の表面上に発現する**ポリIg受容体**に結合することで細胞内に取り込まれ、腸管腔内に輸送される(細胞を縦断する輸送をトランスサイトーシスと呼ぶ)。

輸送小胞が管腔側の細胞膜と癒合する際に、ポリIg受容体は分解され、その一部が**分泌成分 secretory component**としてIgAに結合した状態で腸管腔内に分泌される。分泌成分は、IgAが腸内細菌に由来する酵素によって分解されることを防ぐ。このようにして腸管腔内に分泌された**IgA(分泌型IgA)**は粘液中にとどまり、抗原を中和することで組織への感染を防ぐ。

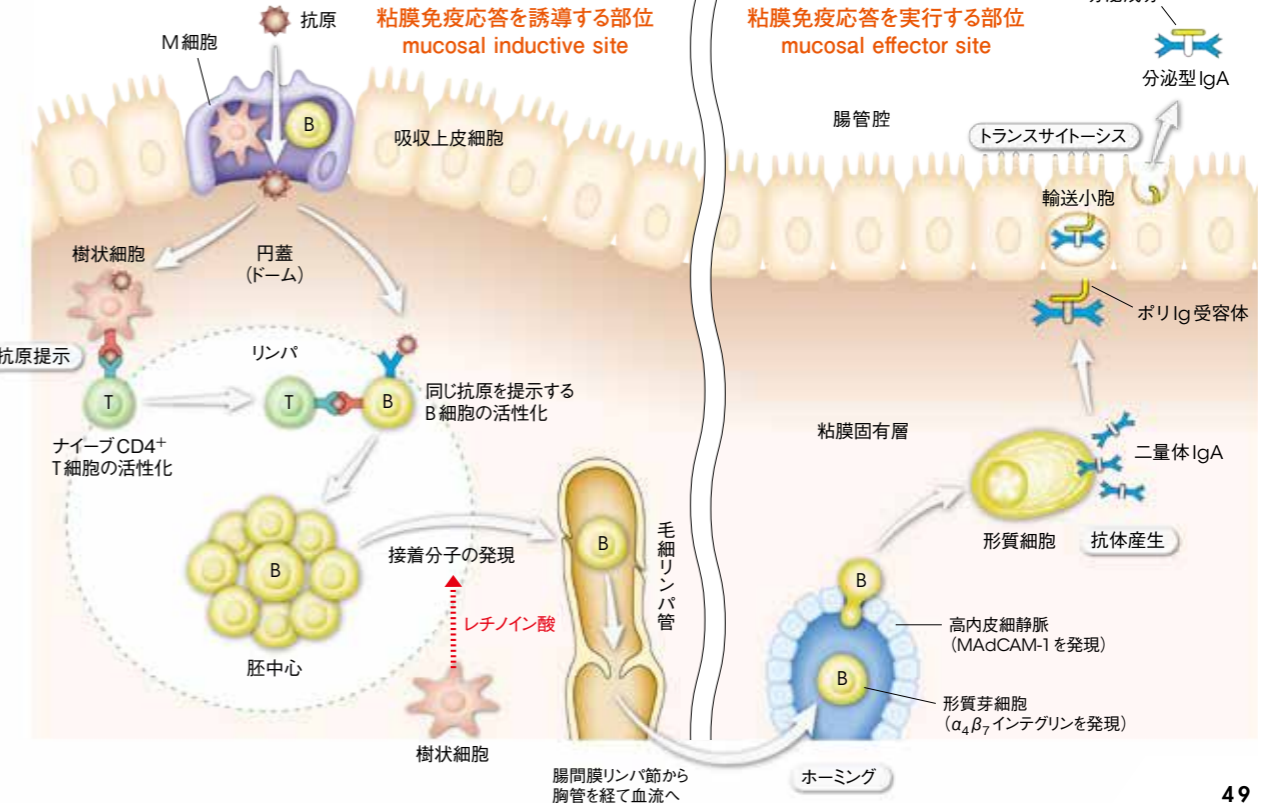
96 主なリンパ器官(組織)



97 粘膜関連リンパ組織(MALT)



98 腸管免疫



視床下部と下垂体は神経内分泌を行う機能単位である

視床下部は内分泌系の中核である 7

視床下部 hypothalamus は間脳の最下部をなす領域で、文字通り視床の前下方に位置し、視床下溝によって視床と境されている。視床下部は第三脳室の前下部を囲むように位置し、その側壁と底部とを形成する。

視床下部は重さ4gほどにすぎないが、多くの神経核を含む灰白質からなり、生命維持に重要な役割を担っている。自律神経系の最高中枢であり、体温調節、摂食・飲水、血糖調節、性行動などを司る〔第Ⅸ巻参照〕。また、視床下部の神経細胞はホルモン産生細胞でもあり、ここで産生されたホルモンは下垂体に送られ、内分泌系の調節にあずかる。視床下部から下垂体へのホルモン輸送経路は次の2系統に大別される。

①視索上核 supraoptic nucleus や室傍核 paraventricular nucleus の神経細胞は、バソプレシン (抗利尿ホルモン) やオキシトシンを産生する。これらの神経細胞は軸索突起を下垂体後葉まで伸ばしており、産生されたホルモンは軸索流によって輸送され、神経終末より分泌される。

