

感染と免疫

九州大学生体防御医学研究所免疫学部門

野本 亀久雄

はじめに

感染防御の場における免疫は広義の免疫すなわち生体防御を意味するものでなければならない。狭義の免疫すなわち微生物の持ち込む非自己抗原決定基を特異的に識別するレセプターをもつTリンパ球、Bリンパ球が活発な分裂と分化の過程を経たのちに出現する免疫のみでは、宿主内へ侵入した後増殖をつづける微生物に対応することはできない。無脊椎動物の時代から備っているさまざまな防御の因子に、より進化したものとしての免疫が加わり、それぞれの因子はその特性を活かしながら感染防御に参加している。

また、異物側も増殖しつづけさらに宿主側からの攻撃を耐えあるいは回避する能力を獲得するので、宿主側と微生物側との戦いの場として感染防御をとらえることが必要となる。多様な微生物に対応する多彩な生体防御因子の戦いの場を理解するには、複雑な事象を単純化して把握するための断面を作り出すことが要求される。そこで、演者らの生体防御の軸として提唱してきたいくつかの考え方にしたがって、感染と免疫のしくみを解析してみたい。

1. 微生物侵入後の生体防御の連続的バリアー Sequence と tempo

微生物のうちには、呼吸器系、消化管系などの腔内に定着し、毒素を産生して感染症としての病変をひきおこすものも含まれるが、多くのものは粘膜や皮膚を突破して、本来の生体内すなわち組織内へと侵入し、定着、増殖した後、感染症としての病変をひき起す。

細菌や真菌が粘膜を突破して組織内へ侵入する場合を例に、生体防御の流れを考えてみよう。これらの菌が組織内へ侵入した後にはぶつかるバリアーは、体液中に普遍的に存在し、ただちに殺菌効果を発揮しうる活性物質群であり、リゾチーム、リジン、トランスフェリンなどが含まれる。第2のバリアーは、異物侵入の場で選択的に機能を発揮しうる体液性の防御因子であり、補体やインターフェロンが含まれる。抗体分子のように微生物の非自己抗原を厳密に識別するというタイプの異物識別能力は備っていないが、場選択性を示すのでよりプロフェッショナルな防御因子と考えてよい。

第3のバリアーは循環血中からの好中球の集合と食菌、殺菌である。菌の侵入から分の単位で働きはじめるが、本格的な殺菌能力が発揮されるのは、補体活性化の後である。したがって、¹時の単位の期間がカバーする主な時期となる。第4のバリアーは、血中を循環する未熟型マクロファージすなわち単球の集合と食菌、殺菌である。このマクロファージの集合は、好中球におくられて生じるものであり、主として数十時間の単位が主にカバーする時期となる。

第3、第4のバリアーすなわち好中球やマクロファージが強力に働くと、この段階で完全に殺菌、処理される菌量は多くなる。いいかえると、次の段階である免疫へと伝達される菌の非自己抗原の量は、好中球やマクロファージの活性が高くなる程少なくなることになる。

一方、この段階のバリアーの活性が低下すると、菌は急激に増殖して宿主を死亡させるあるいは大量の非自己抗原を免疫系へと受け渡すことになる。

第5のバリアーである免疫には、抗体の働く体液性免疫と感作リンパ球の働く細胞性免疫が含まれる。クローン増殖を前提とする典型的な免疫すなわちIgG, IgA 抗体産生、ツベルクリン型に近い感作リンパ球、典型的なキラーT細胞が出現するには、異物侵入後7日以上もの潜伏期を必要とする。

この基本的な連続的バリアーは、微生物の種類、量、侵入ルート、定着の場によって修飾される。ウイルス感染細胞が対象となると、NK細胞が重要な防御因子としてうかがいがり、多細胞性の寄生虫に対しては好酸球が重要な防御因子となる。

2、生体防御を構成する各防御因子の比重論的位置づけ。

粘膜から細菌が組織内へと侵入する系を例にあげても、多彩な防御因子が同じ比重ですべての細菌の排除に有効に働くのではない。生体防御機構の備っている生体内を通過や定着の場として利用してきた微生物は、生体防御による攻撃に耐えあるいは回避する機序を獲得している。この微生物の生きのび対策が、どの防御因子が有効に働くかを決定する重要な背景となる。

- 1) リゾチームなどの活性物質が十分に有効に働く対象：ほとんど感染症の原因とならないような水中細菌など。
- 2) 補体が有効に働く対象：補体が単独で殺菌作用を発揮するのは、菌体表層のリポ多糖によって活性化され、C5b-C9複合体が作られ、膜障害効果が発揮されるときである。この防御因子が生体内でも有効に働くのは、ナイセリア属の一部など、比較的病原性の低いものに限定される。
- 3) 好中球が主な防御因子として働くもの：

