

総説

## 細菌・ウイルスに対する生体防御

—基礎編—

田邊太志

北里大学 獣医学部 獣医学科 獣医微生物学研究室

(〒034-8628 青森県十和田市東二十三番町 35-1)

TEL : 0176-23-4371 FAX : 0176-24-9445

E-mail : tanabe@vmaskitasato-u.ac.jp

### [要約]

動物は病原性微生物の感染を防ぐため免疫と呼ばれる感染防御機構を持つ。病原微生物には細菌、ウイルスなどが含まれ、それぞれ感染様式が異なることから、免疫はそれぞれに対応した感染防御機構により感染を防ぐ。細菌感染は病原性発生機序によって、細胞外寄生菌、細胞内寄生菌、外毒素産生菌の3つのグループに分けられる。細胞外寄生菌に対しては物理的、化学的、微生物学的バリアーによる防御に始まり、貪食細胞による食作用、補体などの自然免疫と抗体などによる獲得免疫により防御を行う。細胞内寄生菌は食作用に対して抵抗性を示すため、貪食細胞を活性化し殺菌能力を高めるか獲得免疫の細胞傷害性T細胞(CTL)により感染細胞を破壊することにより防御を行う。外毒素を産生するような菌に対しては、菌自体の排除だけでなく外毒素に対する抗体が感染防御に重要な役割を果たす。ウイルス感染ではNK細胞、マクロファージ、インターフェロンなどを中心とした自然免疫での防御、それに引き続きCTLによる感染細胞の破壊、ウイルス抗原に対する抗体による防御が行われる。このように免疫は、病原微生物の種類や病原性に対応したメカニズムによって感染防御を行っている。

**キーワード**：細菌感染、ウイルス感染、感染防御、自然免疫、獲得免疫

### [はじめに]

動物を含め我々は病原微生物の侵襲に常にさらされている。そのため「免疫」というシステムを使って常日頃病原微生物と戦っている。では免疫はどのように無数にある病原微生物を認識し、侵入を防ぐのか。そのメカニズムは1796年Edward Jennerの種痘の実験から始まり、近年まで様々な角度から解明が試みられている。その結果、免疫システムは病原微生物を認識するのではなく自己・非自己を識別する結果、非自己に対して攻撃するシステムであることがわかった。そしてそのシステムは自然免疫

と獲得免疫という大きな2つの感染防御機構により成り立っており、サイトカインなどによる複雑なネットワークでつながり構築されていることが明らかとなってきた。

すでに日本家畜臨床感染症研究会誌で、いろいろな角度から「免疫」について詳しく説明されている。そこで本稿では、この複雑化した免疫システムを整理する意味を含め、細菌とウイルスに対する防御反応を例として、大きくくりでの基本的な感染防御機構について説明することとする。

### [免疫とは]

辞書で「免疫」を調べると、「感染症などに一度かかると、二度目は軽くすんだり、まった

受理：2013年5月27日

くかからなくなったりすること。生体が自己にとって健全な成分以外の者を識別して排除する防衛機構（三省堂提供「スーパー大辞林 3.0」より）」と説明されている。キーワードは、自己・非自己の識別をすること、そして一度侵入してきた病原微生物に対しては、二度目にはかからないか、軽い症状ですむことであろう。我々はこの感染防御機構を生まれながらに持ち、普段はあまり意識していないが日々生活をする中で常にこの感染防御機構が我々を病原微生物から守っている。そしてこの感染防御機構には自然免疫と獲得免疫と呼ばれる2つのシステムによって成り立っている（表1、図1）。

### 自然免疫

自然免疫は、病原微生物の侵入に対していち早く反応し対応する防御機構であり、その反応時間は感染後数時間以内に発動し、感染初期の防御を担うシステムである。その防御システムは、貪食細胞による食作用、補体の活性化、NK細胞などによる細胞障害などから成り立っているが、抗原非特異的で免疫学的記憶はさ

