

呼吸器における感染防御機構

吉開泰信

九州大学生体防御医学研究所感染制御学分野

〒 812-8582 福岡市東区馬出 3 丁目 1-1

E-mail address : yoshikai@bioreg.kyushu-u.ac.jp

Tel : 092-642-6972 Fax : 092-642-6973

[要約]

肺での感染防御機構も自然免疫と獲得免疫に大別される。微生物の侵入門戸の気道ではまず粘膜上皮細胞が病原体をとらえ、外へと運び出す機能を持つ繊毛をそなえている。マクロファージは気管支、肺胞、肺間質に存在し、サーファクタント等を介して病原体をとらえて消化し、喀痰とともに排出する。肺胞マクロファージは抑制性サイトカインを産生して過剰な炎症による肺上皮障害を防御する恒常性維持機構としても働く。気管支粘膜にはマスト細胞が多く存在する。感染局所でマスト細胞が活性化されると、顆粒内のヒスタミンやセロトニン等の血管透過性因子が放出され生体防御を担う細胞性因子や液性因子が血管外へと放出される。自然免疫リンパ球 (innate lymphocytes) と呼ばれるナチュラルキラー (natural killer ; NK) 細胞、 $\gamma\delta$ 型 T 細胞や NK マーカーをもった NKT 細胞は細菌の感染細胞の発現する細菌由来または自己細胞由来の成分を認識して活性化され、感染細胞を傷害する。気管支周囲のリンパ組織も粘膜関連リンパ組織の特徴をそなえている。抗原を認識した $CD4^+$ Th 細胞はインターフェロン- γ (IFN- γ) を産生して細胞内寄生病原体の排除に働く Th1 細胞、インターロイキン 4 (IL-4)、IL-5 を産生して B 細胞に IgA を産生せる Th2 細胞、IL-17 を産生して好中球を集族する Th17 細胞、さらに TGF β /IL-10 を産生して肺の恒常性維持にはたらく調節性 Treg 細胞がある。 $CD8^+$ T 細胞はそのキラー活性でウイルス感染細胞を排除するが、過剰の応答で肺障害を引き起こす。慢性感染症では PD-1 などの抑制分子発現して疲弊エフェクター T 細胞となり過剰反応を自ら抑制する。

キーワード：繊毛、肺胞マクロファージ 自然免疫リンパ球。粘膜関連リンパ組織、調節性 Treg 細胞、疲弊 T 細胞

[感染防御機構のあらまし]

細菌が飛沫や食物などを介して宿主の体に侵入して、さらに組織内で増殖し、宿主に形態の変化をひき起こしたとき、感染が成立したという。感染の成立は病原体と宿主応答のせめぎ合いであり、感染症の成立を防ぐ防御機構が免疫機構である。細菌の侵入に際して、あらかじめ備わった自然免疫とリンパ球の免疫応答によって獲得される獲得免疫でこの侵入者を撃退する。自然免疫を担う細胞性因子の代表として、

好中球やマクロファージなどの食細胞が挙げられる。これらの細胞は、細菌由来のくり返しパターン、病原体関連分子パターン pathogen-associated molecular pattern (PAMP) を認識するパターン認識受容体 Pattern recognition receptor (PRR) で、迅速に貪食、排除を行う。自然免疫リンパ球 (innate lymphocytes) と呼ばれるナチュラルキラー (natural killer ; NK) 細胞、 $\gamma\delta$ 型 T 細胞や NK マーカーをもった NKT 細胞は細菌の感染細胞の発現する細菌由来または自己細胞由来の成分を認識して活性化

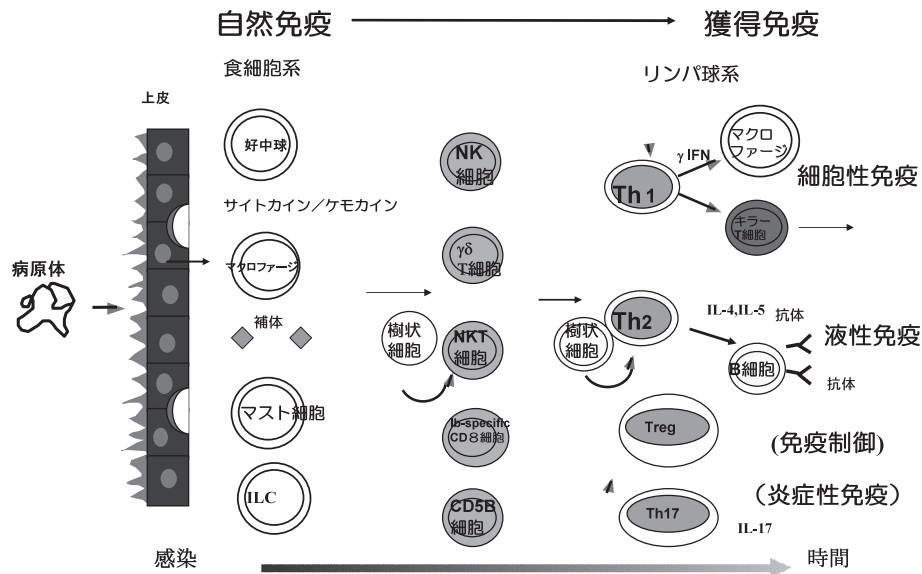


図 1 感染防御機構

ILC：自然免疫リンパ球、NKT：ナチュラルキラー T 細胞 Th1：タイプ1型ヘルパー T 細胞
Th2：タイプ2型ヘルパー T 細胞 iTreg: inducible regulatory T 細胞
IEL：上皮間 T リンパ球 MAIT：mucosal associated invariant T cell
nTreg：naturally occurring Treg 細胞 CTL：細胞傷害性 T 細胞

され、感染細胞を傷害する一方で、サイトカインを産生して獲得免疫を方向づける自然免疫と獲得免疫との橋渡しの役割を担う。獲得免疫を担う T 細胞および B 細胞は細菌由来の抗原で活性化され、直接的に細胞傷害活性で感染細胞を排除し、サイトカインや抗体を産生して自然免疫と共同で、効率よく細菌の排除を行う。細菌が完全に排除され、戦いが終了するとほとんどの活性化リンパ球はアポトーシスで細胞死を起し、免疫反応が終息する。一部のリンパ球は記憶細胞となり、再感染時には迅速に反応して感染防御を行う。結核などの慢性感染症では抗原刺激が持続して獲得免疫が疲弊 exhausted に陥る。これは過剰な免疫応答で正常組織の傷害を防ぐためと考えられる [18]。

