

1-6 自然界の分子を感じるヒトの免疫機能

高知大学大学院黒潮圏海洋科学研究科

富永 明

1. はじめに

私たちは自然界でおこっている生物の分子間の相互作用をほとんど感じることができない。しかし、感覚の鋭敏な人はその一端を感じて記録に残している。ボードレール¹はその詩“照応”の中で香りと色と音は互いに照応すると書いている。「牧場のような緑の香りがあり、また腐った、豊かな、勝ち誇ったような薫りは、龍涎香（りゅうぜんこう）、麝香（じゃこう）、薫香（くんこう）のように無限に広がって精神と感覚の恍惚を詠い上げる」。龍涎香は海産生物由来で、マッコウクジラの消化管の中で深海の巨大なイカのカラストンビからつくられる。アラビア半島で見つかり、アラブの王宮で金と同じ価格で買い取られたといわれる。ボードレールは森の中の草いきれのようなものを念頭においてこの詩を書いたのであろうが、海洋にもさらに豊かな生物間の相互作用が広がっているのは良く知られている。

2. 免疫：抗原とそれを認識するしくみ

ワクチン接種という言葉（vaccination）は、ラテン語で雌牛（cow）を表す vacca から来ている。これは免疫の概念を確立したパスツール²が、牛痘（牛の天然痘）を接種して人の天然痘を予防したジェンナー³を記念して作った造語である。

¹ Charles Baudelaire

² Louis Pasteur

³ Edward Jenner

現在、免疫というところのワクチンとともにアレルギーを連想する人が多いのではないかと思う。これらはどちらもペプチド抗原（タンパク質）に対するリンパ球を中心とした反応である。たとえば、ダニ抗原はセリンプロテアーゼなどのダニの消化酵素である。したがって、ダニが出した糞にも含まれていて、アレルギー反応を起こす。また、杉花粉の主な抗原として知られるペクテートリア・ゼとポリメチルガラクトナーゼはそれぞれ、花粉壁外層・ゴルジ体とでんぷん粒に多く含まれる。いずれも酵素（タンパク質）である。

これらに対する免疫反応はワクチンに代表されるように、記憶されるという特徴があり、遺伝的な支配を受けている。これらを以下に紹介する。

天然痘と狂犬病の病原体はともにウイルスで微小すぎるために光学顕微鏡では見ることが出来ない。ジェンナーにしても、パスツールにしても天然痘と狂犬病の病原体を知らずに、病原体が感染した組織を予想して弱毒化した病原体をワクチンとしたわけであるから、大変な慧眼と言わざるを得ない。このワクチンが効く免疫反応にはリンパ球が関係し、免疫の記憶として残る。図1に示すように、一般に免疫は生物が作った抗原と、後で述べる主要組織適合抗原

