

## 第7回 感染免疫

### <病原体別免疫応答>

病気を起こす性質(病原性)をもつ微生物を**病原体(pathogen)**とよぶ。病原体が生体に感染し発病するか否かは、潜伏期において**宿主(host)**が**寄生体(parasite)**を排除するための**エフェクター機構(免疫系)**と、寄生体がそれを回避する**エスケープ機構**の両者の力関係によって決まるが、これを**宿主-寄生体関係(host-parasite relationship)**とよぶ。

- ウイルス(virus)**…核酸(DNA または RNA)と数種の蛋白質が蛋白質の被膜に包まれた単純な構造をしており、大きさは細菌の10~100の1の寄生体。自身では増殖できないため、宿主細胞に備わる生合成系を利用して自己複製する。感染早期にはマクロファージ、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、NK 細胞が感染防御に寄与し、免疫成立後では細胞傷害性 T 細胞(Tc 細胞)や抗体がエフェクターとなる。**ウイルス中和抗体**は、ウイルス表面の抗原に結合する特異抗体で、ウイルスの宿主細胞への感染を阻止したりウイルス粒子を破壊するが、一方でウイルス自体が突然変異を起こして抗原性を変化させることが多く、その場合、特異抗体やワクチンが役立たない。ウイルス感染症では、インフルエンザウイルスのようにそれ自体が組織傷害性を有する場合と、肝炎ウイルスのようにウイルス自体の傷害性は軽度でも、それに対する過剰な免疫応答によって傷害が起こる場合がある。例えば B 型肝炎ウイルスは、Tc 細胞を過剰に活性化し(IV型アレルギー)、劇症肝炎を起こして宿主を死に至らしめることもある。一方 C 型肝炎ウイルスは、抗原性が弱い上に免疫抑制作用もあるため劇症肝炎は起こさず、持続感染(慢性肝炎)に移行しやすい。
- 細菌(bacteria)**…多くは単細胞で核をもたない**原核生物**で、細胞壁をもつ。グラム染色の陽性・陰性と形態(球菌・桿菌)で分類される。ブドウ球菌などのグラム陽性球菌、腸内細菌、緑膿菌などの**細胞外寄生性細菌(化膿性細菌)**に対する防御では、主に**好中球**が抗体や補体による**オプソニン化**により貪食・殺菌する。一方、結核菌、リステリア、サルモネラなどは食細胞の食胞内で殺菌機構に抵抗するエスケープ機構をもつため**細胞内寄生性細菌**とよばれるが、これらに対しては Th1 細胞が産生する IFN- $\gamma$  によって殺菌能が亢進した**活性化マクロファージ**や、IL-2 により分化・増殖した Tc 細胞(**細胞性免疫**)が感染防御に関与する。
- 真菌(fungi)**…核をもつ**真核生物**で細胞壁をもつ。真菌感染症としては、感染抵抗力が弱まった個体に**日和見感染(opportunistic infection)**を起こすアスペルギルスや、皮膚真菌症の白癬症(水虫)を起こす皮膚糸状菌など。細菌感染にくらべやや慢性の経過をとるため、感染防御においては好中球より**マクロファージ**の比重が高く、T 細胞依存性のマクロファージ活性化が重要となる場合が多い。
- 寄生虫(parasite)**…細胞壁をもたない**動物性真核生物**で、単細胞生物の**原虫**と多細胞生物の**蠕虫(ぜんちゅう)**に分類される。原虫感染症のリーシュマニア症、トキソプラズマ症に対しては細胞性免疫が中心となる一方、アフリカトリパノソーマ症(睡眠病)に対しては特異抗体と補体、食細胞が重要であり、原虫の種類によって防御機構は異なる。マラリアに対しては、肝細胞寄生時には細胞性免疫が、赤血球寄生時には抗体、補体、マクロファージが重要とされるが、このように感染防御の比重は原虫の生活史によっても異なる。エスケープ機構としては、例えばトキソプラズマ原虫は自分の蛋白由来のペプチドを MHC 分子上に提示できないようにして T 細胞から逃れる。蠕虫はさらに進化しており、食細胞の活性酸素による殺菌に対抗する抗酸化酵素を分泌したり体表にもつものが多く、免疫系の攻撃を受ければ表皮を脱ぎ捨て、細胞外寄生性の慢性感染症を起こす。このように寄生虫の種類によって宿主の防御機構は異なるが、好酸球増多と血中 IgE 濃度の上昇が多くの寄生虫感染症で認められ、これは Th2 サイトカインによって誘導される。
- 毒素(toxin)**…多くの微生物は毒素を産生する。毒素が菌体成分そのものである場合を**内毒素(エンドトキシン endotoxin)**とよび、細胞外に分泌される物質である場合を**外毒素(exotoxin)**とよぶ。毒素は標的細胞の表面分子を受容体として結合し、宿主細胞を傷害する。そのため、毒素分子の受容体結合部分に対する特異抗体(**中和抗体 neutralizing antibody**)は毒素の細胞への結合を阻害して細胞を防御する。血液や組織液においては拡散性・親和性に優れる IgG が、体表粘膜においては分泌型 IgA(secretory IgA: sIgA)が主な中和抗体となる。
- リポ多糖(lipopolysaccharide: LPS)**…グラム陰性菌の外膜の主成分で、内毒素(エンドトキシン endotoxin)の本体。多彩な生物活性をもち、例えばエンドトキシンショック、アジュバント活性、B 細胞のマイトジェン作用、マクロファージ活性化、補体第二経路活性化などを起こす。LPS は、血中に存在する LPS 結合蛋白(LPS-binding protein: LBP)と結合するとマクロファージや樹状細胞の LPS 受容体に結合して、炎症反応を誘導する。
- Toll-like receptor(TLR)**…無脊椎動物から脊椎動物まで広く認められ、病原体特有の分子構造をパターン認識する受容体で、10 種類以上存在する。TLR は細胞内にシグナルを伝達し、炎症や免疫反応に重要な遺伝子発現を制御する転写因子 NF- $\kappa$ B などを活性化してサイトカイン産生などを誘導する。マクロファージや樹状細胞上にある TLR4 は、CD14 の補助で LPS-LBP 複合体を結合し、食細胞を活性化する。LPS 以外の病原体特有の分子構造も TLR ファミリーによって認識され、例えばグラム陽性菌の細胞壁成分のペプチドグリカン は TLR2 により認識される。また微生物に特徴的な DNA 繰り返し配列(CpG 配列)は TLR9 で認識され、Th1 細胞を活性化するが、合成 CpG DNA は Th1 反応を誘導する免疫アジュバントとして疾患の治療・予防に応用されようとしている。