[呼吸器での粘膜によるバリアー]

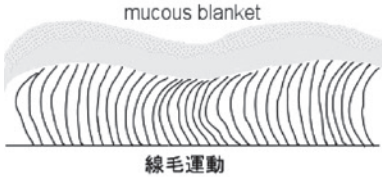
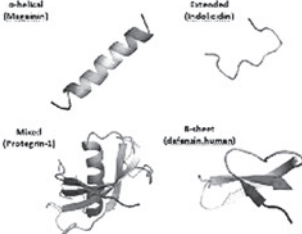
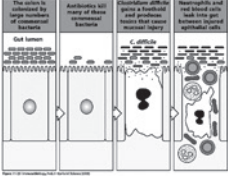
細菌の侵入を防ぐ第一線のバリアーとしてまず皮膚や粘膜の機械的バリアーがある。上皮細胞間にはアドヘレンス・ジャンクション、タイトジャンクション、デスモソームといった特殊化した接着構造を形成して病原体の侵入を防ぐ。気管支上皮線毛の運動は細菌を粘液とともに痰として体外に追い出す。

上皮系から産生される物質は化学的バリアーとして防御に働く。気管の粘膜上皮はムチン層

で被覆されており、病原細菌の侵入を阻害している。細気管支までにみられる杯細胞や細気管支以降にみられるクララ細胞からはムチンのみならず、抗菌ペプチドである α デフェンシンが産生される。粘液中のリゾチームはグラム陽性菌の細胞壁の成分であるムコペプチドの N-アセチルグルコサミン (N-acetyl glucosamine) と N-アセチルムラミン酸 (N-acetyl muramic acid) 間の結合を切ることによって殺菌する。ラクトフェリンは鉄をキレートして細菌の増殖をふせぐ。肺胞の表面張力を減少させる肺サーファクタントは II 型肺胞上皮細胞から産生され、そのタンパク質成分には、肺サーファクタントタンパク質 (SP) -A ~ D (SP-A ~ D) がある。SPA と SPD は C タイプレクチンのコレクチンファミリーに属しており、パターン認識分子として細菌表面に結合し、また補体のレクチン経路を活性化して貪食を促進する [12]。

常在細菌叢は生物学的バリアーとして感染防御に重要な役割を果たしている。その感染症防止の機序としては、炭素源、エネルギー源の競合、還元電位の著名な低下、pH の低下、乳酸や遊離脂肪酸の産生およびバクテリオシン (コリシン) などの抗生物質様産物の産生などが考えられる。鼻咽腔には多数の微生物が存在する。まず鼻前庭部には好気性菌として表皮ブドウ球

表1 気道上皮の防御機構

物理的バリアー		<p>上皮細胞同士の密着結合によって侵入防止 上皮の長軸方向への動き（繊毛など）による排除</p>
化学的バリアー		<p>サーファクタント蛋白質 A ~ D リゾチーム ラクトフェリン α デフェンシン (パネート細胞) β デフェンシン (上皮細胞)</p>
生物学的バリアー		<p>常在細菌叢による結合部位や栄養の競合阻害</p>

菌 (*Staphylococcus epidermidis*) のほか、コリネバクテリウム属 (*Corynebacterium*) 黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) がしばしば見いだされる。この黄色ブドウ球菌のなかでとくにメチシリン耐性株 (MRSA) の病院内感染における感染源として重要視される。鼻腔は多くの呼吸器系感染症の原因微生物の入口であるため、一時的にはあるが、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、インフルエンザ桿菌 (*Haemophilus influenzae*)、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) などの病原微生物が定着する場所でもある。これらの菌が定着しても、必ずしも発病するとはかぎらないが、宿主の免疫不全で発病する危険がある。気管、気管支、肺胞などの下部気道には菌は少ない。気管や気管支においては上皮細胞の線毛 (繊毛) の運動によって微生物は排出され、肺胞では肺胞マクロファージにより処理されるためである。

[呼吸器での自然免疫]

1) 補体、サイトカイン

上皮系によるバリアーを乗り越えて組織内に侵入してきた病原細菌に対して、まず補体が働く。細菌の侵入では細菌表面でまず第2経路が直接活性化され、つづいてサーファクタント蛋

白質がレクチン経路を活性化する。種々の活性断片を産生しながら、最終的には C5b-9 複合体 (膜侵襲結合体) となり、ナイセリア (*Neisseria*) などの一部の細菌の細胞壁にトンネル構造を作り溶菌する。補体の活性化断片 (C3a, C5a) は、組織内のマスト細胞からヒスタミンなどを放出させて、血管の透過性を亢進させる。その結果、血管内の好中球や単球などが血管外に遊出し、さらに走化性因子である C5a によって引き寄せられて、炎症部位、すなわち異物侵入部位に集合する。細菌表面に補体の活性断片 (C3b, iC3b) が付着すると、細菌は組織内の好中球やマクロファージなどの食細胞の補体レセプター (CR1, CR3 など) を介して認識される。

自然免疫を担う上皮細胞やマクロファージ、マスト細胞が Toll 様レセプター (TLR) 等のパターン認識レセプター (PRR) で細菌成分を認識するとサイトカインが産生される。これらサイトカインには腫瘍壊死因子 tumor necrosis factor (TNF)- α 、IL-1、IL-6 などの様々の炎症性サイトカインがあり、血管透過性因子として働き、さらに食細胞の血中からの放出を促進する。

感染によって誘導されるサイトカインのなかにはケモカインと呼ばれるファミリーに属する

ものが、マクロファージのみならず、内皮細胞、皮膚のケラチノサイト、線維芽細胞や平滑筋等により産生される。ケモカインは白血球の血管外移動に重要な役割を担う。ケモカインファミリーは α と β に分類され、 α グループではIL-8が代表で有り、マクロファージ走化因子は β グループの代表である。これらケモカインは白血球に対して血流中の細胞の動きを富め、濃度勾配に従って感染局所に細胞を動員させる。

ウイルス感染のみならず細菌感染によってもI型IFN- α と β が産生される。IFN- α は白血球が、IFN- β はおもに線維芽細胞がその産生細胞である。I型IFNはウイルス感染防御機構として働く一方で、IL-10の産生を促進して過剰な炎症による正常組織傷害を防止していると考えられる。