ない。

自然免疫による防御はいくつかの要素から成り立っている。まず病原微生物が体内へ侵入することを防ぐため皮膚や粘膜の上皮細胞による物理的なバリアーがある。さらにその上皮には脂肪酸、低pH、抗菌酵素（リゾチーム、ホスホリパーゼAなど）、抗菌ペプチド（デフェンシンなど）の化学的なバリアーと常在細菌叢による微生物学的バリアーが存在し侵入を防いでいる。しかし病原微生物がこのバリアーを突破した場合は、次に控えているマクロファージや好中球などが病原微生物の排除を行い、さらに補体などの液性因子によって、この排除を促進する。

では自然免疫系ではどのように病原微生物を非自己と認識しているのであろうか。実は自然免疫は後述する獲得免疫と違いリンパ球によるような厳密な抗原認識は必要とせず、自己には存在しないある種のパターンを認識することにより病原微生物かどうかの識別を行っている。このパターンは病原体関連分子パターン（PAMP：pathogen-associated molecular pat-

表1 自然免疫と獲得免疫の比較

	自然免疫	獲得免疫
担当細胞	マクロファージ、樹状細胞、好中球などの貪食細胞	T細胞、B細胞
認識する対象	病原体関連分子パターン（PAMP）	病原微生物由来抗原
受容体	パターン認識レセプター（TLR、マンノースレセプター、スカベンジャーレセプターなど）	T細胞レセプター、B細胞レセプター
免疫記憶	なし	あり
誘導開始	感染後数時間以内	感染数日後（3~4日後?）
液性因子	補体など	抗体

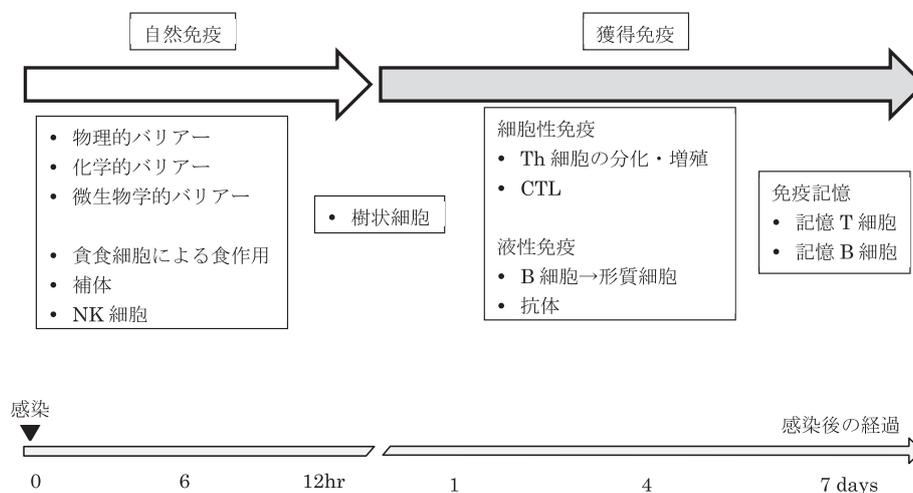


図1 免疫応答の段階的変化

tern) と呼ばれ、細菌の細胞壁成分であるペプチドグリカンやリポ多糖体、または非メチル化 CpG DNA などである。これら PAMP は、マクロファージなどが発現しているマンノースレセプター、スカベンジャーレセプター、Toll 様レセプター (TLR) などのパターン認識レセプター (PRR: pattern-recognition receptor) により識別される。識別された病原微生物は、マクロファージなどの貪食細胞により貪食され、ファゴソーム内で、過酸化水素 ( $H_2O_2$ )、スーパーオキシドアニオン ( $O_2^-$ )、一酸化窒素 (NO) などにより殺菌、分解される。マクロファージのもう一つの役割として、活性化後サイトカインやケモカインなどを産生し、病原微生物の侵入または増殖によって損傷を受けた部位に白血球や好中球などを誘導し炎症を引き起こすことである。NK 細胞もまた自然免疫系で重要な細胞であり、インターフェロン (IFN) やマクロファージから産生されたサイトカインにより活性化され、細胞傷害性顆粒を放出することにより感染細胞を細胞死させる。補体もまた自然免疫で重要な役割を持つ因子である。補体系は活性化経路として古典経路、第二経路(代替経路)、レクチン経路の3つの経路がある。古典経路は抗原抗体複合体により活性化されるため、獲得免疫で抗体が産生された後の活性化経路であるが、第二経路は、病原微生物表面に C3 が結合することにより、またレクチン経路は、病原微生物の表面の糖鎖により活性化されるため、病原微生物が侵入時に活性化が起こる。その結果炎症の誘導と貪食細胞の遊走、病原微生物のオプソニン化、病原微生物の破壊という3つの効果により感染を防御する。