②弓状核 arcuate nucleus や視索前核 preoptic nucleus など

では、下垂体前葉ホルモンの分泌を刺激あるいは抑制するホルモンが産生される。この部の神経細胞の軸索突起は正中隆起で終わっており、ここで神経終末より分泌されたホルモンは、毛細血管から下垂体門脈を介して下垂体前葉に送られ、各種前葉ホルモンの分泌を調節する。

このように、神経系によって内分泌系が制御される機構を神経内分泌 neuroendocrine system という。視床下部 (神経系) と下垂体 (内分泌系) は神経内分泌における機能単位を構成しており、視床下部-下垂体系と呼ぶ (このほかに交感神経-副腎髄質系などがある)。さらに、視床下部-下垂体系は、副腎皮質・甲状腺・性腺といった下位の内分泌器官のホルモン分泌を調節する中枢としての役割も果たしている。

下垂体は起源の異なる2つの部分からなる 8 9

視床下部は下方に向かって漏斗状に狭くなり、細い茎となって下垂体に連絡する。下垂体 hypophysis (pituitary gland) は重さ0.5~0.7gの小指頭大の内分泌器官で、蝶形骨体にあるトルコ鞍の凹み (下垂体窩) に納まっており、その上面は鞍隔膜と呼ばれる硬膜によって覆われる。

下垂体は、発生学的に起源の異なる2つの部分からなる。両者の境界は肉眼でも浅い溝として認められ、溝より前方の部分を前葉、後方の部分を後葉という。後葉とその上方に連なる漏斗は、胎生期に突出した間脳 (第三脳室底部) を原基として形成された部分で、あわせて神経性下垂体 neurohypophysis と呼ばれる。すなわち、神経性下垂体は神経外胚葉に由来する神経組織であり、視床下部と連続する領域である。

これに対し前葉は、胎生期の口窩 oral pit の上壁が陥入してできたラトケ囊 Rathke's pouch を原基とする。すなわち、前葉は上皮由来の腺組織からなる部分で、腺性下垂体 adenohypophysis と呼ばれる。発生段階において、ラトケ囊の前壁は厚く発達して前葉の主部をなす。一方、後壁からは中間部 (中間葉) が形成される。

視床下部-下垂体系のホルモン輸送 10

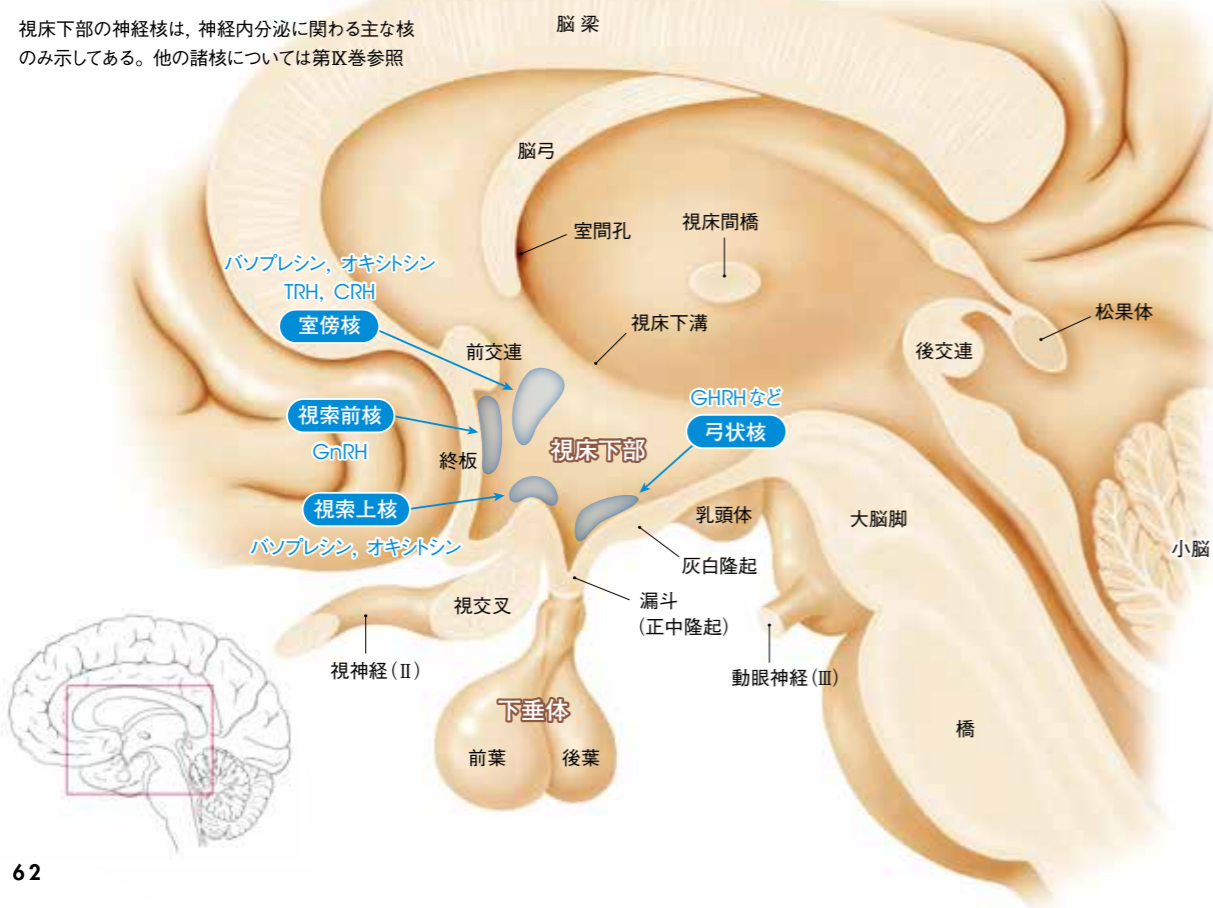
下垂体の血管系には2系統があり、神経性下垂体 (後葉) と腺性下垂体 (前葉) はそれぞれ別個の血管系を備えている。神経性下垂体には上下下垂体動脈 [≡内頸動脈の海綿静