グラム陰性菌の敗血症ではエンドトキシンショックに陥って、肺では成人（急性）呼吸窮迫症候群（ARDS）、全身では播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation：DIC）で死亡する。このときに産生される過剰な炎症生サイトカイン、とくにTNF- α

が血管透過性や内皮の傷害を引き起こすことが引き金となる。外来微生物由来にPAMPSと並んでPRRに認識される内因性のリガンドをDAMP（damage-associated molecular pattern；ダメージ関連分子パターン）とよび、炎症性疾患の増悪因子として注目されている。損傷された細胞から細胞外へ遊離した自己DNAがHMGB1（High Mobility GroupBox）、RNPs（Ribonucleoprotein）、抗菌ペプチド、自己抗体などの細胞蛋白と結合してDAMPsとして認識される。これらのPRRのリガンドがさらなるサイトカインストームを引き起こして組織傷害が肺そして全身に広がり、播種性血管内凝固症候群（DIC）で死亡する [11]。

2) 貪食細胞

肺には気管支マクロファージ、肺泡マクロファージ、間質マクロファージの3つのマクロファージが存在する [9]。起源はすべて血液単球由来と考えられる。マクロファージは一般にその機能より、M1型とM2型に分類される。M1マクロファージはIFN- γ などのTh1サイトカインに反応して、細胞内寄生性病原体を排

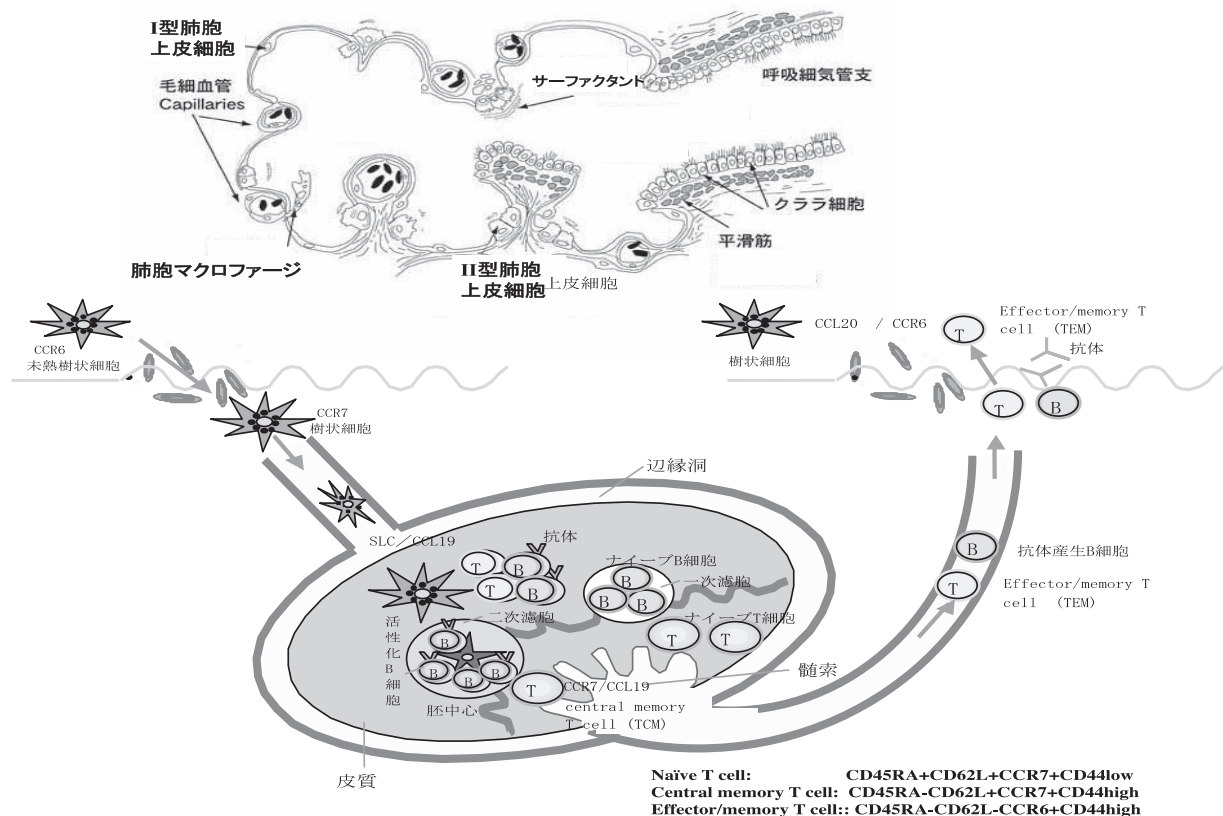


図2 肺胞と免疫応答

除し、M2 マクロファージは IL-4 などの Th2 に反応して死細胞を貪食する。肺胞マクロファージは F4/80 + CD11bintermediateCD11c + CD200R のマーカーをもち、病原体排除のために感染防御の第1線として働く一方で、炎症を抑制して肺上皮細胞の再生を促進することによって肺の恒常性維持に働く。リポ多糖体 (LPS) への低応答性、MHC クラス II と coaccessory molecules (CD80, CD86) の低下による抗原提示不全、さらに抑制サイトカインである IL-10、TGF- β を産生する [2]。また NO 産生による炎症性サイトカイン産生を抑制する。これらマクロファージや血中から遊走してきた好中球は細菌由来高分子多糖体やリポタンパク等の PAMPs を一群の PRR によって認識する [1]。PRR には膜型 C 型レクチン様レセプター C-type lectin receptor family (CLR)、スカベンジャーレセプター Scavenger receptor family (SR)、Toll 様レセプター Toll-like receptor family (TLR)、nucleotide-binding oligomerization domain (Nod) 様レセプター Nod-like receptor (NLR) family、retinotic inducible gene 1 (RIG-1) 様ヘリカーゼ RIG-1-like helicase (RIH) family がある。

