

免疫学における新知見と大動物臨床への橋渡し（１） ＝免疫システムと基礎用語＝

林 智人

東京理科大学生命科学研究所
（〒278-0022 千葉県野田市山崎2669）

【はじめに】

花粉症、インフルエンザ、ノロウイルス胃腸炎等々が昨今医学界で話題になっている。獣医畜産界においても牛海綿状脳症（BSE）、高病原性鳥インフルエンザ、狂犬病などの問題がありこちらも新聞紙上をにぎわしている。もっともこれらの問題の多くは、畜産食品の安全性と人の健康に関することであるから医学、獣医学の境界領域の社会問題として捉えられている。大動物臨床、特に牛の現場では、乳房炎や肺炎、子牛の下痢症などの日和見感染症が日常的問題であり、農家経営を圧迫すると同時に、技術指導する立場の臨床獣医師の神経も少なからずそこに費やされている。しかしながらこれらの感染症の発症機序の解明が進んでおらず、そのため根本的な解決の糸口は未だ見えていない。問題が先送りにされている感がある。

これらの感染症疾患を語る際、「免疫」というキーワードが少なからず含まれていることを見逃すことは出来ない。事実現場では、細菌やウイルスなど生体の免疫学的な反応を誘起し得る異物抗原（微生物）が眼では見えないにしろ飼育環境中に間違いなく存在していることから、宿主となる家畜はそれらに対する免疫学的な生体防御反応を常に働かせているはずである。ゆえに健康とは、免疫防御システムが正常に機能していて恒常的に微生物を排除している、あるいは無毒化することに成功している状態であり、逆に感染症は免疫防御システムに欠陥が生じたかあるいは機能が低下した状態と捉

えることも出来る。家畜によっては元々遺伝的に免疫システムが弱い種や系統というのもあるだろうが、日和見感染症もそのように考えると、免疫抵抗力の低下が原因だという説明を素直に受け入れられるし、また農家を指導する際にも免疫力を向上させる必要があるとの指摘は説得力があり、免疫の重要性を否定する者はいないであろう。しかしそこで同時に考えなければならぬのが、何をもって免疫抵抗性を論ずるのかである。何を根拠にして免疫抵抗力の低下、向上を判断するのであろうか。免疫学者のなかにはNK（ナチュラルキラー）細胞の細胞障害活性をもって免疫抵抗力を表す人もあるが、これは主にヒトの癌に対する実験的傍証の一つであり、大動物ましてや感染症に関してはこの値は現段階ではあまり説得力はないと思われる。「この値が高いと乳房炎にならない」などという免疫学的なボーダーライン（基準）を示せる人は今のところいないのではないだろうか。また畜産の現場は実験動物の飼育環境と違い、免疫への影響が懸念される様々な要因がケースバイケースにあることも考慮しなければならない。しかし「免疫」の重要性を否定しない限りその根拠となる要因は、複雑な中に必ず存在していることは間違いない。

であるからして省みず言わせて頂ければ、臨床の現場では個々の獣医師がそれぞれの立場をもって免疫抵抗力に影響を与える要因を考え、それを傍証するデータを持ち、その上で要因の重要性を示していくことが今後の大動物臨床の

発展には欠かせないことになるのではないだろうか。ケースバイケースで生じた問題点が改善されるに至るまで要因を考察し、最終的な意味付けをすることである。その議論の中から大動物における具体的な「免疫」の重要性とその要素を加味させた実効性が出てくるのではないだろうか。もちろん従来の血液や乳汁等の生化学的な検査データは臨床において不変的に重要であろうが、それに加えて今後は「免疫」を具体的に理解および把握することも必要になると思われる。

ここ10年「自然免疫」の重要性の理解が急速に深まって来た。耳慣れない方も多いのではないだろうか。これは従来の免疫研究の主役であった多様性、特異性および免疫記憶を論じた「獲得免疫」とは一線を画し、異物に対する初期の免疫反応は、意外にもある程度「アバウト」にそれを認識することから始まるということを示した新しい免疫システムの系である。この「自然免疫」系と、従来からの「獲得免疫」系を結びつけることにより、感染から発症に至までの時間的経過の流れとして免疫の全体の概念を捉えることが出来るようになった。本解説では、「自然免疫」を含め最近明らかにされてきた免疫システムを数回に分けて解説していきたい。今回は、「自然免疫」→「獲得免疫」の概念を大まかに紹介し、後半で大動物臨床現場を想定し免疫の議論を深める際に必要になると思われる免疫の担い手の説明を用語解説的に記述する。次回では各論として「自然免疫」と「獲得免疫」を解説していきたい。なお自己免疫、移植免疫、腫瘍免疫、アレルギーも免疫を語る主要な柱となっているが、大動物臨床では今のところこれらとはやや距離があると思われるので記述はしない。他書を参考にされたい。また、本解説と平行して北里大学の大塚浩通氏が「産業動物臨床における感染症と免疫システムの関わり」と題して産業動物臨床をクローズアップ