脈洞部] が分布し、後葉内で毛細血管網を形成する。視索上核や室傍核からの神経線維は漏斗茎を通過して後葉に至り、毛細血管周囲に終末をつくる。神経終末から放出されたバソプレシンやオキシトシンは後葉の毛細血管内に入り、静脈から心臓へ還流したのち全身に送られる。

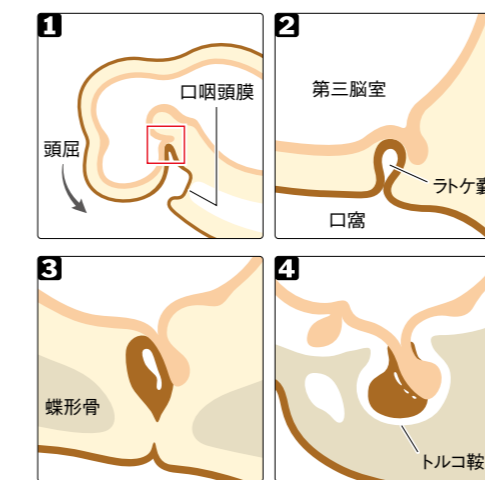
一方、腺性下垂体には上下下垂体動脈 [≡内頸動脈の大脳部] が分布する。この動脈は正中隆起 median eminence の内部で洞様毛細血管網 (一次毛細血管網) をつくったのち、数本の静脈に集まって前葉に達し、再び洞様毛細血管網 (二次毛細血管網) を形成する。これは腺性下垂体の特徴ともいえる血管系であり、下垂体門脈系 hypophyseal portal system と呼ばれる。弓状核や視索前核からの神経線維は正中隆起に到達して一次毛細血管網周囲で終末を形成し、ここで各種の視床下部ホルモンが放出される。血液に入ったホルモンは下垂体門脈に集められ、前葉にある二次毛細血管網から実質に至り、それぞれの前葉細胞に働いてホルモン分泌を制御する。このように、下垂体門脈系は視床下部ホルモンを直接 (高濃度で) 前葉に送る経路であり、きわめて効率的なホルモン輸送を実現している。

7 脳幹の矢状断面

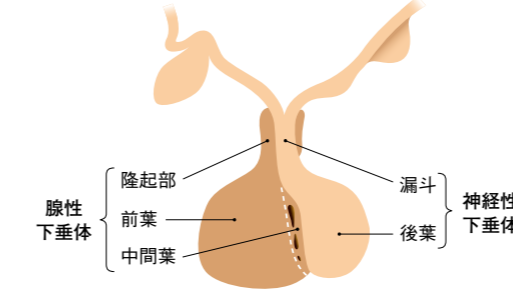
視床下部の神経核は、神経内分泌に関わる主な核のみ示してある。他の諸核については第Ⅸ巻参照