貪食された細菌は食胞 (ファゴソーム phagosome) として細胞内にとりこまれる。ファゴソームは細胞膜が被膜化したもので、その中では酵素依存性の活性酸素や一酸化窒素 (NO) と酵素非依存性の塩基性蛋白質、ラクトフェリン、リゾチムなどが、細胞内殺菌を担っている。異物と食細胞間の結合によって膜の NADPH オキシダーゼが活性化され、O₂⁻ (superoxide anion) などの活性酸素 reactive oxygen intermediate (ROI) が産生され、強い殺菌作用を示す。ファゴソームがリソソームと融合してファゴリソソーム phagolysosome が形成されるとミエロペルオキシダーゼ myeloperoxidase (MPO) やハロゲンによって次亜塩素酸 (HOCl-) 等が生成される。一方、細菌は活性酸素に対してスーパーオキシドジスムターゼ superoxide dismutase (SOD) やカタラーゼ (catalase) を有することによって抵抗する。LPS や IFN- γ で活性化されたマクロファージは NO 合成酵素が発現し、NO に代表される活性窒素 reactive nitrogen intermediate (RNI)

が産生され結核菌等が比較的抵抗性の高い細胞内寄生性細菌に対して傷害する。結核菌は、ファゴソームの成熟、すなわちリソソームとの融合を阻害してリソソーム酵素からの攻撃を免れ、ファゴソーム内で生き残るいわゆる細胞内ニッチ形成する。さらに、ファゴソームの酸性化の防止をもたらし、ファゴソームの後期エンドソームへの成熟を阻害する。また、結核菌は、過酸化アルキルヒドロパーオキシド還元酵素 C を産生して、NO とスーパーオキシド・アニオンとの反応で形成された窒素中間介在物 (RNI) から自らを保護する。さらに感染マクロファージのアポトーシスを防ぐことで、細胞内細菌の殺害のみならず、細菌の抗原の源としてのエフェクター T 細胞のクロスプライミングを阻害する。連鎖球菌などの細胞質内に侵入する菌に対して、オートファジーが菌排除に働く。オートファジーは細胞内の蛋白質を分解してリサイクルする仕組みである。飢餓などのストレス時に細胞質内の蛋白質がリン脂質による脂質 2 重膜から取り囲まれてオートファゴソームという細胞内構造を形成する。さらにリソソームと融合してオートリソソームとなり、取り込まれていた蛋白質が分解される。この仕組みを使って細胞質内に侵入した細菌の排除に働く [7]。

マスト細胞は、腸管や気道に粘膜下組織や皮膚真皮などの上皮組織下の結合織の血管周囲に多く存在する。TLR などのパターン認識レセプター発現しており、細菌に侵入に対してサイトカインを産生して第1線の防御機構として働く。IgE 抗体存在下では、マスト細胞は高親和性 IgE 特異的 FcR (Fc ϵ RI) を発現しており、ほとんどの IgE がマスト細胞に結合している。マスト細胞に結合している IgE は単量体なのでマスト細胞は活性化されないが、この IgE に多価抗原が結合すると Fc ϵ RI が架橋され、マスト細胞が活性化される。活性化されたマスト細胞からいろいろな化学伝達物質を含む顆粒が放出される。この顆粒にはヒスタミン、セロトニン等の血管作動性アミンが含まれ、血管透過性亢進、平滑筋の収縮が起こる (即時型反応)。さらにマスト細胞は SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) や PAF (platelet-activating factor) が新たに合成放出し、IL-4

や TNF- α 等の種々のサイトカインを分泌する。これらのマスト細胞の反応によって好中球やマクロファージなどの防御因子の動員がおこる（遅延型反応）。平滑筋の収縮によって病原体が外界への排出される。しかし現代社会ではアナフィラキシー反応などの I 型アレルギーの原因として大きな問題となっている [7]。

3) 自然免疫リンパ球 innate lymphocytes

自然免疫リンパ球にはナチュラルキラー natural killer (NK) 細胞、ROR γ t 依存性リンパ球、ROR γ t 非依存性リンパ球に分類される。これらは共通の骨髄由来の前駆細胞から転写因子 Id2 依存性に分化する。NK 細胞は感染症での早期の感染防御に重要な役割を担っている。感染細胞から産生される IFN- α / β や IL-12 で活性化され、細胞傷害活性と IFN- γ を産生する。NK から産生される早期の IFN- γ は獲得免疫の Th1 細胞の活性化を誘導する。NK 細胞の受容体には活性化受容体と抑制性受容体があり、正常の自己細胞は自己の MHC クラス I 分子に結合すると NK 活性が抑制されるので自己細胞に対しては細胞傷害活性を示さないが、自己の MHC クラス I 分子の発現が消失した感染細胞に対して細胞傷害活性を示す。NK 細胞のレセプターとして免疫グロブリンスーパーファミリー受容体 KIR (killer cell immunoglobulin receptors family) とレクチン様受容体 KLR (killer lectin receptors family) がある。それぞれ活性化型と抑制化型があり、活性化型レセプターは細胞質内領域が短く DAP10 などアダプター蛋白質にある ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) に結合してチロシンキナーゼ syk が活性化される。抑制型レセプターは細胞質内領域の ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif) に脱リン酸化酵素 SHIP が動員する。抑制型レセプターが自己の MHC クラス I 分子に結合すると NK 活性が抑制されるので自己細胞に対しては細胞傷害活性を示さない [8]。

一方、NK 細胞でない自然免疫リンパ球 (ILC) は CD127、c-kit を発現している。ROR γ t 依存性リンパ球は I 型 ILC ともよばれ、IL-17 と IL-22 を産生してリンパ節形成誘導、感染防御や組織修復をおこなう。ROR γ t 非依存性リンパ球は II 型 ILC、natural helper cells、multi-

potent progenitor type 2 cells、nuocytes、innate helper type 2 cell ともよばれ、IL-25 や IL-33 に反応して IL-5 や IL-13 を産生して寄生虫感染防御や Th2 細胞応答を介してアレルギー誘導に働く。またインフルエンザウイルス感染では上皮増殖因子 (amphiregulin) の産生して肺上皮での第 1 線のバリアー機構として働く [5, 17]。

4) 自然免疫 T 細胞 innate T cell

T 細胞には MHC 分子に結合したペプチドを認識する典型的な T 細胞 (conventional T cells) とは異なる自然免疫 T 細胞 (innate T cells) が存在する。自然 T 細胞は多型性に乏しい MHC クラス Ib 様分子に提示される核酸代謝物や糖脂質などペプチド以外の微生物抗原や自己抗原とクロスして認識するものが多い。NK 関連レセプターやメモリー型の表面形質をもつことが特徴であり、クローン増殖なしに TCR 刺激で早期に活性化されエフェクター分子を発現する点で自然免疫に近い T 細胞応答と考えられている。胸腺での分化に TEC キナーゼ非依存性であり、SLAM/SAP 依存性で転写因子 PLZF の発現が特徴である。通常の T 細胞の胸腺での正の選択には胸腺上皮細胞の MHC クラス I で行われるが、自然免疫 T 細胞は骨髄由来の細胞で正の選択を受け、負の選択をのがれるとされる [13, 14]。

