

総 説

粘膜免疫

— 腸管免疫に焦点を当てて —

安部 良

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]

呼吸器の気道、消化器の消化管は、直接外界に開かれていて、我々をとりまく環境に存在する病原微生物が空気や食物を取り込む際に侵入する経路でもあります。特に病原菌の増殖に必要な栄養分が豊富にある腸管はきびしい宿主（宿主）—パラサイト（病原性微生物）の戦いの場であり、生体の成長維持に必要な消化吸收の場であるとともに体内で最も多数の免疫細胞を保有する最大の免疫担当器官でもあります。また、腸管では栄養物の吸収の際に常に異物を体内に取り込む機会があるため、その腸管には、免疫系の特徴である自己と非自己の識別、その結果起こる免疫応答において全身免疫とは異なったしくみを備えています。

本論では、このような特徴を持った腸管免疫について述べたいと思います。

[粘膜免疫とは]

気道や消化管は粘膜という特殊な上皮組織により覆われています。この粘膜組織は極めて発達した免疫組織により外界からの病原菌の侵入を防いでいます。腸管には孤立リンパ小節やパイエル板と呼ばれるリンパ組織が点在し、リンパ濾胞の発達した虫垂突起とともに、これらを総括して腸管付属リンパ組織 gut associated lymphoid tissue (GALT) と呼びます。一方、扁桃や気道粘膜のリンパ小節を総称して bronchus associated lymphoid tissue (BALT) と呼ばれています。一方、皮

膚や粘膜から侵入してくる微生物に対して所属リンパ節、脾臓、骨髄で起こる一連の免疫応答を全身免疫と呼び、GALTやBALTの総称である付属粘膜リンパ組織 mucosal associated lymphoid tissue (MALT) で起こる免疫応答を粘膜免疫と呼びます。この2つの免疫系は、前者ではIgGが産生され全身に運ばれてその機能を発揮するのに対し、後者では主にIgAを分泌して粘膜の局所免疫を誘導するという特徴があります。

インフルエンザを始めとして、現在行われている予防接種は注射によって行われます。注射によるワクチン投与では全身免疫に対しては効果的に免疫応答が誘導されますが、粘膜免疫系には誘導されません。これには実は大きな問題があります。注射によるインフルエンザの予防接種は体の中に入ったインフルエンザの増殖や感染部位の拡大は防ぐことが出来ますが、局所からの侵入を防ぐことが出来ないのです。もし、気道でのウィルス特異的なIgA抗体の分泌やキラーT細胞の誘導が可能となれば、気道からのインフルエンザウィルスの侵入そのものを防ぐことができ、より効果的な予防となります。すなわち、抗原を食べさせる、飲ませる、吸入させることでMALTを介する抗原投与を行い、それにより腸管や呼吸器の粘膜で強力な病原菌特異的な免疫応答を誘導することが出来るわけです。また、予防接種時に注射器などの医療器具の使用、疼痛などもなく、さらには抗原タンパク遺伝子を穀物などに組み込むことによりワク

チンの保存を容易にすることも可能です。これらは、免疫誘導における経口免疫の利点ですが、逆にMALTを付した抗原投与により、全身免疫の不応答や寛容を誘導することをアレルギーや自己免疫疾患の治療に応用することも考えられています。

【腸管免疫のしくみ】

腸管の粘膜面は絨毛に覆われ、引き伸ばすとその面積はテニスコートの1面以上になると言われています。この広い表面積は栄養の吸収に極めて有利ですが、同時に様々な病原微生物の侵入の可能性を上げています。そのため、腸管は精巧で巧みな仕組みにより、極めて強力な感染防御バリアーシステムを形成しています。

腸管粘膜の表面はびっしりと上皮細胞が覆い、さらにこれらの細胞はたった数日で完全に新しい上皮細胞に置き換わります。この構造自体が微生物の侵入を困難にしている上に400 μ mの厚さで粘膜の表面を覆う粘液には、粘性あるいは流動性などに基づく物理的機序、リゾチーム、ラクトフェリン、デルオキシダーゼ等の強力な抗菌物質などの化学的機序により非特異的な防御バリアーとしての機能があります。(表1)。

表1. 粘膜バリアーの構成要素

<u>粘膜表面(管腔側)</u>	<u>組織内(粘膜上皮組織)</u>
非特異的バリアー - 解剖学的構造 • 微絨毛からなる線条縁 - 酸、運動 - 生物反応による機構 • 粘液、消化酵素、リゾチーム、ラクトフェリン	非特異的バリアー - 体液性 • 急性期蛋白質 - 細胞性 • NK細胞、好中球、マクロファージ
特異的バリアー - 分泌型IgA(IgM, IgG)	特異的バリアー - 体液性 • IgG, IgA - 細胞性 • リンパ球、マクロファージ