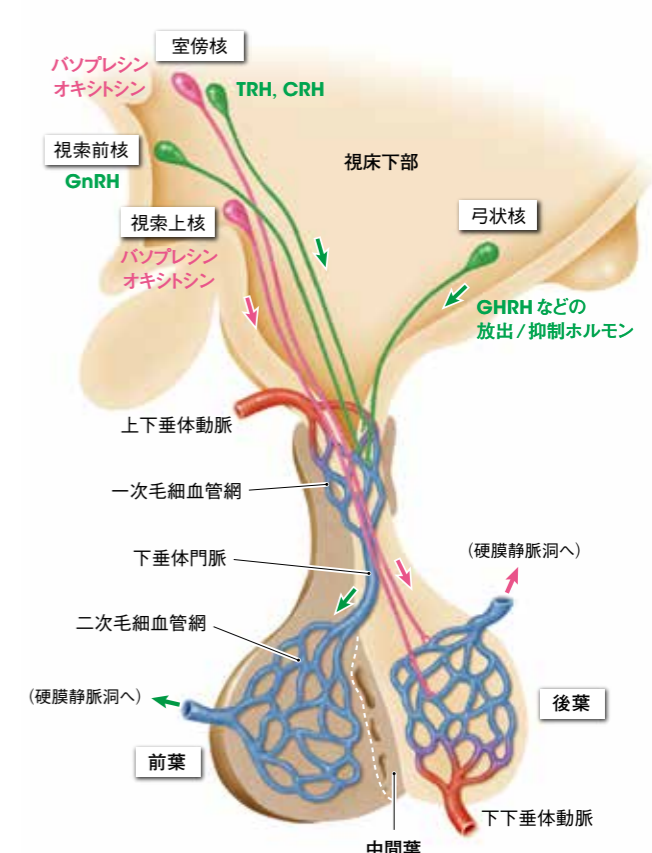
8 下垂体の発生



9 下垂体の区分



10 視床下部-下垂体系



コロイドを満たした濾胞上皮が甲状腺ホルモンをつくる

甲状腺は喉頭から気管にかけて位置する **23**

甲状腺 thyroid gland は喉頭と気管上部の前面に貼り付くように位置する内分泌器官で、重さは成人で15gほどである。通常、左右2葉からなり、甲状軟骨中部から第5～6気管軟骨の側面に位置する。左右両葉の連結部は**峡部**と呼ばれ、ここから細長い**錐体葉**(甲状舌管の遺残)が上方に伸びることもある。甲状腺は全体を線維性被膜で包まれ、輪状軟骨や気管軟骨に固着しているため、嚥下に伴い上下に移動する。その前面はさらに頸筋膜で覆われる。

甲状腺は血管分布に富み、上および下甲状腺動脈から毎分100mLにも達する血液を受ける。**上甲状腺動脈**は外頸動脈の枝で、左右両葉の上端より実質内へ進入する。**下甲状腺動脈**は甲状頸動脈(←鎖骨下動脈)から分かれ、総頸動脈の後ろを通過して両葉の後面に入る。ときに腕頭動脈あるいは大動脈弓から**最下甲状腺動脈**が分布することがある。甲状腺からの静脈血は、**上および中甲状腺静脈**(⇒内頸静脈)と**下甲状腺静脈**(⇒腕頭静脈)によって還流する。