① γ δ 型 T 細胞

γ δ 型 T 細胞は α β 型 T 細胞に比べて多様性の少ない T 細胞レセプターを有しており、個体発生の早期に出現し、皮膚や腸管等の上皮間に多く存在する。ヒト γ δ 型 T 細胞のなかで、末梢で多数を占める V γ 9/V δ 2T 細胞はマイコバクテリアなどの細菌由来のアルキルアミンやアルキルリン酸などの非ペプチド抗原を認識する。自己抗原として isopentenyl pyrophosphate や F1-ATPase、apolipoprotein A1 があげられる。一方、腸管上皮間に多く存在する V δ 1T 細胞は、ストレスで誘導される MHC クラス I 様分子である MIC-A、MIC-B を認識する。マウスでも MHC クラス I 様分子である T10、T22 を認識する γ δ 型 T 細胞が報告されている。

γ δ 型 T 細胞においても α β 型 T 細胞同様に多様な機能を持ち、IFN- γ を産生するタイ

プと IL-17 を産生するタイプに分類される。CD27⁺CD122⁺NK1.1⁺ で PLZF 陽性で SLAM/SAP 依存性である IFN- γ と IL-4 を早期に産生する。IL-15 をその増殖維持因子に使う特徴をもつ。一方、IL-17 産生 γ δ 型細胞は CD27⁻CD25⁺ で、肺に多く存在し、肺でのお感染早期の防禦機構を担う [4]。

② NKT 細胞

古典的な NKT 細胞はタイプ I とも呼ばれ、CD4⁻CD8⁻ または CD4⁺CD8⁻ の T 細胞でマウスでは N 多様性 (結合部) が無い単一の V α 14-J α 18 鎖と V β 8、V β 2、V β 7 鎖という非常に限られた TCR を発現し、ヒトでは V α 24/V β 11T 細胞がこれに相当する。CD1d 分子に提示された微生物および自己細胞由来の糖脂質を認識する。リケッチア (α プロテオバクテリア) の *Ehrlichia* や *Sphingomonas* はグラム陰性菌でありながら LPS を含まず、その代わりにスピニンゴ糖脂質を外膜に含む菌である。NKT 細胞は CD1 に結合したそのスピニンゴ糖脂質を認識して活性化される。このタイプは I 型とも呼ばれる。タイプ II は同じ CD1d 分子に結合したスルファチドなどの芳香族の疎水性の抗原を認識する。V α 3.2-J α 9 鎖と V β 8 鎖という非常に限られた TCR を発現する。NKT 細胞は CD4⁺CD8⁺ 胸腺細胞の発現する CD1d と SLAM のシグナルによって正の選択を受け、転写因子 PLZF を発現するのが特徴である。NKT 細胞の成熟の過程で早期では IL-4 を産生するが、成熟するにつれて IFN- γ を産生し、細胞傷害活性を示すようになる [6]。

③ MHC クラス Ib 拘束性 T 細胞

ヒトではグループ 1 の CD-1 (CD1a、-b、-c) に結合した結核菌由来のムコール酸、リポアラビノマンナンを認識する CD4⁻CD8⁻ または CD8⁺T 細胞が存在する。これらの T 細胞は perforin/granulysin を産生して、細胞内の結核菌を直接殺菌する。マウスでも MHC クラス Ib である H2-M3 は TAP 非依存性に細菌由来の N-formylated peptides を提示する。マウスリスチリア感染症やマイコバクテリア感染症で H2-M3 に提示された細菌由来のペプチドを認識するキラー T 細胞がみだされている。MHC クラス Ib 拘束性 CD8T 細胞は感染の早期に活性化されるが、長続きはしない。さらに

再感染時では活性化されにくいと考えられている。

④ B1 細胞

B 細胞のなかで CD5 陽性 B 細胞は B1 細胞とも呼ばれ、胸腔内、腹腔内や腸管粘膜固有層など限られた場所に存在し、特定の VH-JH 遺伝子を使用して核酸、HSP (heat shock protein) 多糖体、さらに肺炎球菌等ホスファチジルコリンなどのリン脂質に反応して自然 IgM 抗体を産生する。この自然 IgM ノックアウトマウスでは、腸内細菌による腹膜炎に対して感受性を示すようになる。CD5⁺B 細胞自身、IL-4 を産生し、IL-5 が増殖因子としてはたらく。常在細菌叢に対する IgA 抗体はこの B1 細胞が T 細胞非依存性に産生される。

4 呼吸器での獲得免疫

1) 粘膜関連リンパ組織 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)

微生物の侵入門戸である気道には特有な特殊な粘膜関連リンパ組織 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) が存在している。MALT は非集合性組成と集合性組成から構成され、非集合性組成には粘膜固有層リンパ球が含まれ、集合性組成にはリンパ濾胞が含まれる。胚中心およびそれを囲む小リンパ球よりなる濾胞域とその外側または濾胞間にある傍濾胞域からなる。濾胞域には B 細胞が、傍濾胞域には T 細胞が存在する。管腔側に近い部を円蓋部といい、その上を M 細胞とよばれる貪食細胞が覆っている。粘膜関連リンパ組織のストローマ細胞は TGF- β を産生し、IgA の産生を誘導する。

2) T 細胞

①ヘルパー T 細胞

免疫応答はまず抗原エピトープが樹状細胞 dendritic cell (DC) などの抗原提示細胞の細胞表面へ提示されることから始まる。MHC クラス II に結合したペプチドを認識する典型的なヘルパー CD4 + Th 細胞はそのサイトカイン産生の特徴によっていくつか分類される。(図 2) Th1 細胞は IFN- γ や TNF- α / β を産生して細胞性免疫に働く。IFN- γ はマクロファージを活性化させ細胞内寄生性病原体の感染防御に重要な役割を担う。マクロファージや樹状細