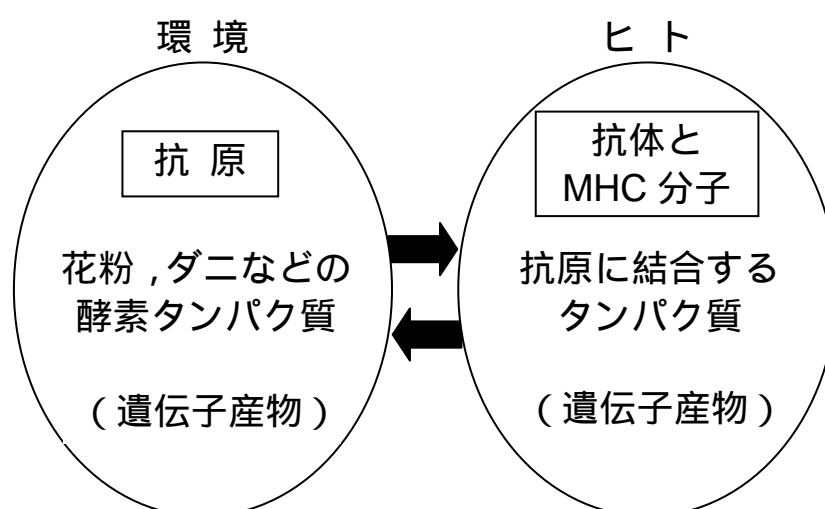


図1．免疫反応は環境とヒトの相互作用で遺伝子も関係している。

(MHC分子⁴:糖タンパク質)が反応して引き起こされることが多い。環境中から、花粉などの抗原がヒトの体内にはいると、抗原を認識して抗原と結びつく抗原受容体(タンパク質)ができる。これが抗体である。抗原も抗体も共にタンパク質でできており、それぞれの生物がもつ遺伝子の情報をもとに作られていて遺伝的に決まっている。

免疫反応を司るのは主に血液細胞である。哺乳類では、成体の血液細胞は骨髄の血液幹細胞からつくられることが知られている。血液幹細胞は、リンパ球系細胞と、ミエロイド系細胞に分化する。リンパ球系細胞には抗体をつくる細胞に分化するB細胞、ガン細胞やウイルス感染細胞を攻撃するキラーT細胞、抗体の産生や細胞の傷害活性を調節するT細胞がある。この調節作用を持つT細胞には免疫を増強するヘルパーT細胞と、免疫を抑制する制御性T細胞がある。この他にナチュラルキラー(NK)細胞があり、これは顆粒をもっていてガン細胞やウイルス感染細胞などの異物を直接殺す力を備えている。一方、ミエロイド系細胞は顆粒を持ち、貪食作用を示すものが多い。マクロファージ、樹状細胞、好中球、好酸球、マスト細胞などがその仲間であり、これらは貪食細胞とも呼ばれる。

貪食細胞は、軟骨魚類、硬骨魚類、両生類、爬虫類、鳥類、哺乳類などの血液をもった動物に普遍的に見られ、病原体を取り込んで殺す作用がある。また、貪食細胞は原生動物、カイメン、環形動物、節足動物などの抗体をもたない動物でもその存在が知られていて、免疫反応の原始的なものともいえる。

一方、リンパ球は、T細胞、B細胞ともに脊椎動物にしか見られない。B細胞が成熟すると抗体をつくる。B細胞が発生して、最初に細胞表面に現われる抗原受容体(抗体)がIgMである。この抗体は他に比べて、抗原に対する親和力が

⁴ Major histocompatibility complex :主要組織適合遺伝子複合体

弱い。この抗体はあらかじめ体内でつくられており，病原体の成分を認識して凝集反応を起こし，排除する能力をもつ。

IgM を持つ細胞が，さらに IgG, IgE, IgA を持つ細胞へと分化して，それぞれの抗体をつくる。軟骨魚類では IgM だけであるが，両生類では他の 2, 3 種類の抗体が知られている。これに対して哺乳類の抗体は 7~8 種(主に IgM, IgG, IgE, IgA) もある。IgA は気道，腸管上皮，乳腺でつくられて，分泌される。血液中では IgG が最も高濃度で，抗原と強く結合する抗体である。これは抗体遺伝子の組換えと突然変異によって，抗原結合力の強い抗体を細胞表面に持つ B 細胞が選ばれ，抗体を分泌する細胞へと分化した結果である。IgG 抗体は細菌の毒素を中和したり，ウイルスが細胞表面に結合することを阻害する。また，この抗体が病原性細菌の表面に結合すると，マクロファージや好中球の貪食作用が高まる。

病原体が感染するとその近くに外からさわってわかる結節のような組織ができる。これは病原体に反応する白血球（赤血球以外の血液細胞で，リンパ球やミエロイド系の細胞）が集まった組織で，リンパ節と呼ばれる。リンパ節があるのは鳥類と哺乳類である。