した解説をしているので同時に参考にして頂きたい。

【一昔前の「免疫」学概念と、「自然免疫」の登場】

つい10年ほど前までの免疫学といえば、生体に侵入して来るあらゆる異物抗原をどのように認識し（多様性）、それとのみ反応し中和する抗体または同様にそれとのみを認識する細胞傷害機能を持つ免疫細胞をどのようにして増殖させるのか（特異性）、さらには同じ異物が再度体内に侵入して来た時にどのような機能で初回の侵入より瞬時に効率よく排除、無毒化するのか（免疫記憶）を理解する学問であった。今でこそ明らかされたが、いわゆるT細胞、B細胞という「非自己」である異物抗原を高度に認識する受容体機構（T細胞ではT細胞受容体（TCR）、B細胞では免疫グロブリン）を持つリンパ球が中心となった免疫機能解明の時期であった。そしてそこで明らかにされた免疫系は、体内に侵入して来た異物と出会ってからはじめてオーダーメイドされる特徴（受容体の再構築を行う）を持つことから獲得された形質、すなわち「獲得免疫：adaptive immunity」と呼ばれている（表1）。おそらく獣医大学の免疫に関する講義もこの獲得免疫を中心とした内容で受けた諸氏が多いのではないだろうか。勿論その多様性、特異性や免疫記憶などの「獲得免疫」系のメカニズムは、現在でも不明な点が多く残されており魅力的な研究テーマなのであるが、免疫を総合的に考える上ではこれだけでは車の片輪であることがわかって来た。感染から発症にかけての時間的な流れの中では、これから紹介する「自然免疫」の部分が飛ばされていた。

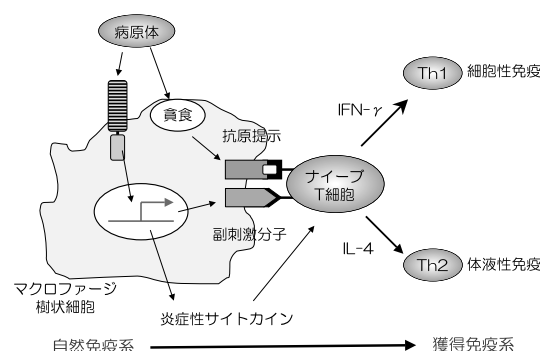
「獲得免疫」は脊椎動物にしか存在しない免疫系である。基本的にT細胞やB細胞を持たない無脊椎動物はどのように「非自己」である微生物を認識し感染症に対抗しているのであろう

か？これは免疫系システムの進化上の謎であった。ところが1996年、無脊椎動物のショウジョウバエでToll受容体と呼ばれる受容体の機能が明らかにされたことによりこの謎が埋まるきっかけが出来た。すなわちこの受容体の正常機能を持てなくさせた変異体に置き換えると、ハエはカビなどのあらゆる真菌に対する感染に容易にかかり易くなることが報告されたのである。ハエはToll受容体によって真菌をアバウトに「非自己」と感知し、それに対する生体防御の機能発現をしていたのである。またその発見から間もなくこの受容体の構造と非常によく似た受容体が、脊椎動物のマクロファージや、樹状細胞といった主に免疫系の顆粒球細胞にも同様に存在することが発見され、さらにこの受容体によってアバウトに「非自己」を認識する機構があることも明らかにされた。この受容体は、Toll Like Receptor (TLR) と呼ばれている。これはT細胞受容体、免疫グロブリンなどの受容体とは異なり、その微生物に出会う前の自然な状態で既に準備されている受容体（再構築を行わない）であり、いわばレディーメードの受容体であることからこの受容体を介し発現される免疫系を「自然免疫：innate immunity」（innateは生まれながらの、とか天性の意味を持つ）と呼ばれることになった（表1）。さらに重要なことに、「自然免疫」系が「獲得免疫」系を制御する架け渡しの役割もあることも明らかになり、免疫システムにおける「自然免疫」系の重要性が遅ればせながら明らかにされてきた（図1）。ただしこれまでも感染初期に抗炎症性を示す補体系、リゾチーム、ラクトフェリンなどの作用を「自然免疫」という言葉として使ってはいたが、両系による受容体が明らかになったことにより、本当に意味で免疫システムの両輪がそろったことになった。