このように自然免疫は物理的、化学的、微生物学的バリアーから始まり、貪食細胞、補体などにより成り立っている。しかし自然免疫により病原微生物を排除できない場合、次に獲得免疫が病原微生物の排除を試みる。獲得免疫はそのメカニズムから自然免疫系のようにすぐに応答することはできない。そのため自然免疫は初期感染の防御という役割の他に、実は獲得免疫が応答するまでの時間稼ぎもしているのである。

この自然免疫と獲得免疫の橋渡しの役割を担っているのが樹状細胞である。樹状細胞は貪

食細胞ではあるが細菌を貪食し殺菌することが主たる役割ではなく、貪食した病原微生物を分解し T 細胞へ抗原提示し獲得免疫応答を開始させる専門家である。

### 獲得免疫

病原微生物が自然免疫による防御を突破すると、次に獲得免疫が対応することになる。獲得免疫は抗原特異的なリンパ球による反応である。獲得免疫が自然免疫と大きく違うところは、病原微生物に対する特異性の高さや免疫学的記憶を有することである。そして自然免疫は病原微生物の侵入に対して数時間後には発動し数日間誘導されるが、獲得免疫は応答するまで数日間必要とする。

自然免疫との橋渡しとなる樹状細胞などの抗原提示細胞から、その抗原に特異的な CD4 陽性 T 細胞 (Th0) が情報を受け取ることにより獲得免疫は開始される。情報を受け取った CD4 陽性 Th0 細胞はエフェクター T 細胞 (Th1 または Th2 細胞など) へと分化が始まる。獲得免疫の病原微生物への攻撃方法として細胞性免疫と液性免疫と呼ばれる2つのシステムで行う。Th0 細胞が抗原刺激を受け、さらに IFN $\gamma$  や IL-12 などのサイトカイン環境下にあると Th1 細胞へと分化が進み、主として細胞性免疫に関与する。一方 IL-4 存在下では Th2 細胞へと分化が進み、液性免疫に関与する様になる。

細胞性免疫の主役は細胞傷害性 T 細胞 (CTL) である。未感作の CD8 陽性細胞は、抗原提示細胞や感染細胞の MHC クラス I 上に提示された抗原を認識し、Th1 細胞により産生された IL-2 により CTL へ分化増殖する。CTL は、細胞障害顆粒 (パーフォリン、グランザイム、グラニュリシン) を放出し標的細胞にアポトーシスを誘導し死に至らしめる。

液性免疫の主役は B 細胞である。B 細胞は細胞表面上の免疫グロブリンに病原微生物由来の抗原が結合すると細胞内に取り込み MHC クラス II に結合させ細胞表面に再度提示する。提示された抗原に特異的な Th2 細胞は、その提示を受け B 細胞に活性化シグナルを伝達する。活性化した B 細胞は増殖し抗体を産生する形質細胞へと分化する。産生された抗体は、直接病原微生物に結合し感染性や毒性を中和、病原

微生物の取り込み促進するオプソニン化、または補体系を活性化することにより防御を行う。

獲得免疫と自然免疫との大きな違いの一つに“免疫記憶”がある。細胞性免疫・液性免疫によって病原微生物は排除されていくが、その過程で一部の細胞は、記憶細胞（記憶T細胞や記憶B細胞など）として長く体内に存在し、同じ抗原に対していち早く反応できるように待機している。