### ＜臓器別免疫応答＞

- **皮膚 (skin)** …何重もの細胞層 (重層扁平上皮) は物理的バリアーを形成し、皮脂腺から分泌される脂肪酸や汗に含まれる乳酸は皮膚表面を酸性に保ち化学的バリアーとなる。表皮内の樹状細胞である**ランゲルハンス細胞 (Langerhans cell)** は、抗原を取り込んでリンパ管経由で局所リンパ節へ移行し、リンパ球に抗原提示して免疫応答を開始する。
- **粘膜 (mucous membrane)** …生体は外側は皮膚、内側 (気道、口腔、消化管、泌尿器など) は粘膜で外界と接しているが、粘膜全体の表面積は皮膚の 200 倍以上もあり、呼吸や飲食により常時無数の微生物や異種抗原にさらされている。粘膜はムチンで被われ (物理的バリアー)、消化管には各種消化液や胃液の塩酸による殺菌作用があり (化学的バリアー)、常在性の腸内細菌叢による競合的増殖抑制 (生物学的バリアー) で病原体が増殖しにくい環境が保たれている。
- **粘膜免疫 (mucosal immunity)** …粘膜面での無数の異物による持続的刺激によって**分泌型 IgA (secretory IgA: sIgA)** が産生され、粘膜表面への病原微生物の付着阻止、毒素やウイルスの中和など感染防御の主役としてはたらく。涙腺、唾液腺、乳腺などの腺組織や粘膜下組織に存在する IgA 形質細胞 (plasma cell) が、J 鎖で結合した IgA 二量体を分泌する。これは、上皮細胞が基底膜側 (=粘膜面と反対側) に発現する分泌成分 (secretory component: SC = ポリ Ig 受容体, poly Ig receptor) と結合して sIgA となり、上皮細胞内に取り込まれ粘膜側に分泌される。SC は種々の蛋白分解酵素から sIgA が分解されるのを防ぐ。粘膜に付属して IgA 産生を媒介するリンパ組織を**粘膜付属リンパ組織 (mucosa-associated lymphoid tissue: MALT)** とよぶ。また T 細胞をはじめ多くの免疫担当細胞も粘膜免疫に関与する。
- **呼吸器系** …気道は粘膜表面の線毛運動や粘液分泌、さらに鼻汁、咳、排痰などによる異物排除、気管支の分枝により異物が深部まで到達しにくくなっており (物理的バリアー)、ムチンやリゾチムなどの化学的バリアーも存在する。気管支粘膜には肥満細胞 (mast cell)、肺胞には肺胞マクロファージが常在し生体防御を担う。免疫応答を誘導する MALT としては鼻咽頭付属リンパ組織 (nasopharyngeal-associated lymphoid tissue: NALT) と気管支付属リンパ組織 (bronchus-associated lymphoid tissue: BALT) がある。**扁桃 (tonsil)** は前者の代表で、小児の扁桃腺炎はよくみられる。
- **腸管付属リンパ組織 (gut-associated lymphoid tissue: GALT)** …消化管の粘膜面にドーム領域として認められる MALT で、**パイエル板 (Peyer's patch)** が代表的組織。粘膜免疫を誘導する部位であるため、「**IgA 産生のインダクション部位**」とよばれる。パイエル板のドームに上皮細胞と並んで存在する **M 細胞 (microfold cell)** は抗原取り込み専門の細胞で、抗原をほとんど修飾せずに上皮細胞下のマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞に伝達する。これらの抗原提示細胞は抗原を消化分解し、末梢リンパ組織の T 細胞領域にも移動する。