哺乳類では，母親の卵細胞と父親の精子が受精してできた胚（胎児）が母親の胎内で育つが，この際，父親の遺伝子のはたらきによって，母親の胎内で父親の抗原が作られる。その一部は母親にはないから，抗原として認識される。従って，哺乳類の胎児は母親の体内で父親の抗原を持つので，臓器移植と同じ現象が起こる。そのために経産婦の血清中からは夫の白血球抗原に対する抗体が検出される。したがって，ヒトの MHC 分子はヒト白血球抗原と呼ばれる。

臓器移植の時に，この白血球抗原が違っていると拒絶反応を起こす。このように哺乳類のメスの妊娠時にはオス由来の抗原に対する免疫反応が起きている。これ

を避けるために、哺乳類の誕生には免疫を抑制する仕組みが必要であった。したがって哺乳類の免疫系の調節にはこの抑制系の調節が非常に重要である。この免疫抑制系が壊れると様々な自己免疫病やアレルギーの問題がおこる。

3. 獲得免疫

パスツールが弱毒化したコレラ菌を与えたニワトリは強毒コレラ菌への耐性を身につけた。このことから、パスツールは感染したウサギの脊髄を乾燥させて弱毒狂犬病ワクチンとして利用した。このようにワクチンで病原体に対する抵抗力ができ、それが記憶されるのは、この病原体（抗原）に対するリンパ球が選択され、残るためであることが現在ではわかっている。

こうした、外から入ってきた抗原に対して特異的に反応する後天性の免疫を獲得免疫とよぶ。リンパ球には前述のように抗体をつくるB細胞と、それを調節するT細胞がある。T細胞は直接抗原を認識するのではなく、自分のMHC分子に結合した抗原由来のペプチドを認識して増殖する。そしてこのT細胞が抗体の産生を促進したり、病原体感染細胞を攻撃したりする。

MHC分子には2種類あり、スギ花粉やダニなどの外からの抗原と結合するのはクラスIIと呼ばれている。それに対して、感染したウイルスのタンパク質やガンなどの細胞内にある抗原と結合するのはクラスIと呼ばれる。クラスIはほとんどの細胞で見られるが、クラスIIは樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞に限られる。

アレルギー反応を例にとって、外からの抗原の処理と免疫を担当する細胞の反応を示したのが図2である。抗原が細胞内に取り込まれると、抗原提示細胞内のリソソームがペプチドへと消化し細胞内でMHCクラスII分子と結合し、MHC分子-抗原ペプチド複合体になって細胞表面に現れる(図2の左下)。また、

病原体やガンなどの抗原は、抗原提示細胞内で複合体型タンパク質分解酵素のプロテアソームでペプチドに分解されてMHCクラスI分子と結合し、細胞表面にMHC分子-抗原ペプチド複合体として現れる。その後、MHCクラスII-抗原ペプチド複合体に反応するヘルパーT細胞と、MHCクラスI-抗原ペプチド複合体に反応するキラーT細胞が増えて、様々な免疫反応が起きる。どちらの場合も、T細胞受容体が抗原とMHC分子を認識する。このように抗原提示細胞上のMHC分子-抗原ペプチドを、T細胞受容体が認識するのが、ペプチド抗原に対する基本的な細胞間の相互作用である。これがペプチド抗原に対する免疫反応の入り口となる。

一方、B細胞はT細胞とは別の抗原を認識する(図2の左上)。抗原に対応する抗体を持ったB細胞が選択され、抗原に出会うたびに、より結合力の強い抗体を持つB細胞が増える。この際、B細胞の抗体産生細胞への分化はT細胞の制御を受ける場合が多い。T細胞はこの細胞間の相互作用をインターロイキン4などを分泌して制御している。インターロイキンはサイトカイン⁵の一つで、受容体を