甲状腺の背面には、麦粒大(径3～6mm)の**副甲状腺**(上皮小体) parathyroid glands が上下2対認められる。副甲状

腺は、血液カルシウム濃度上昇を促す**パラトルモン** parathormone を分泌する内分泌腺である。

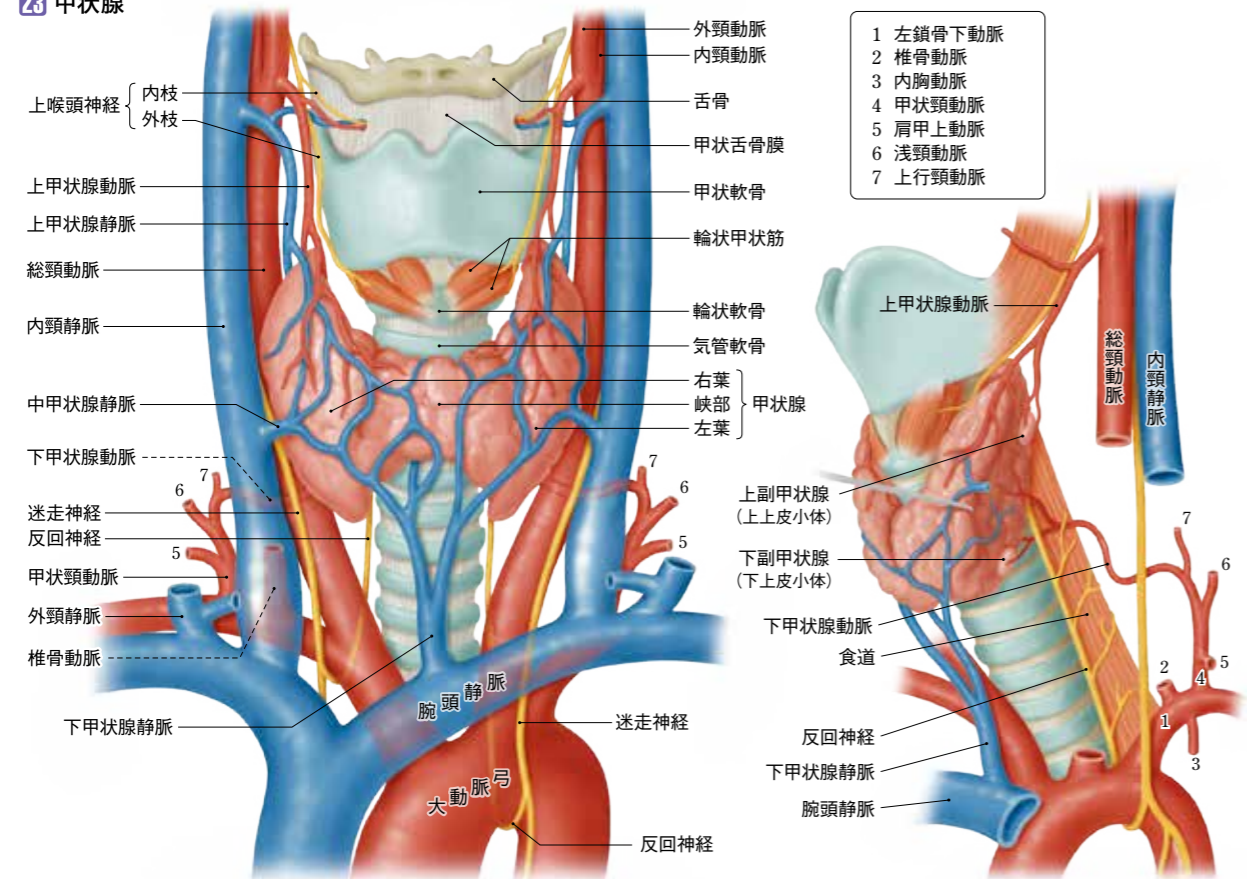
濾胞は甲状腺の構造・機能単位である **24 25**

甲状腺の被膜は血管とともに内部に入り込み、実質を多数の小葉に分ける。小葉は径50～100μmの**濾胞 follicle**で埋め尽くされている。濾胞は1層の**濾胞細胞 follicular cell**で囲まれた球状構造で、内部の濾胞腔は**コロイド**と呼ばれる粘稠な液体で満たされる。濾胞上皮は、通常は立方上皮であるが、ホルモン分泌が盛んな時期には丈の高い円柱上皮に変化する。コロイドの主成分は濾胞細胞の産生する**サイログロブリン thyroglobulin**という糖蛋白質で、PAS染色により赤く染まる。濾胞の周囲は多数の洞様毛細血管によって網状に取り囲まれている(第2巻参照)。

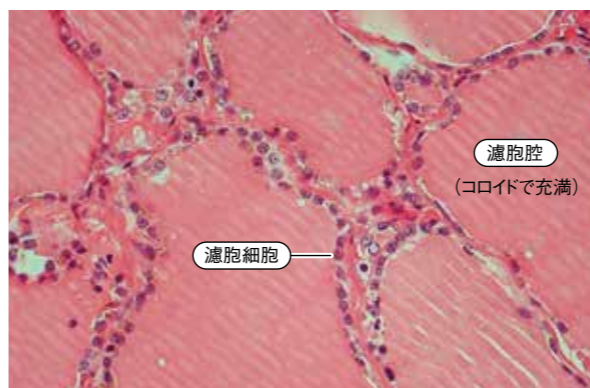
甲状腺ホルモンの産生・分泌様式は独特で、サイログロブリンの濾胞腔への分泌⇒再取り込み⇒ホルモンの血管側への分泌、という過程で行われる。

濾胞細胞で合成されたサイログロブリンは、開口分泌によって濾胞腔へ放出される。濾胞内のヨード濃度は高く、

23 甲状腺



24 甲状腺の濾胞

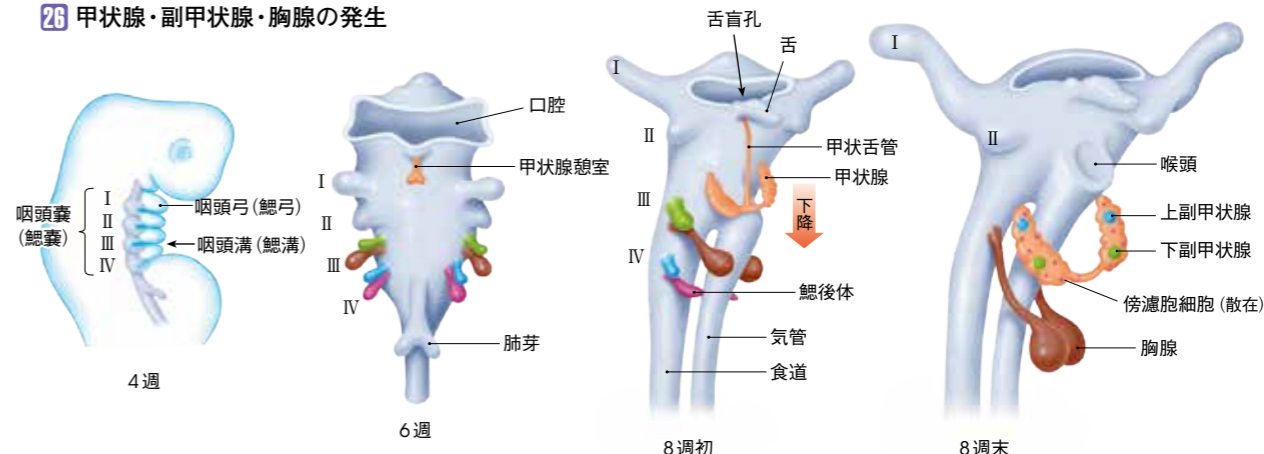


甲状腺ペルオキシダーゼの作用によりサイログロブリンのチロシン残基が容易にヨウ素化される。濾胞細胞はこれを再び取り込み、今度は基底側(血管側)に送り出すのである。その際、濾胞細胞は微絨毛を伸ばしてコロイドの一部を取り込み、**コロイド滴**と呼ばれる小胞を形成する。コロイド滴はライソソームと融合し、ここでサイログロブリンが加水分解されて甲状腺ホルモンが遊離する。こうしてできた甲状腺ホルモンは基底側の細胞膜を透過して分泌され、毛細血管内に入る。