このように自然免疫と獲得免疫は体系づけられ、サイトカインなどにより緻密なネットワークが構築されている。これらシステムは病原微生物の種類によって対応の仕方が変わる。そこで次に、細菌感染、ウイルス感染における免疫はどのように防御・排除するのかについて具体的に述べるとする。

### 【細菌感染防御】

細菌感染による感染防御は、細菌の病原性発現機序や細胞壁の構造の違いにより、主たる防御方法が異なってくる。しかし基本的には後述するウイルス感染同様3つの障壁（物理的バリアー、化学的バリアー、微生物学的バリアー）から始まり、自然免疫、獲得免疫によって行われる（図2）。本項では細菌の病原性発現機序により、細胞外寄生菌、細胞内寄生菌、外毒素産生菌の3つに分け説明する。

### 細胞外寄生細菌の場合

正常の皮膚は、ほとんどの細菌は通過することができない。まず細菌が体内へ侵入することを防ぐため皮膚や粘膜の上皮細胞による物理的なバリアーにより防御する。また上皮細胞は脂肪酸、抗菌酵素（リゾチーム、ホスホリパーゼAなど）、低pH、抗菌ペプチド（デフェンシンなど）などの細菌にとって有害な物質の産生、また上皮の線毛運動などにより菌を排除しようとする。さらにある種の常在菌は抗菌物質（コリシンなど）を産生し病原菌を抑制するような微生物学的バリアーが存在し侵入を防いでいる。しかし皮膚の物理的な損傷や細菌の増殖に伴う損傷などにより細菌がこのバリアーを破り侵入すると、次に貪食細胞による病原微生物の排除、さらに補体などの液性因子が加わって、その排除を促進することが知られている。

侵入してきた細菌に対しマクロファージなどの貪食細胞が細菌の貪食を試みる。この食作用は、非オプソニンレセプターを介する場合とオプソニンレセプターを介する場合がある。

非オプソニンレセプターを介する場合の細菌の認識はPAMPをPRRにより認識する。例えばグラム陽性菌の細胞壁構成成分であるペプチドグリカンやTLR2により、グラム陰性菌の細胞壁構成成分であるリポ多糖体はTLR4、細菌のゲノムDNAにあるメチル化を受けていないシトシンとグリシンの繰り返し配列である