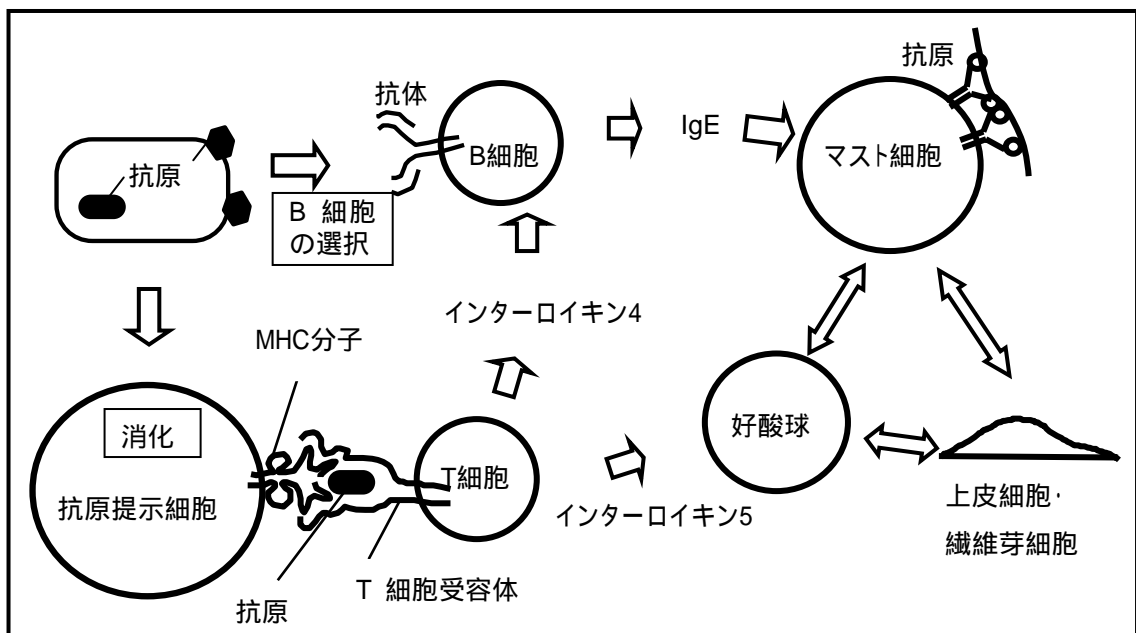


図2. 免疫反応における細胞間相互作用 (アレルギー反応の場合)

通して必要な信号を周辺の白血球に伝える分子の名称である。B細胞はインターロイキン4を受け取ると、アレルギー（即時型）の原因となるIgE抗体をつくるようになる。このときT細胞からインターフェロン γ を受け取ると、B細胞はIgGをつくりアレルギー反応は起きなくなる。

また、T細胞が、別のサイトカインであるインターロイキン5を産生すると、この分子は好酸球を増やし、B細胞にIgMやIgAやIgEの産生をうながす。B細胞が抗原を認識してつくったIgEが、マスト細胞上でIgEレセプターを介してつながると、マスト細胞はヒスタミンなどの化学物質を放出する。この物質が気管支の平滑筋を収縮し、呼吸困難を引き起こす。この反応はIgE抗体が既に存在している場合、抗原吸入後一時間以内に起こるので、即時型反応（前期）と呼ばれる。また、マスト細胞、上皮細胞、T細胞が放出するサイトカインの一種、ケモカインに誘導されて好酸球が炎症の場に集まって活性化すると、後期の即時型アレルギー反応（抗原吸入後、数時間から10時間）が起きる。好酸球やマスト細胞は炎症で組織を傷害するだけでなく、組織修復にも関与している（図2の右下の上皮細胞・繊維芽細胞）。

以上のように外から入ってきた抗原はMHC分子と結合してT細胞によって認識され、この抗原反応性のT細胞が存在することにより免疫の記憶が保たれるタイプの免疫が獲得免疫である。

4. 自然免疫

自然免疫は、抗原が入ってくる前に個体が既にもっている免疫である。自然免疫では、病原体の糖鎖を認識する糖鎖受容体、生体内の老廃物を認識するスカベンジャー受容体、Toll様受容体など多くの分子が、自然免疫反応を調節して