濾胞域 (follicular area) には B 細胞が密集する胚中心がみられ、将来 IgA を産生するようになる B 細胞が存在し、ここで抗原刺激を受けて感作・活性化されると輸出リンパ管から腸管膜リンパ節、胸管を経て血中へ入り、多くが腸管粘膜固有層にホーミングして IgA 産生細胞となる。傍濾胞域 (parafollicular area) には**高内皮細静脈 (high endothelial venule: HEV)** と HEV を介して流入する CD4 陽性 T 細胞が存在し、種々のサイトカインを産生して免疫応答を調節する。
- **粘膜固有層 (lamina propria mucosa)** …粘膜上皮と粘膜筋板の間にある疎性結合織で、リンパ小節 (=リンパ濾胞) や種々の免疫細胞が存在する。B 細胞群の多くは形質細胞であり、生体全体の 80% もの形質細胞が腸管粘膜固有層に存在する。T 細胞群は CD4 陽性 T 細胞 (Th 細胞) で記憶細胞が多い。またマクロファージや NK 細胞も存在し、感染防御のみならず、腸管上皮細胞のアポトーシス誘導やその排除等、恒常性の維持に重要な役割を担う。粘膜固有層は、特に IgA を産生する環境が整っているため、「**IgA 産生のエフェクター部位**」とよばれる。
- **経口免疫寛容・経口トレランス (oral tolerance)** …卵白アルブミンなど異種抗原を大量に経口投与すると、粘膜免疫では特異的 IgA 産生が促進されるが、全身性の抗原特異的免疫応答は抑制され免疫寛容が誘導され、同一抗原に相反する反応が生じること。自己免疫疾患やアレルギーの予防や治療に経口脱感作療法として応用されようとしている。
- **腸管上皮内リンパ球 (intestinal intraepithelial lymphocyte: IEL)** …粘膜の膨大な面積において、粘膜上皮細胞の 5 個に 1 個の割合で高頻度に存在する T 細胞を中心としたリンパ球。CD8 陽性 T 細胞が多く、TCR の発現様式が他の末梢リンパ組織の T 細胞と異なり、 $\alpha\beta$  型 T 細胞の他に  **$\gamma\delta$  型 T 細胞** が多数認められる。 $\alpha\beta$  型 T 細胞はウイルス感染細胞を除去し、 $\gamma\delta$  型 T 細胞は経口免疫寛容を誘導すると考えられている。多くの IEL は胸腺を経ずに分化するため、腸管分化型 T 細胞・胸腺外分化 T 細胞とよばれる。
- **肝臓 (liver)** …血流に入った異物や老朽赤血球の大部分は肝臓に流入し、組織定着型の成熟型マクロファージである**クッパー細胞 (Kupffer cell)** に捕食される。また肝臓には NK 細胞、NKT 細胞や  $\gamma\delta$  型 T 細胞が存在し、種々のサイトカインを産生して免疫応答を誘導する。肝臓や脾臓は血中異物のフィルターとして機能する。
- **脾臓 (spleen)** …**赤脾髄 (red pulp)** と**白脾髄 (white pulp)** からなる。静脈血を多量に含む赤脾髄には、マクロファージが多数存在し、血中に直接入った抗原や老朽赤血球を処理する。一方、リンパ球を主体とする白脾髄は、T 細胞と樹状細胞からなり抗原提示が行われる**動脈周囲リンパ鞘**と、B 細胞と樹状細胞からなる**一次濾胞**があり、後者は抗原刺激によって胚中心を形成した**二次濾胞**となる。胚中心では、B 細胞の分化・増殖、抗体産生も行われる。
- **泌尿路系** …尿排泄による物理的洗浄は異物排除に重要で、泌尿路系の通過障害は細菌感染を増加させる。細菌性の膀胱炎は、尿流が停滞すると逆行性に腎盂腎炎を起こすことがある。これは腎にマクロファージが少ないことにもよる。