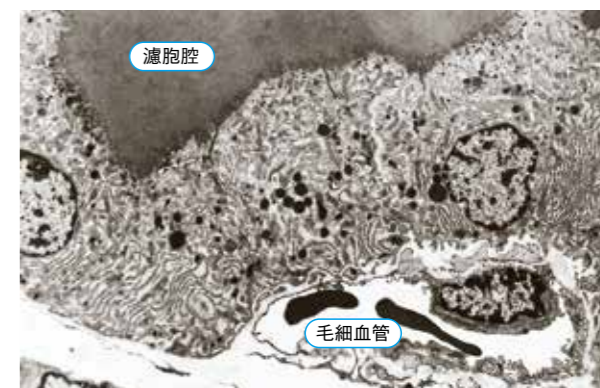
甲状腺には濾胞細胞とは異なる細胞も少数認められる。濾胞上皮と基底膜の間、あるいは濾胞どうしの間で濾胞腔から隔てられて存在する細胞で、**傍濾胞細胞 parafollicular cell (C細胞)**と呼ばれる。傍濾胞細胞は濾胞細胞とは発生起源が異なり、ペプチドホルモンのカルシトニンを含む暗調の分泌顆粒を持つ大きな明るい細胞として観察される[カルシトニンについてはp.79参照]。

副甲状腺には2種類の細胞が認められる **(89)**。**主細胞 chief cell**は実質細胞の大部分を占める径8～10μmの細胞で、明調な細胞質にはPTHを含む径200～300nmの分泌顆粒を持つ。**酸好性細胞 oxyphil cell**は径10μm以上に達

26 甲状腺・副甲状腺・胸腺の発生



25 濾胞細胞を電顕で見る



する大型の細胞で、ミトコンドリアが密在する大きな細胞質を持つ。この細胞の機能はよく分かっていない。

甲状腺は舌根部で発生し、頸部前面に向かって下降する **23**

胎生4週初め、咽頭底の内胚葉が陥入して、甲状腺の原基である**甲状腺憩室**が形成される。その後、憩室の先端は2葉に分かれて喉頭の高さまで下降する。はじめ甲状腺憩室は**甲状舌管 thyroglossal duct**によって咽頭腔と連絡するが、胎生8週頃、甲状舌管は舌根部(**舌盲孔**)を残して消滅する。甲状舌管が遺残して嚢胞(甲状舌管嚢胞 thyroglossal duct cyst)を形成することがあり、頸部正中線上に存在することから**正中頸嚢胞 median cervical cyst**と呼ばれる。

胎生4週の胚では、頸部の両側に**咽頭弓 pharyngeal arch**(**鰓弓 branchial arch**)と呼ばれる4対の隆起が認められ、咽頭側ではこれに対応して**咽頭嚢 pharyngeal pouch**が形成される。これらは魚類や両生類のエラに相当する構造である。副甲状腺は第3・第4咽頭嚢(鰓嚢)背側に生じ、下降してきた甲状腺の背面に付着する。第4咽頭嚢腹側に生じた鰓後体は、甲状腺に入って傍濾胞細胞に分化し(魚類では独立器官となる)、第3咽頭嚢腹側からは胸腺が発生する。