⁵細胞間相互の連絡をする分子で、多くの場合糖タンパク質である。

いると考えられている（表 1）。ここでは近年特に注目を浴びている Toll 様受容体を紹介する。

Toll はシヨウジョウバエの背側と腹側の極性を決定する分子の受容体である。Toll が異常になると、腹側と背側の極性決定が損なわれた突然変異体となり、カビに感染しやすくなる。この受容体の信号は、遺伝子に関係して、その発現を誘導する核内タンパク質を介して伝えられる。

シヨウジョウバエでは、この信号によって抗カビ性をもったペプチド系の抗生物質がつくられる。シヨウジョウバエのToll様受容体は、哺乳類の免疫反応ではたらくサイトカインの 1 つであるインターロイキン 1 の受容体と細胞質の部分が似ている。インターロイキン 1 受容体の細胞外の部分は抗体（免疫グロブリン）と似ているが、Toll様受容体のそれはロイシンに富んだ部位の繰り返しでできている。病原体やアレルギーを起こす抗原に出会うと生体はインターロイキン 1 などの炎症性サイトカイン産生を、マクロファージ、樹状細胞、好中球などに促す。これらのサイトカインはT細胞にインターフェロン γ の産生を促し、できたインターフェロン γ がマクロファージに作用して、細胞傷害性のある活性酸素⁶の産生や病原体の貪食を促進させ、微生物を殺す。

現在、Toll 様受容体は 11 種知られるが、このうちリガンド（受容体の結合分子）が同定されているのは 9 種である。主なリガンドは、ペプチドグリカン、リポ多糖、多糖体、鞭毛タンパク質、ウイルスの RNA、バクテリアやウイルスに多いDNAなどである。これらのリガンドは海洋生物にも豊富に存在している。

獲得免疫の抗原の受容体は主に、抗体、T 細胞抗原受容体、MHC 分子で、抗原との親和力は抗体が一番強く、後の 2 者は桁違いに弱い。これに対して、自然免疫受容体の Toll 様受容体、糖鎖受容体、スカベンジャー受容体などの抗原

⁶反応性にとみ、短命で生体内の様々な酸化反応に関与する酸素分子の総称

との親和力は、さらに低いと予想される。獲得免疫では、抗原と強く結合する受容体を持つリンパ球が選ばれて働くからである。これは受容体を構成する遺伝子の断片が組換えを起こすことと、抗原の結合部位が突然変異により多様性を持つようにデザインされていることによる。その種類は、ほぼ無限といつてよい(表1)。

表 1. 自然免疫と獲得免疫の比較

	自然免疫	獲得免疫
抗原	化学構造を識別しない 微生物の類似構造	化学構造を識別, 種々の抗原
結合分子	遺伝子で決定, 変化しない	遺伝子断片の組換えと 体細胞突然変異で無限
免疫の記憶	なし	あり
自己反応性	なし	なし
物理化学的障壁	皮膚、粘膜上皮 ペプチド系抗生物質	上皮中のリンパ球・抗体
血液中の主なタンパク質	補体*	抗体
反応細胞	マクロファージ, 好中球, ナチュラルキラー細胞	リンパ球
受容体	Toll 様受容体, 糖鎖受容体, スカベンジャー受容体	T 細胞受容体, MHC 分子

*抗体の反応を補って殺菌反応や溶血反応を起こす血清中のタンパク質。

これに対して、Toll 様受容体には多様性がない。従って、抗原特異性も低い。その代わりに、様々な病原体が持っている同じような大きさの疎水性(水をはじく性質)の分子と結合できる。つまり、特異性と親和力の大きさを抗原を選択するのではなく、様々な病原体の類似の分子を認識するしくみになっている。