Table 1. Comparison of innate immunity and adaptive immunity

	自然免疫 (innate immunity)	獲得免疫 (adaptive immunity)
担当細胞	マクロファージ、樹状細胞 (抗原提示細胞)	T、B細胞 (リンパ球)
受容体	再構成しない (TLR)	再構成を行う (TCR、免疫グロブリン)
認識機構	一群の微生物に共通の構造	微細な分子構造 (主にペプチド)
応答の成立	迅速 (感染後数時間)	遅い (感染後4日以降)
免疫記憶	なし	あり

Fig 1 Interfaces between innate immunity and adaptive immunity



【免疫システムを司る担い手】

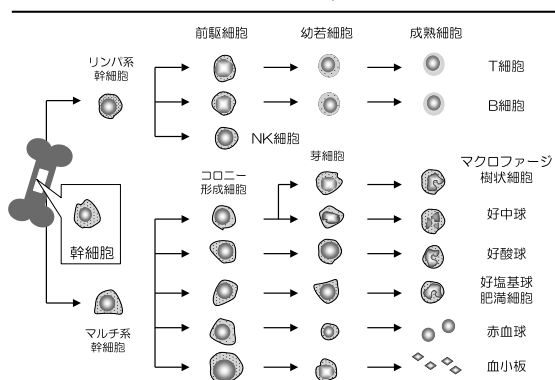
「自然免疫」や「獲得免疫」における免疫の原則となるシステムの知見は、そのほとんどがマウスを中心とした実験動物から得られたものである。家畜が実験対象動物となって明らかにされた免疫の原則はほとんどないといってよい。したがって種も属も異なる大動物の免疫を考える際にこれらマウスでの知見を参考にしてもよいのかという疑問が生ずるが、ある側面まさにその通りである。マウスと家畜は全く別物と思われる向きもあろう。しかし一方で、マウスの免疫システムも家畜の免疫システムも進化上同じ道をたどって来たので「ほぼ」同様な原則で稼働していると言ってもよいと思う。「自然免疫」→「獲得免疫」の基本となる免疫システムは、マウスでもウシでもブタでも家禽でも原則は同じであると思われる。したがって大動物の免疫を司る担い手の種類や、それが持つ機能は、“イコールであると鵜呑みにしてはならないが” マウスが参考になる場合が多い。いずれは家畜独自の知見で教科書が書かれればと思っ

ている。これらを踏まえ、主な免疫の担い手を整理してみた。

1. 免疫細胞

免疫を担う細胞は元をたどると造血幹細胞と呼ばれる種類の細胞から生まれ機能的に分かれている。これを分化という（図2）。最終的にはこの幹細胞は赤血球、巨核球（血小板）、顆粒球（好中球、好酸球、好塩基球（肥満細胞））、単球（マクロファージ、樹状細胞）、リンパ球（T・B細胞）、ナチュラルキラー（NK）細胞などになるが、このうち顆粒球、単球、リンパ球の群を一般に免疫細胞と呼ぶ。免疫細胞はCD（Cluster of Differentiation）抗原と呼ばれる細胞表面に特徴的に現れる分子によりその存在および割合をある程度数値化して表すことが出来る。一つの細胞の膜上に何種類ものCD抗原があるので記載は単純でなくオーバーラップがあるが、各細胞群の代表的なCD抗原も併記した。

Fig. 2 All the cellular elements of blood arise from hematopoietic stem cells in the bone marrow.