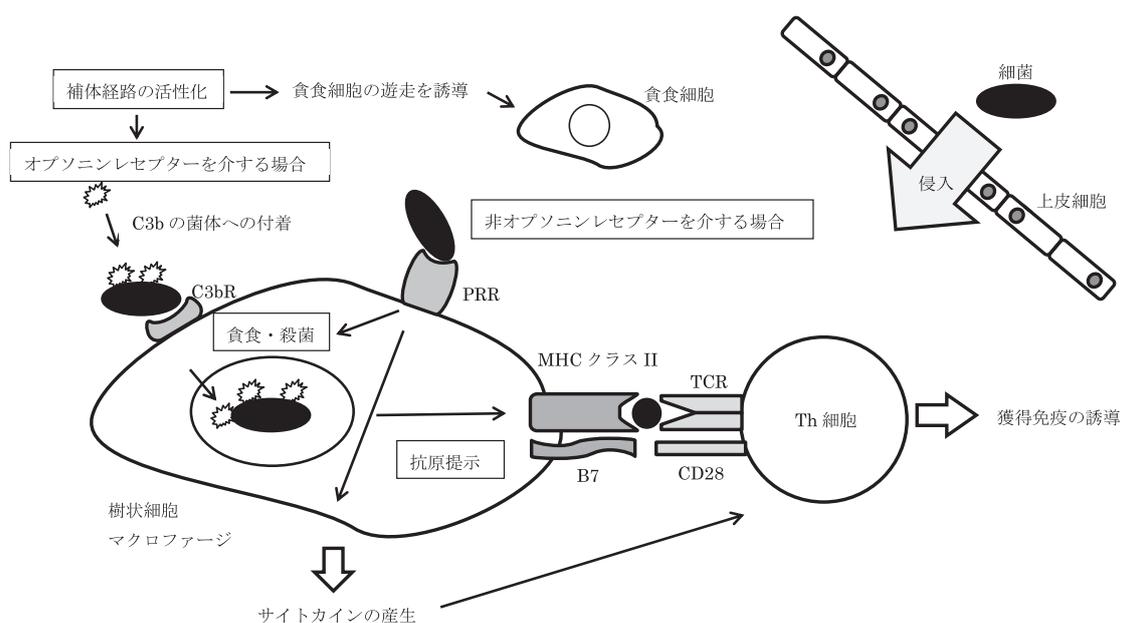


図2 細菌感染に対する自然免疫反応と自然免疫による獲得免疫の活性

CpG 配列は TLR9、または鞭毛抗原であるフラジェリンに対しては TLR5 により認識される。これら TLR により細菌を認識するとマクロファージなどは活性化し、炎症性サイトカイン (TNF  $\alpha$ 、IL-1、IL-6 など) を産生することにより炎症組織へ多数の貪食細胞が浸潤する。TLR 以外には、スカベンジャーレセプター、マンノースレセプターなどを介して認識する場合もある。

オプソニンレセプターを介する場合は、まず補体が第二経路またはレクチン経路により活性化し、その結果炎症の誘導と貪食細胞の遊走、病原微生物のオプソニン化、病原微生物の破壊がおこる。特に、貪食細胞の食作用に関しては、第二経路により活性化し細菌表面に結合した C3b が、マクロファージや好中球が持つ補体レセプター (CR1、CR3、CR4) を介して貪食される。これらレセプターに結合し認識された細菌は、貪食細胞の細胞膜が囲みファゴソームと呼ばれる小胞に取り込まれる。ファゴソームに取り込まれた細菌は、リゾチームのような酵素類、ファゴソーム内の酸性化や過酸化水素 ( $H_2O_2$ )、スーパーオキシドアニオン ( $O_2^-$ )、一酸化窒素 (NO) などにより殺菌される。

自然免疫で細菌の排除ができない場合、前述したように樹状細胞を介して獲得免疫が誘導され細菌を排除することになる。特に細菌表層の抗原に対する抗体は、時として重要な防御因子となる。例えば細菌の中には莢膜により貪食に対して抵抗性を示す菌があるが、この莢膜に対する抗体はこの抵抗性を低下させる。また線毛のような接着性因子に対する抗体は菌が標的細胞に定着することを阻止するため増殖ができなくなる。さらに細菌表面上の抗原に結合した抗体は、マクロファージなどの貪食細胞がもつ Fc レセプターを介して菌を捕食することを可能とする。

### 細胞内寄生菌に対する防御

細胞内寄生菌にとっても侵入性細菌と同様、初期段階ではまず物理的バリアー、化学的バリアー、微生物学的バリアーが細菌の感染を拒む。3つのバリアーを突破した場合、やはり貪食細胞に排除が始まる。しかし結核菌、リステリア、サルモネラなどの細胞内寄生菌と呼ばれている

細菌は、マクロファージなどに貪食されても、例えばリソソームなどの酵素から逃れるためにファゴソームとリソソームの融合を阻止したり、リソソームなどの酵素に対して抵抗性を示したり、また菌によってはファゴソームから脱出し細胞質内に逃れるなどの手段により殺菌から逃れ増殖することが可能である。このように細胞内寄生菌にとってマクロファージは増菌の温床にもなってしまう。またこのような細胞内で増殖している菌に対しては、抗体による防御はほとんど機能しない。そこでこの状況に対応するために、免疫系は2つの方法により対処する。1つはマクロファージを活性化し細胞内での殺菌能力を高める方法である。この活性化に重要な因子は、Th1 細胞から産生される IFN  $\gamma$  である。活性化したマクロファージはファゴソームとリソソームをより効率よく融合したり、また活性窒素の産生を増強したりすることにより抵抗性を示す細胞内寄生菌をも殺菌できるようになる。2つめは獲得免疫系の CTL による感染細胞の破壊である。CTL は感染細胞を認識しアポトーシスを誘導し破壊する。これはウイルス感染においても同様なメカニズムによって認識、破壊が行われており詳細はウイルス感染防御で述べるとするが、破壊された感染細胞からは細菌が放出される。放出された細菌は、Th1 細胞由来の IFN  $\gamma$  により活性化されたマクロファージにより殺菌される。また CTL がもつグラニュリシンのような抗菌ペプチドはある種の細菌に対しては直接作用し殺菌することが可能である。