以上のように、ナチュラルキラー細胞や好中球、マクロファージ、好酸球などによる、抗原に出会う前から備わった免疫が自然免疫である。

5. 免疫反応の調節

自然免疫力を強くするために、細胞内の情報を伝える分子を増やせばいいかという、必ずしもそうではない。多すぎると炎症を引き起こす。たとえば、健康な人では病原微生物の成分であるペプチドグリカンが Toll 様受容体によって炎症をおこす因子を増やす際に、同時に炎症がおきるのを抑制する信号を発していることから予測される。この抑制性の信号を遮断すると大腸炎が起きる。つまり、病原体による過剰な生体反応を抑制するシステムが、感染防御と同時に働くのである。こうすることによって、はじめて生体の恒常性が維持される。

多量の抗原が体内にはいると、マクロファージが働いて抗原に出会う前のヘルパーT細胞(図3の“未感作Th”)をヘルパーT細胞タイプ1(図3の“Th1”)

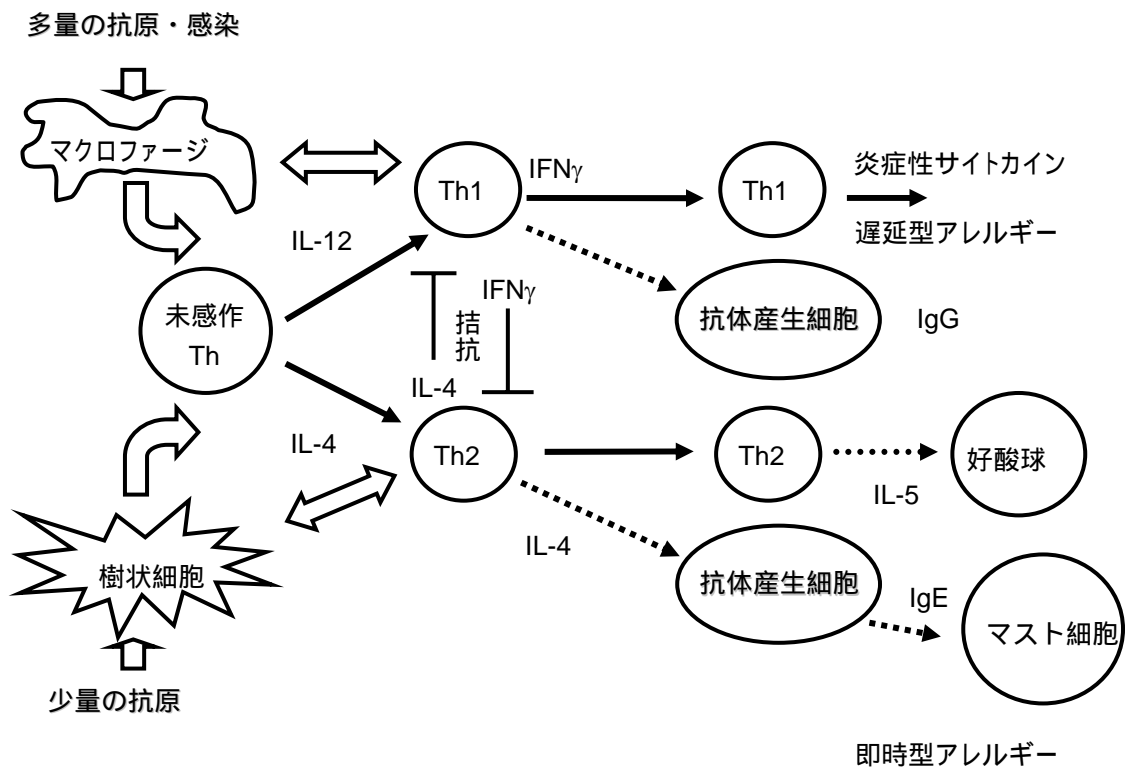


図3．免疫反応の調節（アレルギー反応を例として）

に変えて対応していると考えられている。一方，抗原が少量の場合は，樹状細胞が抗原を処理し，未感作細胞をインターロイキン 4 の情報によってヘルパー T 細胞タイプ 2 (図 3 の “ Th2 ”) に分化させているといわれる。このとき Th1 がつくるインターフェロン γ (図 3 の “ IFN γ ”) と Th2 がつくるインターロイキン 4 (図 3 の “ IL-4 ”) は拮抗的に働き，お互いの細胞の分化や，活性化を抑制する。