単球（マクロファージ、樹状細胞）

単球は一般に白血球のうち3～8%を占める（CD115陽性細胞）。単球は、感染に対する免疫の開始に重要であり、アメーバ状の運動を行って組織内を移動することができ、TLR受容体を細胞表面に有してその受容体を用いて細菌などの異物認識し、それを細胞内に取り込み細胞内酵素を使って消化する（貪食作用）。

TLRは次回でまた詳しく述べるが、微生物を構成する主だった構造を「パターン」としてアバウトに認識する受容体である。例えば、グラム陰性菌に共通した菌体膜の構成要素であるリポ多糖（LPS）、やグラム陽性菌に共通した菌体膜の構成要素であるリポタイコ酸（LTA）、微生物のDNA（非メチル化 CpG DNA）を認識する。したがって前述したハエのToll受容体は、数あるカビ全般をアバウトに認識することが出来ている。TLRは、微生物の構造の一分をアバウトに認識すればよいのであるから、受容体の種類（レパートリー）は少なくてもすみ、現在TLR1～10程度が明らかにされているだけである。例えばTLR4はLPSの構造を認識する受容体である。

細胞内で断片化した異物は、もともと細胞質内に蓄えていた主要組織適合性抗原（MHC）と呼ばれる分子に結合し、それごと細胞表面に発現させる。これを抗原提示と称し、これをヘルパーT細胞（後述）が認識する。そしてこの段階から「獲得免疫」の反応が開始されることになる。したがって単球は自然免疫から獲得免疫への橋渡し役としても非常に重要である。

単球は血管外の組織や体腔に遊走し、そこで組織固有のマクロファージ、樹状細胞（CD85）に分化する。マクロファージとは血管内に存在している単球と考えることもできる。具体的な機能は、

貪食作用：細菌、ウイルス、死んだ細胞等の異物を取り込むことを貪食作用と呼ぶ。この食作用の主な役割は病原体への対処と、細胞死の残骸の処理である。単球が貪食した異物は小胞の形で取り込まれる。細胞内で小胞はリソソームと融合し、リソソーム中に存在する様々な加水分解酵素の作用により分解される。

抗原提示：単球は微生物などの異物抗原を摂取すると、各種のサイトカインを放出し、特定のT細胞を活性化させる。貪食によって取り込

み、分解した異物をいくつかの断片（ペプチド）にし、もともと細胞内に持っていたMHCと結合させ、細胞表面に表出させる。これを抗原提示と呼ぶ。この機構から先は「獲得免疫」への架け渡しの役割となる。抗原提示のシグナルは、T細胞のなかでもヘルパーT細胞に情報を伝達する。

活性化：単球はT細胞の生産するサイトカインを受け取るにより活性化。ある種のサイトカインで単球の成熟を促進し、マクロファージを増殖させ貪食作用を活性化、またあるものはマクロファージを集め抗原を攻撃させる。これらの働きにより炎症反応を増強する。

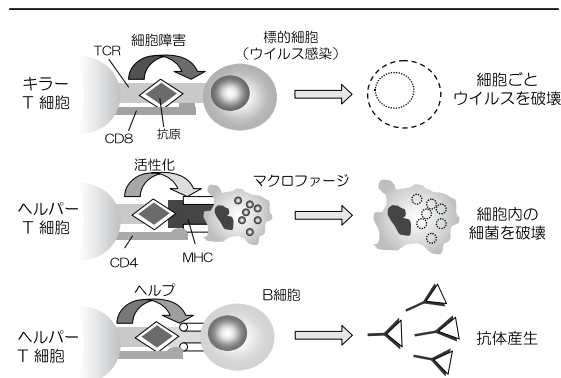
T細胞

T細胞は全身の血管やリンパ管を循環しているリンパ球のうちヒトでは約70%がT細胞である(CD3陽性)。そのほとんどが $\alpha\beta$ (アルファ・ベータ)型T細胞である。しかし面白いことにウシはヒトでは非常に少ない割合の $\gamma\delta$ (ガンマ・デルタ)型のT細胞(CD4陰性CD8陰性、ウシではWC1抗原)の割合が高い。特に出生直後から若齢牛の場合は40~30%が $\gamma\delta$ 型T細胞で占められる。この細胞の機能自体はまだ分からないところが多く、もしかしたらウシは $\gamma\delta$ 型T細胞の機能解明をするための格好な実験動物になるかも知れない。まず $\alpha\beta$ 型T細胞の機能を整理する。これはさらに次の3種のグループに分けられる(図3)。

Table 2. Properties of selected cytokine

サイトカイン	免疫系の産生細胞	標的細胞	主要効果
IL-1 α IL-1 β	マクロファージ B細胞	T細胞、B細胞、マクロファージ、 内皮、組織細胞	リンパ球活性化、マクロファージ刺激、 ↑白血球/内皮吸着、発熱、 急性期反応性蛋白(炎症誘導)
IL-2	T細胞	T細胞	T細胞増殖因子
IL-4	T細胞	T細胞、B細胞	B細胞成長因子 Th2分化
IL-8	上皮細胞	白血球 (特に好中球)	白血球の遊走
IL-10	T細胞 単球	マクロファージ、 リンパ球	マクロファージ・リンパ球の 活性化抑制
IFN- γ	T細胞 NK細胞	白血球 組織細胞	MHC誘導、マクロファージ活性化 ↑内皮細胞/リンパ球吸着、Th1分化