胞から産生される IL-12 が TH1 細胞の機能分化に必須であり、NK 細胞や Th 細胞自身から産生される IFN- γ も Th1 分化を促進する。Th1 分化に重要な転写因子は T-bet である。T-bet は IFN- γ で誘導され、IL-12-R β 2 発現や IFN- γ 転写を誘導して安定した Th1 分化が促進される。Th2 細胞は IL-4、IL-5、IL-13、IL-10 を産生して液性免疫に働く。これらのサイトカインは B 細胞が抗体産生細胞までに分化増殖をさせる。抗体は細胞外寄生性病原体の防御に重要である。II 型 ILC、好塩基球、NKT 細胞や Th2 細胞自身からの産生される IL-4 は Th2 細胞分化に必須である。Th2 細胞の分化には GATA3 が重要な転写因子であり、IL-4-IL4R-STAT6-GATA3 のシグナル伝達系で安定した Th2 細胞が産生される。Th17 細胞は IL-17A、IL-17F を産生し、G-CSF やケモカイン CXCL8 の産生を誘導することで好中球を集め、とくに細胞外寄生性病原体の感染早期の防御機構を担う。TGF- β と IL-6 が Th17 細胞の分化に必要なサイトカインであり、転写因子は ROR γ t と ROR α が重要となる。IL-6 代わりとして IL-21 (IL-2 ファミリー) や IL-1 も Th17 細胞分化に関与する。IL-23 が、Th17 細胞の増殖を促進する。Th17 細胞似よる IL-22 (IL-10 ファミリー) の産生は AhR (aryl hydrocarbon receptor) からのシグナルで誘導される。ヒトでは IL-22 産生 Th 細胞が Th22 細胞として独自のサブセットとして提唱されている。Treg 細胞には胸腺で機能分化する naturally occurring Treg (nTreg) 細胞と末梢でナイーブ T 細胞から分化する inducible Treg (iTreg) 細胞がある。TGF- β が Treg 細胞分化に必要あり、FoxP3 がマスター転写因子である。TGF- β は FoxP3 と Th17 のマスター転写因子の ROR γ t の両方を誘導するが、IL-6 が無いときには Foxp3 が優位となる。Retinoic acid は Treg 促進に働く。Treg 細胞は免疫応答を抑制することで自己寛容や過剰な免疫応答を抑制することで病来形成を防ぐ。その機序として IL-10 や TGF- β の抑制性サイトカインの産生や CTLA-4 の発現が考えられている。FoxP3 の発現は iTreg 細胞では不安定で IL-10 産生 Foxp3-CD4T 細胞は特に Tr1 細胞とも呼ばれる。最近、新しく提唱されているサブセッ

トとして Tfh 細胞がある。これはリンパ節のリンパ濾胞に存在し、IL-10、IL-21、CXCR5 を発現して、高い親和性抗体産生 B 細胞への分化成熟、記憶 B 細胞の産生に関与している。IL-21 のオートクラインの刺激で誘導される Bcl-6 が転写因子である。Th9 細胞は IL-9 のみ産生する Th 細胞であるが、Th2 細胞を TGF- β で in vitro で刺激すると分化すると考えられ、新しいサブセットではなく、Th2 細胞の亜型とも考えられている [10, 15, 20]。

②細胞傷害性 T 細胞

CD8⁺T 細胞は標的細胞の表面に発現される自己 MHC クラス I 分子に結合した抗原を認識する。感染した樹状細胞で抗原提示を受けた場合は自ら IL-2 を産生して分化、増殖することができるが、通常 CD4⁺Th 細胞から IL-2 を供給されて増殖、分化する。活性化されたエフェクター CD8⁺T 細胞は抗原を提示した標的細胞を直接傷害する。標的細胞を障害する機序としてはパーフォリンやグランザイムなどのセリンプロテアーゼを介する方法と Fas/Fas-L を介する方法がある。これらは標的細胞にアポトーシスを誘導するもので、細胞内に感染している微生物にも直接傷害をあたえる。またアポトーシスによって活性化されるヌクレアーゼはウイルス DNA を分解することによってウイルス粒子に産生をおさえる。壊死による細胞死では細胞内に感染している病原微生物をばらまく危険性があるが、アポトーシスによる細胞死は感染防禦に望ましいと考えられる。

活性化されたエフェクター CD8⁺T 細胞はパーフォリンやグランザイムを傷害顆粒とよばれるリソソームに貯蔵する。抗原認識によってカルシウム依存性に傷害顆粒を放出し、速やかに殺す。接触部位のみで分泌するので抗原を提示しない細胞には細胞傷害活性を示さない。パーフェリンは標的細胞の細胞膜に小孔を形成し、グランザイムはアポトーシスをおこす最終のエフェクターであるヌクレアーゼを活性化するカスパーゼに作用する。一部の CD8⁺T 細胞や CD4⁺T 細胞は FasL を発現して Fas 陽性標的細胞にアポトーシスを誘導する。活性化されたリンパ球も Fas を発現するので、病原体の排除のみならず、エフェクター細胞自身にアポトーシスを誘導することで免疫反応を終息させ

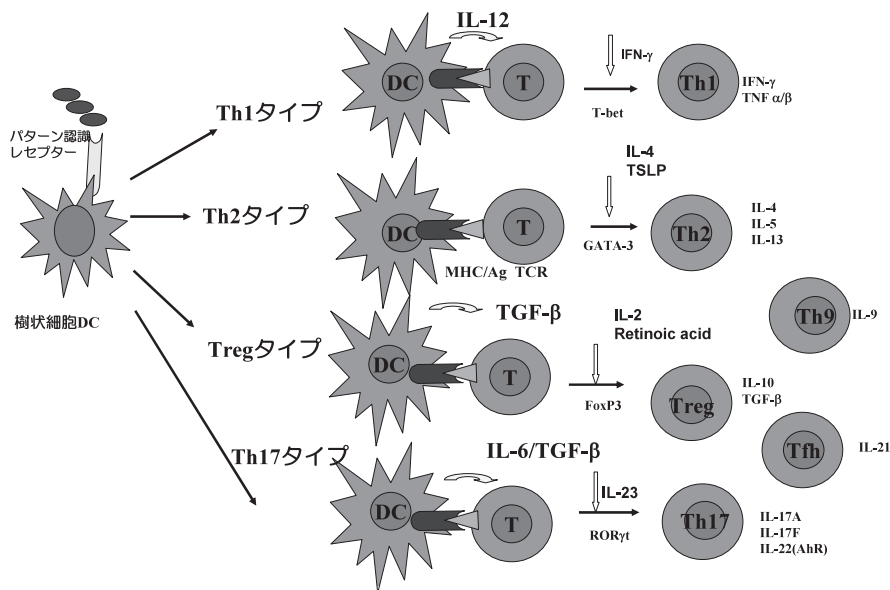


図3 ヘルパー T 細胞サブセット

る役割もある。CD8⁺T 細胞も IFN- γ や TNF- β などの Th1 タイプサイトカインを産生して、細胞傷害活性を増強させるとともに、マクロファージを活性化して、細胞内寄生性病原体を排除する [3]。