一般に，健康な人では病原体が侵入したり，ガン細胞ができたりすると，マクロファージがつくるインターロイキン 12 の刺激でヘルパー T 細胞が Th1 に分化して免疫反応が起こる。Th1 は，炎症を促進するインターフェロン γ (IFN γ) やインターロイキン 2 (IL-2) をつくって感染細胞に作用してきたと考えられている。この場合，炎症を促進するサイトカインが多量につくられ，IgG 抗体ができやすい。

このタイプの反応には，結核菌抗原に対する T 細胞によるツベルクリン反応やウルシやニッケルによる接触過敏症などが含まれる。これらは，抗原に接触した後，24~48 時間で最大になることから，遅延型アレルギーと呼ばれる (図 3)。

一方，寄生虫などが侵入すると，Th2 がインターロイキン 4 やインターロイキン 5 をつくって対応する。この場合は，即時型アレルギーの原因となる IgE 抗体ができやすい (図 3)。生体内では，炎症を促進するサイトカインやインターフェロン γ と，抑制性のサイトカインやインターロイキン 4 などが拮抗しているが，前者が多すぎると炎症が起き，後者が強すぎるとアレルギー疾患が起きる傾向がある。もちろん個々のサイトカインは，おかれた場によって様々な効果を発揮するが，免疫が強くなりすぎると自己免疫病などを起こす危険をはらんでいる。

免疫を抑制する細胞としては制御性 T 細胞が知られる。この細胞は，病原体

が侵入して炎症反応が静まるまでは働かず，病原体が排除されてから，免疫反応を抑制する。制御性 T 細胞は抗原ペプチドと MHC 分子を認識する T 細胞受容体と病原微生物分子パターンを認識する Toll 様受容体を持っており，免疫反応のバランスを調節している。

したがって，免疫反応を制御するには，免疫を強くする分子だけでなく，免疫を抑制する分子を自然界から探すことが必要である。これは海洋生物からは未だ得られていないが，大いに可能性がある。

6. 海洋生物資源と健康

この 10 年で，海洋生物からも抗ガン剤や抗菌物質が報告されるようになってきた。たとえば，スクリップス海洋研究所のフェニカル⁷教授のグループは，オーストラリアの海岸に生育するサンゴから抗がん作用のある分子を発見し，エリユーテロビン⁸と名づけている。また，同グループは，カリブ海のサンゴからシュードプテロシン⁹という抗炎症剤として働き，乾燥肌に効果のある物質を発見している。現在，さらに，海洋バクテリアから同様な新規の物質を探索している。

このようなガン細胞の増殖を直接抑制する薬剤は，血液細胞や腸上皮細胞のような正常細胞の増殖も阻害してしまう。そこで，直接ガン細胞やバクテリアの増殖を妨げるのではなく，血液細胞を活性化して病原体を弱らせたり殺したりする物質を探して取り出すことが検討されている。このひとつとして，ここで紹介した免疫反応を強める働きをもった物質の探索が考えられる。陸上の生物からもいろいろな薬理作用を持つ物質が単離されているが，海洋生物の多様

⁷ William Fenical

⁸ Eleutherobin

⁹ Pseudopterosin

性は陸上生物のそれをはるかにしのぐと予想されるので、海洋生物の多様な遺伝子が転写・翻訳されて酵素となって形成する分子も陸上生物のそれより多様に富むと考えられ期待されている。