Fig.3 Role of T cells



ヘルパーT細胞(CD4陽性CD8陰性)：マクロファージなど抗原提示能を持つ細胞が提示する「非自己」の異物タンパク質をMHCとともに認識し、様々なサイトカインを分泌し、マクロファージを活性化しその細胞が取り込んだ細菌などの微生物を破壊する。このヘルパーT細胞が出すサイトカインの中にはB細胞に働いて抗体の産生を助ける役割をもつものもある。このようにこの細胞が持つ非常に感度が高い異物の認識機能を使い、自身直接ではなくても他の細胞に指令を出す機能を持つためヘルパーT細胞と呼ばれる。したがって、この細胞の機能の低下は、殺傷能力を持つ細胞やB細胞の抗体産生能力下げることから全体的な免疫機能の低下をもたらす。ヘルパーT細胞はThと略して書かれる場合も多く、これはさらにTh1とTh2の型に分かれる(サイトカインの項を参照)。細菌の感染による乳房炎などでの日和見感染でも、一度微生物に感染をした記憶をもつこのCD4陽性のメモリーT細胞(CD4陽性CD45RO陽性)の低下は予後不良につながる事が多い。

キラーT細胞(CD4陰性CD8陽性)：CD4陽性のヘルパーT細胞の助けをかりて、主にウイルスに感染した細胞を直接認識してその細胞ごと殺し(キラー活性)ウイルス感染細胞を体内から除去する働きを持つ。ちなみに体内で出来た癌化細胞も異物「非自己」を提示した細胞とみなしこのキラー細胞が直接癌化した細胞を

常に排除する。

サプレッサーT細胞（CD4陰性CD8陽性）：キラーT細胞同様「非自己」の一部のタンパク質が提示された細胞を認識し、そして免疫反応の行き過ぎを抑制する働きをもつサイトカインを分泌するのでサプレッサー（抑制）T細胞と呼ばれる。当然のことながら役割を終えた免疫反応がいつまでも続くことは動物にとって不利になることから、必要に応じてこのサプレッサーT細胞が免疫応答を収束させる。

このようにT細胞は主に免疫システムを制御（指揮）する中心的な役割を持つ。特に自然免疫では解決出来なかった微生物などの異物処理を担当する獲得免疫の段階で働く。

B細胞

B細胞（MHCⅡ陽性＋CD14陰性、CD21陽性＋IgM陽性）は、抗原と特異的に反応する抗体を合成し細胞外に分泌する機能があり、ヒトでは全身リンパ球のうち20～30%を占める。ウシもほぼこの割合で存在していると思われる。体の中にはTLRより鋭敏に「非自己」を認識することが出来るアンテナとなる抗体を受容体として持ったB細胞のレパトリーを少数ずつ（広く浅く）準備している。したがってその少数の細胞では必要とされる機能を発揮する事が出来ないため数を増やす必要がある。アンテナに抗原が結合すると、ヘルパーT細胞の作り出す様々なサイトカインの助けを受け大量に抗体を作り出す為、そのアンテナを持った細胞を莫大に増殖させる。抗体は微生物に取り付き、その微生物に取り付いた抗体にさらに補体が結合して菌を溶解（オプソニン化）したり、異物の毒性を中和したりする役目を持つ。

2. サイトカイン、ケモカイン

サイトカインやケモカインは、平易に表現すれば免疫細胞の情報のやり取りの分子、いわ

ば対話の道具である。免疫細胞は刺激を受けると様々なサイトカインを作り出し、そのサイトカインが別の免疫細胞に働いてその細胞の分裂や増殖を促したり、運動性を高めたり、あるいは別の機能を持つ細胞に分化させたりする（表2）。分類の仕方としてインターロイキン（IL）クラスターが用いられている。これまでに様々なサイトカイン、ケモカインが明らかにされているが、ここでも大動物臨床に重要であると思われるものの機能を紹介する。ただここで示す機能はおそらく機能の一部であり、多くのサイトカインはいくつかの機能を複合して保持していることを注意しておく必要がある。サイトカイン、ケモカインは直接細菌を殺す作用はあまりなく、免疫細胞を微生物殺傷能力のある細胞あるいは炎症作用を司る細胞に変化させる役割が大きい。