3) B 細胞と抗体

細胞外で増殖する細菌感染症に対する防御は、おもに抗体に依存している。細菌の生物活性は、抗体分子の結合によりその活性が阻害される。これを抗体による中和（反応）という。毒素タンパクでは毒素活性が見られなくなり、細菌の定着因子（adhesin）やウイルスの標的細胞結合部に特異抗体が結合すれば、ジフテリアや破傷風のトキソイド、インフルエンザワクチンなどによる予防接種は、抗毒素抗体や吸着阻害抗体などの中和抗体をつくらせることによる感染防御効果を期待するものである。抗体の Fc 部には抗原特異性に関与する構造はないが、抗体が他の生体分子と反応する機能を有している。特に H 鎖の定常部にあるドメインにはそれぞれ固有の機能が見られる。抗原抗体反応が起こると、補体が活性化される。（古典経路）。

食細胞の表面には IgG の CH3 ドメインに特異的な受容体（Fc 受容体；FcR）が3種存在している。FcR には結合する抗体のアイソタイプによって Fc γ R、Fc ϵ R がある。Fc γ R は I 型、II 型 A、B1、B2、III 型 A、B に分けられる。I 型は単球、マクロファージに発現さ

れる高親和性で、II 型、III 型は主に好中球と NK 細胞に発現される低親和性の Fc γ R である。

抗体が FcR のリガントとなって細菌の認識貪食を促進する。このような貪食促進作用を、前述の補体受容体を介する機構と併せてオプソニン作用（またはオプソニン効果）と呼ぶ。病原細菌の莢膜に対する抗体による感染防御効果には、主として抗体や抗体+補体によるオプソニン作用が主体となっている。IgG1 や IgG3 の抗体でおおわれた標的細胞に対して Fc γ R III A を発現した NK 細胞やマクロファージが細胞傷害活性を示す。このことを抗体依存性細胞傷害 antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) と呼ぶ。

粘膜上皮細胞の粘膜下組織側の膜表面に、poly Ig receptor (poly IgR) が配置され、IgA に結合する。poly IgR は分泌片 secretory component (SC) として IgA に結合したまま、粘膜上皮細胞内の小胞に取り込まれる。SC は IgA のタンパク分解酵素作用点を保護する役割を担う。小胞は腸管腔側の細胞膜へと移動し、融合してエキソサイトーシスの機序によって IgA を粘液中に分泌する。肺炎連鎖球菌、髄膜炎菌、インフルエンザ菌などの細胞外寄生性細菌は IgA を分解するプロテアーゼをもち IgA の作用を阻害する。1)

4) 記憶細胞

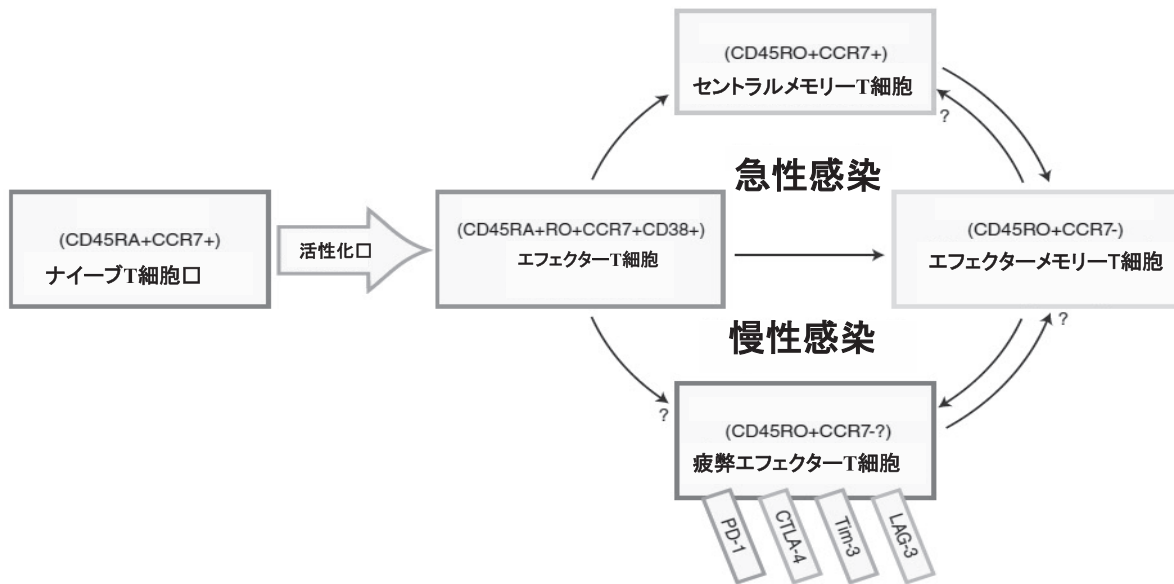


図4 T細胞の運命

記憶 T 細胞の産生機構と維持機構、再活性化機構の分子基盤は CD8T 細胞での研究が進んでいる。急性感染症では感染 4 日から 7 日目の増殖期にエフェクター CD8T 細胞が増加し、続いて 14 日までの収縮期にアポトーシスで減少するが、一部はメモリー T 細胞として長期間生き残る。エフェクター細胞は CD44⁺CD62L⁻CD127 (IL-7R)⁻で、末梢へホーミングするエフェクターメモリー T 細胞は CD44⁺CD62L-CD127 (IL-7R)⁺、リンパ節のとどまる IL-2 を産生して増殖するセントラルメモリー T 細胞は CD44⁺CD62L⁺CD127 (IL-7R)⁺である。IL-2 と IL-12 の強いシグナルで T-bet、Eomes、Blimp-1 の発現がたかい short-lived effector CD8 T 細胞が優位に産生される。一方、IL-2 と IL-12 の弱いシグナルでは IL-7Ra の高い発現と T-bet、Enomose、Bimp-1 が低い long-lived memory CD8⁺T cells、エフェクターメモリー CD8⁺T 細胞に分類される。メモリー CD8T 細胞の維持には IL-15、IL-7 などのサイトカインが関与している [3]。