7. 環境とアレルギー疾患

アレルギー疾患が増加したことは、ヒトの遺伝子が変化した結果とは思えない。この50年で遺伝子が変化するとは考えられないからである。花粉の量の変動はあるだろうが、これも、アレルギーの増加した地域すべてで増加しているわけではない。

英国では、大気汚染や喫煙が最近では減少しつつあり、喘息・アレルギーが増加したことと、食事の内容が変化したことが関連していると考えられている。英国では1日、1人当たりの新鮮な青物野菜の消費が1950年の392gから2000年には240gにまで減少している。野菜だけでなく、肉や果物のミネラルやビタミンが減少しているのは、輸送・貯蔵時間の増大と関連しているのかもしれない。英国およびスコットランドでは、妊娠時に母親のビタミンE摂取を1950年と同程度(15 mg/day)に増やすと、5歳までに喘息にかかる危険を半減することができたという報告がある。2000年の1人あたりの1日のビタミンEの摂取量は9 mgである。

ヒトでも動物でも、ビタミンE、セレン、フラボノイド、クエルセチンはインターフェロン- γ をつくるTh1細胞を誘導し、Th2細胞のインターロイキン4やインターロイキン5の産生を抑制するので、IgE分泌が減少すると報告されている。

もう一つは、食事の脂質の変化である。冠動脈性心疾患を予防するため、マーガリンや植物油が使用されるようになった。これらの脂質には、n-6系多価

不飽和脂肪酸が多い。対照的に、ニシン、イワシ、サケ、タラなどに多く含まれる n-3 系多価不飽和脂肪酸の使用が減少している。これらの食事内容の脂質の変化は、炎症に関係する細胞の膜の脂質組成を変化させていると思われる。たとえば、アラキドン酸は n-6 系多価不飽和脂肪酸であるが、プロスタグランディン E2 に変換され、T 細胞がインターフェロン・をつくる Th1 細胞へ分化するのを抑制するから、アレルギー疾患が起きやすくなると予想される。プロスタグランディン E2 は、インターロイキン 4、インターロイキン 5 をつくる Th2 への分化を促進し、IgE 産生を促進すると考えられている。

食事ばかりではなく、ふつうの住環境では増殖しないカビが空調機内で増殖するようになっていることが報告されている。昔の住環境では、ヒトは適度に微生物に接触していたので、微生物のリポ多糖がインターフェロン・を産生する Th1 細胞を誘導し、アレルギーを抑制していたと考えられる。

このように、近年の住環境や食事の変化がアレルギー反応を起こしやすくさせている可能性が高い。私たちは、環境とのつきあいを考え直して、可能な限り住環境・食事の改良によって病気を予防することが好ましい。ここで紹介した免疫反応の理解と、それに基づいた免疫制御作用をもつ物質の使用は、不幸にしてヒトと環境の関係が破綻した場合への対応準備でもある。

8. おわりに

本章では免疫反応のおおまかな成り立ちを述べたが、免疫反応の一面を述べたに過ぎない。そこで、現在の免疫学の礎を築いたイエルネ¹⁰の免疫および学習に対する考えを紹介してこの章を終えたい。彼は、ソクラテスのMenoを引用してこう述べている。真実（抗体をつくる能力）は外部から持ち込まれるもので

¹⁰ Niels Jerne

はなく、既に自分自身の内部に受け継がれているものである。

参考文献

ルネ・デュボス・長木大三・田口文章・岸田綱太郎訳．1996．パストゥール．
学会出版センター，東京，222 頁．

荻原清文・多田富雄．2001．好きなる免疫学．講談社サイエンティフィック，
東京，158 頁．

小安重夫．2000．免疫学がわかる．羊土社，東京，124 頁．

安保 徹著．2001．絵でわかる免疫．講談社サイエンティフィック，166 頁．

ジャンウェイ Jr., C.・ウォルポート ,M・トラバース ,P.・シュロムチック ,M. .
笹月健彦監訳．2003．免疫生物学. 南江堂，東京，751 頁．