IL-1：主として単球が作り、細菌などの抗原と結合した抗体の刺激で分泌される。分泌されたIL-1は、T細胞を活性化して他の細胞と共同で炎症反応を誘導する。また発熱中枢に働き発熱を誘導させる炎症作用を持つ。感染における発熱や、乳房炎など局所の発熱もIL-1の作用があると考えられている。したがってプロの炎症性サイトカインと呼ばれる。

IL-2：刺激を受けたT細胞が産生する。主な機能は、自分の機能を増幅させるため自分を含めた周りのT細胞を増殖させることである。したがって、獲得免疫を強力に誘導するために重要なサイトカインである。分泌細胞である自らのT細胞を増殖させる働きがあることから、以前はT細胞増殖因子とも呼ばれた。

IL-4：主としてT細胞により産生され、B細胞に働きかけ分化誘導を促す働きをもつ。またヘルパーT細胞は、主に細菌感染した単球などの活性化を誘導するもの（Th1細胞＝細胞性免疫）と、主にB細胞の抗体産生を誘導するもの（Th2細胞＝体液性免疫）がある。IL-4

は抗体産生を制御する重要なサイトカインであり Th2の分化誘導に重要な役割を持つ。

IL-8：IL-8は大きくはサイトカインには分類されるが、最近では細胞、特に炎症部位（反応）に必要とされる好中球などの白血球を局所に集める働きを持つことからケモカイン（遊走因子）ともよばれる。ケモカインにも様々な種類があるが、IL-8は乳房炎などの乳房炎症局所に好中球を集集合させる機能を持つことから特に重要である。乳房炎発症により乳汁中の体細胞が増加するのは、主にIL-8の働きによって好中球が血中から乳腺局所（乳汁）に遊走して来る場合が多い。乳腺上皮細胞はLPSの刺激によりIL-8を高発現するが、そこから好中球の遊走（集合）命令が出ている可能性があり興味深い。

IL-10：主にT細胞や単球が産生するサイトカインであり、免疫抑制効果をもつ。すなわち多くのサイトカインは免疫機能を正に発現させる方向に進める機能をもつが、このIL-10は逆にそれらのサイトカインの合成を負の方向に抑制する機能を持つサイトカインの代表である。特に上述したTh1型のヘルパーT細胞活性を抑制することにより、細菌感染した単球などの細胞を処理する免疫応答（細胞性免疫）の行き過ぎを抑制する機能を持つ。

IFN- γ ：特にT細胞が産生する。IFN- γ は

様々な機能が知られているが、ウイルス感染した細胞の増殖を抑制機能はよく知られている。T細胞やB細胞を機能を持った細胞に分化誘導を促す機能も重要である。また、IFN- γ はTh2型のヘルパーT細胞への分化を抑制することから液性免疫を抑制し、Th1型のヘルパーT細胞への分化を促すことから細胞性免疫に誘導する作用も持つ。 $\alpha\beta$ 型T細胞のみならず $\gamma\delta$ 型T細胞もIFN- γ を産生する。相対的に $\gamma\delta$ T細胞割合が少ない黒毛和種の子牛が免疫不全に陥りやすいこととIFN- γ との関連が示唆されているのも興味深い。

今回は、自然免疫→獲得免疫の流れ（概念）を大まかに紹介し、後半で大動物臨床現場を想定し免疫の議論を深める際に必要になると思われる免疫の担い手の説明をした。勿論免疫を深く語るあるいは専門的な論議する時ときはこれでは不十分であるが、大動物臨床の場で免疫の議論が盛り上がるきっかけになればと思う。次回で「自然免疫」と「獲得免疫」を各論として解説するつもりである。また大動物臨床でも常に考えなければならぬ細菌感染、ウイルス感染の免疫に関しても盛り込んでいければと考えている。

（図表の作成は、大学院生の岩崎圭子さんのご協力を頂いた。感謝申し上げます。）

New Knowledge in Immunology and Interface to Clinical Application (1)

= Immune System and Basics Terms =

Tomohito Hayashi

Research Institute for Biology Science, Tokyo University of Science

(2669, Yamazaki, Noda City, Chiba, 278-0022, Japan)