### 外毒素性細菌に対する防御

破傷風菌やジフテリア菌などは、病原性の主たるものが外毒素である場合、これら菌自体の排除も重要であるが、外毒素に対する中和抗体により発病を阻止することができる。外毒素に対する中和抗体は、標的細胞にある外毒素のレセプターとの競合作用であるため、外毒素を中和するためには外毒素が細胞側のレセプターに結合する前に、抗体が外毒素に結合する必要がある。したがって一度レセプターに結合した外毒素に対しては、中和抗体は毒素活性を抑えることはできない。

## [ウイルス感染防御]

### 自然免疫による防御

ウイルスによる感染は粘膜表面、皮膚などに吸着することから始まる。そのため細菌感染同様、皮膚・粘膜によるバリアーがウイルス感染初期の防御として働く。しかしこれらを突破した場合、自然免疫による防御としてNK細胞、マクロファージ、IFNなどが素早く対応する(図3)。

ウイルスが感染した細胞は、I型IFNであるIFN $\alpha$ やIFN $\beta$ を産生する。これはエンドソーム内に発現されたTLR3やTLR7により二本鎖または一本鎖ウイルスRNAが認識されることにより誘導が起こる。このI型IFNが周囲の細胞に対して抗ウイルス活性を誘導し、新たな感染が起きないようにしウイルスの拡散を防ぐ。このI型IFNによる抗ウイルス活性は、二本鎖RNA依存性プロテインキナーゼRによるウイルスmRNAの翻訳阻害、2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素による潜在性エンドヌクレアーゼの活性化によるウイルスRNAの分解、Mxタンパク質によるRNAウイルスの転写阻害など抗ウイルス活性に関与する様々な遺伝子の発現を誘導することにより起こる。I型IFNはさらにすべてのタイプの細胞に対してMHCクラスIの発現を増大させる。この結果、

感染細胞上に発現されたウイルス抗原は、獲得免疫に属するCTLが認識し排除することを間接的に促進させる。I型IFNは上述の作用のほかにNK細胞を活性化させる。活性化されたNK細胞は、感染細胞のMHCクラスIの発現の変化を認識しパーフォリン・グランザイムにより排除する。これは多くのウイルスや細胞内寄生菌がMHCクラスIへの抗原の結合や提示を阻害するようなシステムを持っており、これに対応した認識方法と思われる。またNK細胞はII型IFNであるIFN $\gamma$ を産生しマクロファージの抗ウイルス作用を活性化させる。

マクロファージもまたウイルス感染細胞やウイルス自体を貪食し排除する。その結果抗原を処理しMHCクラスIIを介して提示することにより特異的なTh細胞が認識、活性化しサイトカインの産生を通じCTL活性および抗体産生を促す。さらにTNF $\alpha$ やIFN $\alpha$ の産生も行い抗ウイルス作用を増強させる。

### 獲得免疫による防御

ウイルス感染が進行し自然免疫だけでは排除できなくなると、引き続き獲得免疫が動き始める。獲得免疫には抗体により防御を行う液性免疫、CTLなどによる細胞性免疫の2つにより行われる。