粘膜免疫、中山書店より1部改変

一方、腸管免疫での特異的なバリアーの第一が、腸管内に大量に分泌されるIgAです。血液の中では全身性免疫系の主役を担うIgGにその割

合でははるかに及ばないIgAですが、体液中に大量に含まれるIgAは体全体の免疫グロブリンの中では最も大きな割合を占めています。血液に含まれるIgAはIgGと同様の一量体ですが、腸管内に分泌されるIgAは分泌型IgAと呼ばれ、二量体、多量体と大きな分子構造をしています。分泌型IgAの主たる機能は、殺菌作用ではなく微生物が持つ接着分子抗原に抗原特異的なIgAが付着してレセプターへの結合を抑制することによる病原微生物の上皮細胞への付着、定着を阻止することで粘膜面を介して侵入してくることを防いでいるようです。更に、IgA抗体は病原性細菌が産生する毒素や酵素に結合してその効果を失わせる中和作用を持っており、毒素などによる激しい下痢などの腸の機能異常や細胞障害を防ぎます。さらにIgAは微生物と結合して複合体を形成することで粘液中にあるムチンとの結合性を上げ、微生物の接着障害や排出効果を増強します。このようにIgAは腸管免疫において最も重要な役割を果たしていると言えます。

前述したように注射による免疫法では、抗原特異的なIgAを粘膜に分泌させ、病原菌の侵入を水際でくい止めるための有効な予防接種とはなりません。そのためには、粘膜免疫を構成するリンパ組織を介した免疫法が必要です。腸管でこれをつかさどるのが腸管付属リンパ組織(GALT)であります。腸管内より取り込まれた抗原に対して、後述するパイエル板においてIgA陽性B細胞が誘導され(誘導組織)、それがリンパ管、血管を経て腸管上皮に運ばれ、そこでヘルパーT細胞などの助けを借りてIgA産生形質細胞に分化し、抗原特異的なIgAを腸管内分泌します(実効組織)。このIgA分泌の場となる粘膜内の実効組織と誘導組織を結ぶ脈管経路を粘膜免疫循環帰巣経路あるいは汎粘膜免疫機構(common mucosal immune system: CMIS)と呼び、この3者により全身免疫系と

は1種独立した粘膜免疫系を構成しています。
(図1)

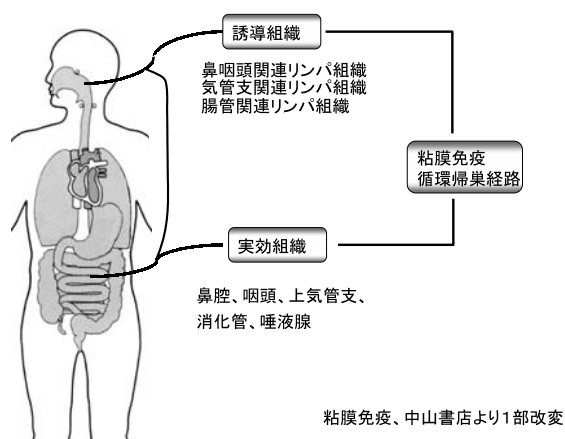


図1. 粘膜免疫システム

〔抗原特異的免疫誘導機序〕

腸管免疫における誘導組織において最も重要な組織がパイエル板です。パイエル板は腸管粘膜固有層内の疎性結合組織内に形成されたリンパ小節の複合体であり、腸管腔側から見ると、腸管の絨毛群の中に背の低いドーム状の形として存在します。パイエル板は全身免疫系におけるリンパ節にあたるもので、腸管腔からの異物情報を免疫系に伝え、免疫担当細胞を分化成熟させる場です。しかし、その構造、機能はいくつかの点でリンパ節と異なります。まず構造的にはリンパ節の持つ繊維性の皮膜もなく、また、抗原を取り込んだ抗原提示細胞や細菌、ウィルスが流れ込む輸入リンパ管はありません。更に、全身免疫系ではB細胞から抗体産生を行う形質細胞への分化がリンパ節内で行われるのに対し、腸管免疫系では抗原特異的なIgA陽性B細胞がパイエル板で誘導されたのちにCMISを介して粘膜免疫機構の実行組織である粘膜固有層に送られそこで形質細胞への最終分化とIgAの産生分泌が行われます。

パイエル板は円柱上皮細胞 (follicle-associated epithelium: FAE) という特殊な上皮細胞に覆われ、その中にM細胞と呼ばれる抗原の取り込みに特化した細胞が存在しています(図2)。M細胞

胞を通じて取り込まれた腸内抗原は、このFAEのすぐ下に待ち構えているマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞により抗原の情報が抽出され、それがT細胞に伝えられて様々な免疫応答が誘導されます。パイエル板のドームの下部には濾胞域と呼ばれる領域があり、そこに抗原特異的なIgA陽性B細胞が発達、増殖する胚中心があります。この濾胞域の周辺には、CD3陽性T細胞が集まっており、その約70%はCD4陽性ヘルパーT細胞です。その中には細胞性免疫に関わるTh1細胞と液性免疫に関与するTh2細胞が含まれます。Th2細胞はM細胞を介して抗原提示細胞に取り込まれペプチドを認識し活性化され、抗原特異性を共有するB細胞を自ら産生するサイトカインによりIgA陽性B細胞へ分化させる役割を果たします。このIgA陽性B細胞は盛んに増殖し濾胞内で胚中心を形成します。一方、Th1細胞やCD3陽性T細胞の25%を占めるCD8陽性T細胞も細菌ウィルスを取り込んだ抗原提示細胞との相互作用により活性化、増殖します。このようにして感作されたT細胞やB細胞はやがてパイエル板を出て腸間膜リンパ節を経て腸管から血液循環に入り、再び腸管の粘膜組織の濾胞域にホーミングし病原菌の排除を行います。