副腎は、発生起源と機能の異なる2種類の組織からなる

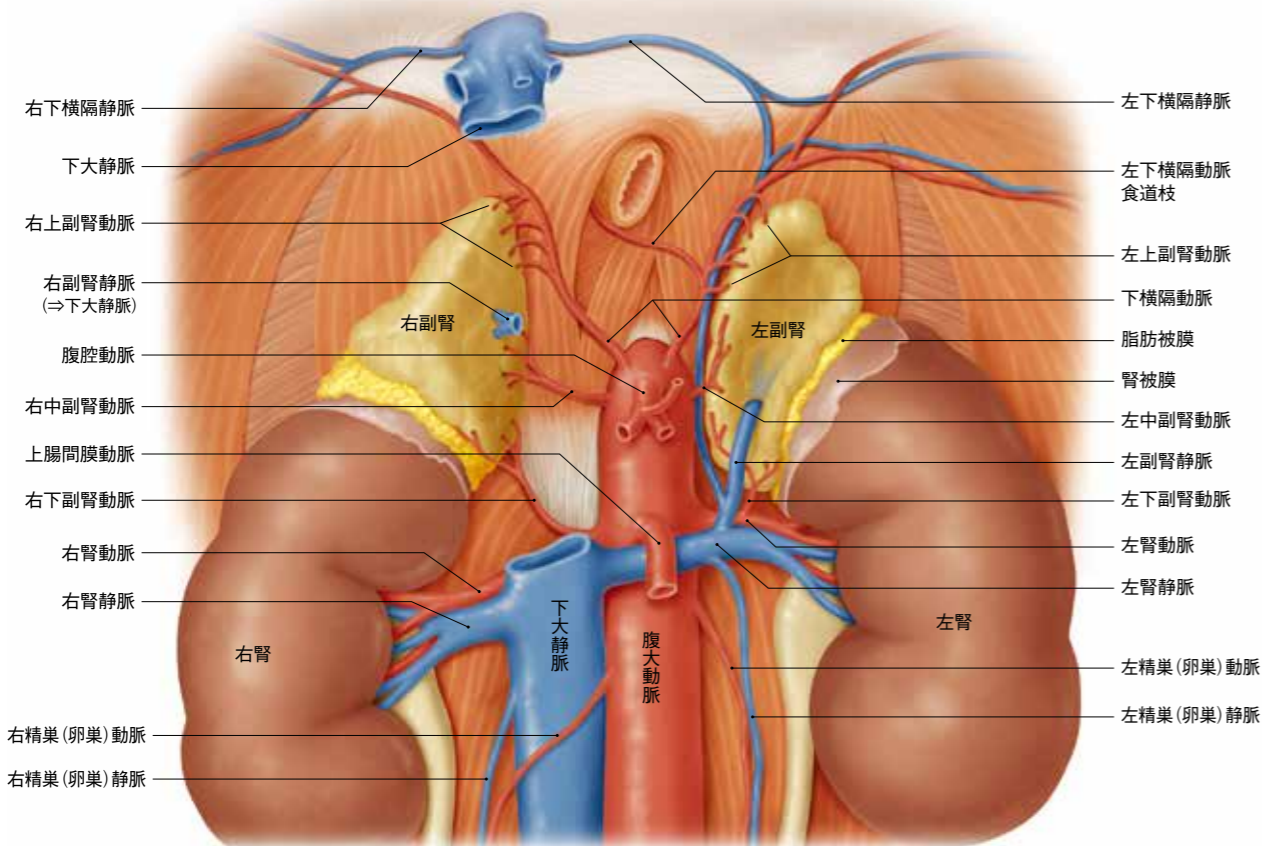
副腎の肉眼構造 39

副腎adrenal gland (腎上腺suprarenal gland) は、左右の腎臓上極に位置する5~7g (一側) の腹膜後器官である。結合組織性の被膜に包まれ、その上から腎臓とともに腎筋膜(Gerota筋膜)で覆われるが、腎臓との間は少量の脂肪組織によって隔てられる。右の副腎は肝右葉後面と下大静脈右縁に接しており、扁平な三角錐状を呈する。左の副腎は胃底部および膈体部の後面に位置し、半月形をなす。

副腎は甲状腺と同様、単位重量あたりの血流量が最も多い臓器とされ、上副腎動脈(←下横隔動脈)、中副腎動脈(←腹大動脈)、下副腎動脈(←腎動脈)の3本の動脈が多数の終末枝に分かれて副腎に入る。静脈血は左右の副腎静脈から出るが、左副腎静脈は腎門付近で左腎静脈に、右副腎静脈(長さ約5mm)は直接下大静脈に注ぐ。

副腎の神経支配は他の内臓と大きく異なり、交感神経節前線維は腹腔神経節を(シナプスをつくることなく)素通りし、そのまま副腎に入って髄質細胞との間にシナプスを形成する。すなわち、構成上、副腎髄質細胞自体が節後線維(注:神経突起は持たない)に相当する。

39 副腎 腎筋膜と腎傍脂肪は取り除いてある

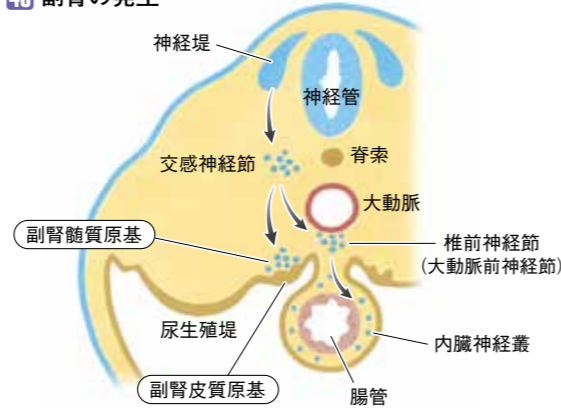


皮質は中胚葉、髄質は外胚葉に由来する 40

副腎を断面で観察すると、実質の大部分(約80%)を占める淡黄色の皮質cortexと、深部に位置する赤褐色の髄質medullaとに区別される。両者は発生起源の異なる組織であり、産生するホルモンも異なる(皮質はステロイドホルモン、髄質はカテコールアミンを産生する)。

副腎皮質は、胎生5週頃、尿生殖堤と腸間膜根の間にある中胚葉細胞が増殖・肥厚してその原基がつけられる。こ

40 副腎の発生



れに対し、副腎髄質は、胎生7週頃に神経堤から遊走してきた交感神経系の細胞が皮質原基に進入することで形成される。この神経堤細胞は突起を伸ばしたニューロンではなく、内分泌型の細胞へと分化し、重クロム酸カリで固定すると茶褐色に染まることからクロム親和性細胞chromaffin cellと呼ばれる。