細胞性免疫ではCTLが重要な役割を担う。

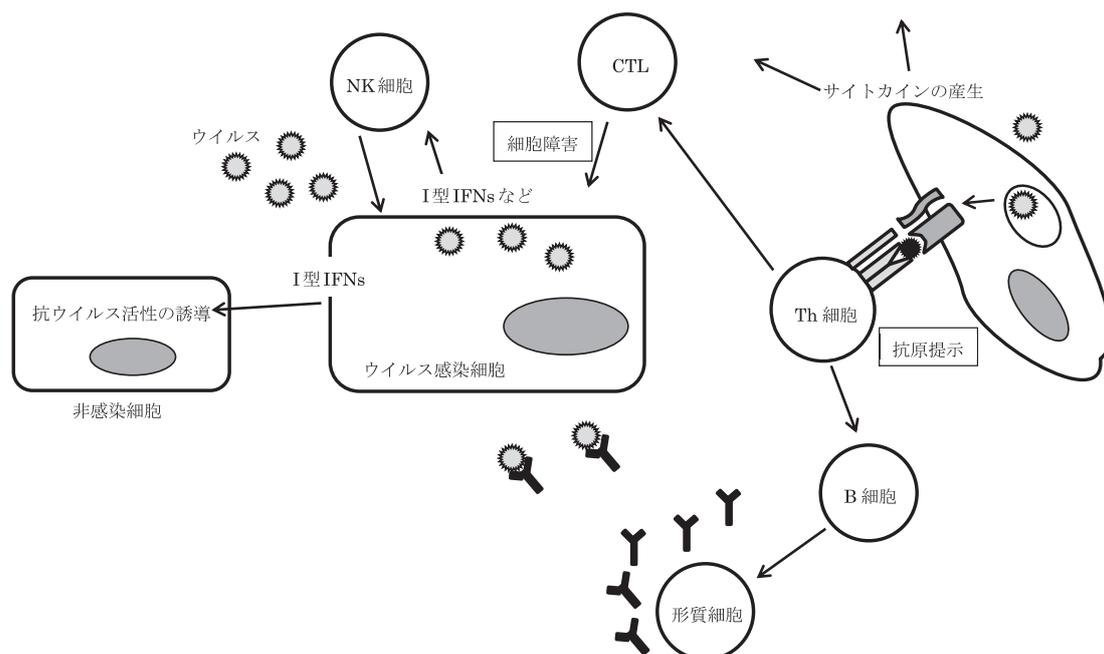


図3 ウイルス感染に対する免疫応答

未感作の CD8 陽性 T 細胞は、抗原提示細胞の MHC クラス I に提示されたウイルス抗原を認識し分化・増殖する。しかしこの時補助刺激が十分でないと分化・増殖は起きない。その場合は、同じ抗原提示細胞の MHC クラス II に提示された抗原を認識する Th 細胞により、IL-2 の供給や CD40-CD40L を介して抗原提示細胞を活性化し B7 の発現を誘導するなどにより補助刺激を補填し、CD8 陽性 T 細胞の分化・増殖を促す。分化した CD8 陽性 T 細胞は、CTL としてウイルス感染細胞の MHC クラス I に提示されたウイルス抗原を認識しパーフォリン、グランザイムの放出、または Fas-FasL 相互作用により感染細胞にアポトーシスを誘導する。

液性免疫では、ウイルス抗原に対する特異抗体が遊離ウイルスや感染細胞に対して単独または補体と共に防御を行う。遊離ウイルスに対しては単独で結合し、細胞への侵入阻止や脱殻を阻害する。補体と共に作用した場合、エンベロープを障害し細胞への接着侵入を阻害する。ウイルス感染細胞に対しては、抗体依存性細胞障害 (ADCC) と呼ばれる機構が働く。これは感染細胞に結合した抗体が Fc レセプターを持つマクロファージや NK 細胞などに、このレセプターを介して貪食、障害されるものである。また抗体と補体により感染細胞の溶解、またはオプソニン化による貪食細胞による食作用が促進する。