細菌を排除した後は大部分のエフェクター細胞はアポトーシス apoptosis で死滅する。アポトーシスの機構として、抗原刺激で誘導される IL-2 などの増殖因子が産生されなくなったための飢餓死と、Fas 抗原など TNF 受容体ファミリーを介した活性化誘導死がある。

Treg 細胞の出現によってエフェクター T 細

胞の機能が抑制される。その抑制機構として Treg 細胞の発現する CTLA-4 がエフェクター T 細胞の CD28 の役割を阻害することによって、また TGF- β 等の抑制性サイトカインを産生することによって免疫反応を抑制する。CD28 から補助シグナル受け取れないような不適切な抗原提示細胞で抗原刺激を受けた T 細胞はアネルギー anergy に陥る。慢性感染症などで抗原刺激が持続する場合、T 細胞は疲弊 exhausted に陥る。その機序として CD28 ファミリーの programmed death-1 (PD-1)、LAG1、CTLL-4、TIM2 の発現が考えられている [16, 19]。

[参考文献]

1. Balhara, J. and Gounni, A. S. 2012. The alveolar macrophages in asthma: a double-edged sword. Mucos. Immunol. 22: in press.
2. Balamyooran, G., Batra, S., Fessier, M. B., Happel, K. I. and Jeyaseelan, S. 2010. Mechanisms of neutrophil accumulation in the lungs against bacteria. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 43: 5-16.
3. Belz, G. T. and Kallies, A. 2010. Effector and memory CD8⁺ T cell differentiation: toward a molecular understanding of fate determination. Curr Opin Immunol. 22: 279-285.
4. Bonneville, M., Rebecca, L. O'Brien and Born, W. K. $\gamma \delta$ T cell effector functions: a blend

- of innate programming and acquired plasticity. *Nat. Rev. Immunol.* 10: 467-478, 2010.
5. Cua, D. J. and Tato, C. M. 2010. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 10: 479-489.
 6. Godfrey, D., tankovic, S. and Baxter, A. G. 2010. Raising the NKT cell family. *Nat. Immunol.* 11: 197-206.
 7. Gupta, A., Kaul, A., Tsolaki, A. G., Kishore, U. and Bhakta, S. 2012. Mycobacterium tuberculosis: immune evasion, latency and reactivation. *Immunobiology* 217: 363-374, 2012.
 8. Klose, C. S., Hoyler, T., Kiss, E. A., Tanriver, Y. and Diefenbach, A. Transcriptional control of innate lymphocyte fate decisions. *Curr. Opin. Immunol.* 24: 290-296.
 9. Lee J. S. 2012. Heterogeneity of lung monoculcerar phagocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Innate. Immun.* 4: 489-497.
 10. Murphy, K. M. and Stockinger, B. 2010. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances. *Nat. Immunol.* 11: 674-680.
 11. Parker, D. and Prince, A. 2011. *Am. J. Respir. Cell. Mil. Biol.* 45: 189-201.
 12. Patva, A. M., Wright, J. R. and Williams, K. L. 2007. *Proc. Am. Thorac Soc.* 4: 252-257.
 13. Prince, A. L., Yin, C. C., Enos, M. E., Felices, M. and Berg, L. J. 2009. The Tec kinases Itk and Rlk regulate conventional versus innate T-cell development. *Immunol. Rev.* 228: 115-131.
 14. Schwartzberg, P. L., Mueller, K. L. Qi. H. and Cannon, J. L. 2009. SLAM receptors and SAP influence lymphocyte interactions, development and function. *Nat. Immunol.* 9: 39, 2009.
 15. Wan, Y. Y. Multi-tasking of helper T cells. *Immunology* 130: 166-171.
 16. Wherry, E. J. T cell exhaustion. 2011. *Nat. Immunol.* 12: 492-9.
 17. Wills-Karp, M. and Finkelman, F. D. 2011. Innate lymphoid cells wield a double-edged sword. *Nat. Immunol.* 12: 1025-1027.
 18. 吉開 泰信. 2011. -感染免疫- シンプル免疫学編 中島泉, 高橋英, 吉開泰信. 南江堂.
 19. Zhang, N. and Bevan, M. J. 2011. CD8(+) T cells: foot soldiers of the immune system. *Immunity.* 35: 161-168.
 20. Zhu, J., Yamane, H. and Paul, W. E. 2010. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu. Rev. Immunol.* 28: 445-89.

Host defense mechanism against microbial infection in respiratory system

Yasunobu Yoshikai,

Division of Host Defense, Medical Institute of
Bioregulation, Kyushu University, Fukuoka, 812-8582, Japan.

E-mail address: yoshikai@bioreg.kyushu-u.ac.jp

Tel 81-92-642-6972 Fax 81-92-642-6973

The host defense mechanisms against microbial infection in respiratory system are largely divided into several phases. Respiratory epithelium protect against microbial invasion as mechanical barrier by tight junction, chemical barrier by production of mucin and defensins and surfactants. Most of microorganisms are detected and destroyed within hours by innate immunity, which preexist and are not antigen-specific. Innate immunity is mainly mediated by alveolar macrophages, which recognize pathogen-associated molecular pattern by pattern recognition receptors such as toll-like receptors and protect not only from microbial invasion but also maintain lung homeostasis by producing proinflammatory and suppressive cytokines. Adaptive immunity is mediated by antigen-specific T cells and B cells, which recognize antigen by T cell receptor and immunoglobulin that are generated by rearranged antigen receptors and require several days for clonal expansion and differentiation of naive lymphocytes into effector cells. CD4T cells can be divided into Th1 cells producing IFN- γ for macrophage activation, Th2 cells producing IL-4 and IL-5 for help for antibody production, Th17 cells producing IL-17 and Treg cells. CD8T cells destroy infected cells via cytotoxic molecules. Innate lymphocytes, NK, NKT cells and $\gamma \delta$ T cells, which can be activated by infection but does not generate

lasting protective immunity, serve not only to bridge the gap between innate and adaptive immunity but also to shape subsequent development of adaptive immunity against microbial infection. Since excessive immune responses often induce fatal lung injury, such responses are suppressed by several immunoregulatory mechanisms including as suppressive cytokine, Treg cells and exhausted T cells

Key word: Ciliated epithelium alveolar macrophages, surfactant, innate lymphocyte, Treg cells, Exhausted T cells.