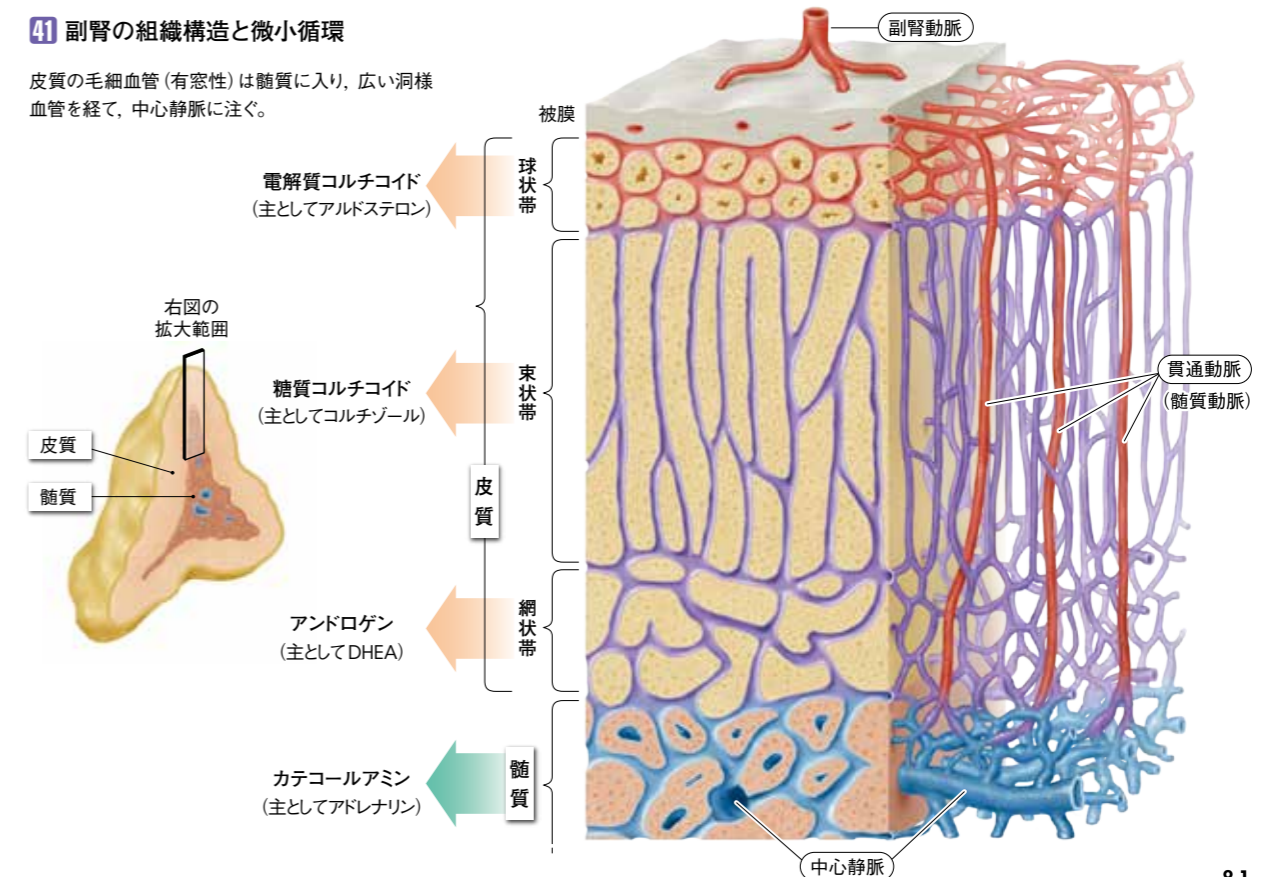
●パラガングリオン(傍神経節) paraganglion
神経堤に由来する神経内分泌組織。クロム親和性細胞を含み、カテコールアミンなどを産生する神経分泌細胞からなる。交感神経節付近にみられる小体のほか、副腎髄質、頸動脈小体、大動脈傍体(Zuckerkanal器官)などが含まれる。

副腎皮質は3層に区別される 41

副腎皮質は細胞の配列様式から3層に区別される。①球状帯zona glomerulosaは被膜直下の薄い層で、皮質細胞が球状の塊を形成することから命名された。ここで新生した細胞が皮質深層に向かって移動することで、皮質細胞の交替が起こる。②束状帯zona fasciculata是最も厚い層で、細胞は縦に(髄質に対して放射状に)並んだ細胞索をつくり、その間を洞様毛細血管が髄質に向かって走る。③網状帯

41 副腎の組織構造と微小循環

皮質の毛細血管(有窓性)は髄質に入り、広い洞様血管を経て、中心静脈に注ぐ。



zona reticularisは皮質の最深部にあり、不規則に交叉して網状をなす細胞索から構成される。これら3層ではステロイドホルモン合成酵素の分布が異なるために、それぞれ異なるステロイドホルモンが合成される(p.86参照)。

一方、副腎髄質は不規則に配列するクロム親和性細胞からなり、その間隙には洞様毛細血管が走る。豊富な交感神経線維の分布もみられる。

副腎内の微小循環

副腎に達した動脈は細動脈に分かれ、被膜を貫いて内部に進入する。その際、①そのまま皮質を貫いて髄質に入ってから洞様毛細血管になるもの(貫通動脈あるいは髄質動脈と呼ぶ)と、②皮質に入ると直ちに洞様毛細血管となって髄質に至るものがあるが、最終的にはいずれも髄質中央の中心静脈へ注ぐ。上記①は動脈血(酸素)を髄質に運ぶ栄養動脈であり、②は合成された副腎皮質ホルモンの輸送路となる。なお、皮質で合成される糖質コルチコイドは、髄質におけるN-メチル転移酵素(ノルアドレナリンをアドレナリンに変換する酵素)の生合成に必要であり、②の経路が髄質を経由するのはこのためである。