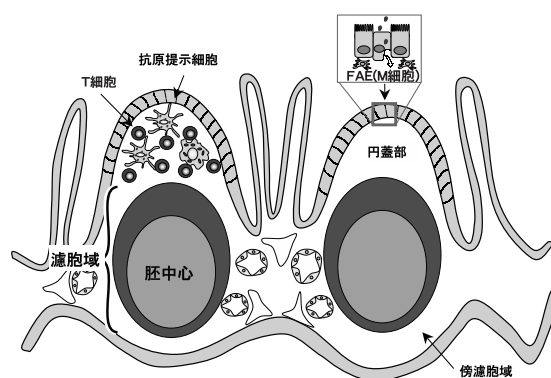


図2. パイエル板の模式図

〔腸管粘膜における免疫応答〕

様々な異種抗原に曝されている腸管上皮細胞層や腸管粘膜固有層では、CMISを介して最終

的にはホーミングしてきたT細胞やB細胞が免疫応答を発動させて、病原体の排除に働きます。小腸と大腸の粘膜固有層には高頻度で形質細胞が存在し、その殆んどがIgAを産生しますが、この形質細胞はパイエル板で感作されたIgA陽性B細胞が同じくパイエル板のTh2細胞の産生するIgA誘導サイトカインであるIL-5、IL-6、IL-10のシグナルにより分化したものです。これらの形質細胞から産生されるIgAの殆んどはJ-chainをもつ2量体として腸管上皮を通り、腸管腔に分泌されます。一方、Th1細胞やCTLも粘膜固有層に侵入してきた細菌やウィルスの排除に働きます。一方、上皮細胞間リンパ球（intra epithelial lymphocyte：IEL）と呼ばれる一群のリンパ球も極めて重要な機能集団です。IELの70％はT細胞ですが、その中には多くの $\gamma\delta$ 型のT細胞受容体を持つT細胞が含まれています。また $\alpha\beta$ T細胞ではCD8陽性T細胞が比較的多いとされています。腸管腔に直接面する上皮組織に存在するIELが腸管内から侵入を試みる微生物にとって、手強いバリアーになっていることも容易に想像されます。

以上述べてきたように、腸管は腸管腔から侵入する病原体に対する防御実行組織として働くと共に、CMISを介して全身の粘膜免疫全体での免疫応答の誘導組織としても極めて重要な器官であります。現在、経口ワクチンによる強力な感染防御を成立させるためのアジュバンドの研究やDNA組み換え技術の応用により、食物にワクチン分子を発現させる“食べるワクチン”の開発も盛んに行われています。

【腸管免疫と免疫寛容】

私達は毎日60～80gの蛋白質を摂取しますが、実際に腸管で吸収される蛋白質の量は、消化酵素や脱落上皮細胞中に含まれるものを含めると

150～250gの蛋白質を吸収していることとなります。これらの蛋白質は胃液や膵液の蛋白水解酵素（プロテアーゼ）により中間消化を受けオリゴペプチドとなり、さらに小腸上皮の刷子縁及び細胞内で抗原性を持たないアミノ酸に分解されて血中に移行するケースが多いものの、抗原性を持つポリペプチドとしても体内に吸収される場合も少なくありません。このような食物成分中の異物に対する免疫応答を積極的におさえる機構が腸管には備わっています。マウスを用いた実験では、卵白アルブミンを大量に経口投与した後に同一抗原を注射した場合、その抗原に対する全身系の免疫応答が低下することが示されています。この経口投与による免疫寛容の誘導メカニズムには、免疫応答を抑制するサプレッサーT細胞、レギュラトリーT細胞と呼ばれるT細胞のサブセットの存在や、腸管細胞内でのTh1細胞、Th2細胞との相互依存性制御システムによる免疫抑制が考えられています。

【おわりにかえて】

腸管粘膜では絶え間ない微生物との接触の場として病原性微生物に対するバリアーとして強力な免疫誘導機能を発達させてきました。腸管免疫誘導組織で感作された機能的T細胞やIgA陽性B細胞がCMISを介して全身の粘膜面に分布するという事実は、腸管粘膜の誘導組織を利用した経口免疫法により粘膜面からの病原微生物の侵入阻止の有効性を示唆しています。一方、食物成分に対する免疫寛容機構を利用した全身免疫系での抗原特異的免疫寛容誘導は、アレルギーや自己免疫疾患の新たな免疫療法としての期待が集まっています。今後、粘膜免疫機構の解明が進むにつれて、食べる、飲む、吸うという日常的な活動が病気の予防や治療となる日が来ることが期待されます。

Introduction of the mucosal immunity

Ryo Abe

Research Institute for Biology Science, Tokyo University of Science

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