典型的なウイルス感染では、初期は NK 細胞と I 型 IFN が防御の中心として働くが、CTL 活性は感染後約 1 週間がピークとなりウイルスが排除されるとともに消失する。ウイルスが排除されない場合は CTL にひき続いて特異抗体が出現し防御の中心となる。感染後 2~3 週間で活性化 T 細胞は消失するが記憶細胞は確立され何年も続く。

#### [おわりに]

細菌、ウイルスと違った病原微生物ではある

が、免疫は個々の病原微生物の構造や生活環に対応し認識・排除を行う。しかし病原微生物も日々進化し、免疫からの攻撃をかかわす術を得て、侵入し感染症を起こす。感染症を発症している動物の体内では、病原微生物と免疫の均衡が崩れている状態、即ちすでに免疫系のどこかが破綻している状態であるとも言える。そのため感染症を治療する上で、病原微生物を直接たたく方法 (抗生剤などの投与) も重要ではあるが、破綻している免疫系を元に戻すような、または破綻している部分を補うような治療法も有効ではないだろうか。そのためにも病原微生物に対してどのように免疫が動いているのかを理解することは必要と思われる。

本稿では、細菌感染とウイルス感染に対する免疫防御反応を例として感染防御機構の基本的なことについて述べた。まだまだ説明が足りない部分やここでは紹介していない  $\gamma$   $\delta$  T 細胞、Treg 細胞などたくさんの免疫に関わる細胞やシステムがある。それらは別の機会または過去の本研究会誌の総説を見ていただき理解を含めていただければと思う。

#### [参考文献]

1. Abbas, A. K., Lichtman, A. H. and Pillai, A. 2009. Cellular and Molecular Immunology, 6th ed. Saunders, Philadelphia.
2. 後飯塚僚. 2011. 細胞性免疫: 獣医微生物学 第3版 (見上 彪, 関崎 勉, 高井 伸二, 堀本 泰介, 望月 雅美 編). 文永堂出版社, 東京, pp351-355.
3. Male, D., Brostoff, J., Roth, D. B. and Roitt, I. 2006. Immunology. 7th ed. Mosby, Missouri.
4. Murphy, K., Travers, P. and Walport, M. 2007. Janeway's Immunobiology. 7th ed. Garland Science, New York.
5. 高井 伸二, 前田 健. 2011. 感染免疫: 獣医微生物学 第3版 (見上 彪, 関崎 勉, 高井 伸二, 堀本 泰介, 望月 雅美 編). 文永堂出版社, 東京, pp384-389.

## Host Defense mechanism against microbial and viral infection. — Basic edition —

Taishi Tanabe

Laboratory of Veterinary Microbiology, School of Veterinary Medicine, Kitasato University  
35-1, Higashi 23, Towada, Aomori, 034-8628, Japan

### [Abstract]

An Animal has a defense mechanism called immunity to prevent infection with pathogenic microorganisms. Immunity prevents infection by the different defense mechanisms which depend on pathogenic microorganisms. In bacterial infection, it is divided three groups which are extracellular bacteria, intracellular bacteria and exotoxin-producing bacteria, by the different pattern of host invasion and pathogenicity. The principal mechanisms of innate immunity to extracellular bacteria are physical, chemical and microbiological barriers, phagocytosis and complement activation. Antibody is also the principal protective immune response in adaptive immunity. A characteristic of intracellular bacteria is their ability to survive within phagocytes. Therefore, the phagocyte needs to be activated in order to enhance sterilization. Cytotoxic T lymphocytes (CTL) also destroy infected cells in adaptive immunity. For the bacteria producing an exotoxin, the antibody for the exotoxin plays an important role in infection defense as well as exclusion of bacteria. In viral infection, NK cells, macrophage and interferon play as a center of innate immunity. Destruction of infected cells by CTL and defense by an antibody are performed as adoptive immunity following innate immunity.

Thus, the immunity performs by the defense mechanism corresponding to the kind of microorganisms, or pathogenicity.

**Key words:** Bacterial infection, viral infection, Phylaxis, Innate immunity, Adaptive immunity