補体活性化に伴って、走化性因子C5aが産生され、またオプソニンC3bが産生され、多数の好中球が感染局所へと集合すると同時に食菌が促進される。食細胞外の組織内で活発に増殖するタイプの細菌たとえば緑膿菌や大腸菌は、好中球の攻撃対象の中心となる。

- 4) マクロファージが主な防御因子として働くもの：増殖は比較的ゆるやかであるが、好中球内の殺菌系で短時間に殺菌されてしまわないような微生物は、寿命の短い好中球の攻撃を耐えて、マクロファージへと伝達される。リステリア、一部のサルモネラに対しては、この異物処理マクロファージが有効に働く。
- 5) 体液性免疫が主な防御因子として働くもの：好中球やマクロファージからの攻撃をさけて生きのびるため、菌体表層に多糖体性莢膜などのような食菌阻害構造をそなえた菌たとえば肺炎球菌、肺炎桿菌などに対しては、好中球の食菌を促進するオプソニン抗体が有効に働く。緑膿菌や大腸菌でも、大量に侵入すると防御効果が発揮されるには抗体が要求されるようになる。
- 6) 細胞性免疫が主な防御因子として働くもの：寿命の短い好中球では完全に処理されず、マクロファージの低い殺菌活性には耐えうるような微生物はリンホカイン産生型感作リンパ球によるマクロファージの集合、活性化、マクロファージによる防御壁の形成などによって殺菌されあるいは封じ込められる。
- 7) 分泌型IgA抗体が重要な防御因子として働くもの：呼吸器系、消化器系の粘膜上皮細胞に付着することが組織内侵入の足がかりとなる微生物に対しては、免疫成立後の再侵入に対しては分泌型IgAが付着阻止に働く。また、腸管腔内に定着したままで、感染症をひき起す菌に対しては、中心的な

防御因子となる。

3, 組織別の防御のしくみと場選択性

同一の微生物が対象となる場合でも、侵入の門戸や定着の場が異ると、比重論的位置づけが修飾される。皮膚、腸管、気道、尿路などそれぞれ固有の定着型の防御機序が備えられている。微生物が特定の組織内に定着するとその組織固有の防御機序をベースとして、循環血中を流れる防御因子群が集合し、2つのしくみが重りあって防御に働くことになる。上部気道での感染症を理解するにも、上部気道固有の防御のしくみの解析が必要であろう。

場を理解するとき、組織別という場の他に異物侵入の場や免疫応答の場の考えも必要となる。免疫を軸とする生体防御の動きには、多くの活性物質がからんでいる。抗体分子には抗原特異的結合部位が備っているので、自動的に厳密な場選択性を発揮することになるが、リンホカイン、インターロイキン、補体などが特定の場でのみ選択的に機能を発揮するには、それぞれの物理的、化学的性質に即した場選択性のしくみが必要となる。IL-2でみられる、抗原刺激をうけIL-2レセプター陽性となった活性化Tリンパ球のみへの作用、拡散してゆくIL-2のすみやかな代謝などによる場選択性のしくみはその代表的な例であろう。

4, 末梢からの生体防御因子の動員の要請

好中球のレベルで容易に処理される菌が侵入しても、すでに循環血中を流れている好中球で処理されてしまう。しかし、マクロファージへと処理がうけ渡されるような菌が大量に侵入した場合には、細胞性免疫が成立し、感作リンパ球の産生するリンホカインによってマクロファージの機能がさらに強力に発揮されることが必要となる。そのような条件下たとえば好酸菌の侵入の場合には、全身のマクロファージが刺激をうけ

て一過性にプロスタグランジンを大量に産生、放出した後、不応答期に入り、血中のPGE2濃度の低下がもたらされる。このPGE2濃度の低下に伴い、胸腺内の未熟型Tリンパ球の膜表面シアル酸の分布が変化し、多数のTリンパ球が末梢に放出される。タフな微生物に対し、長期間にわたって生体防御が働くときには、生産中枢、成熟中枢へと要請が伝達され、防御因子が動員されるものと考えられる。

5, Primitive T cell (PT) response の提唱

生体内で連続的に増殖しようとする菌に対して宿主側が身を守るには、時間的なギャップを作ることなく連続的バリアーを構成することが必要である。好中球やマクロファージなどの食細胞系が抗体や感作リンパ球の協力なしに有効性を十分に発揮するのは、微生物侵入の2~3日以内に限定されることが多い。一方、活発なクローン増殖を前提すると典型的な免疫の成立には、7~10日以上潜伏期を必要とする。3~7日の中間期をカバーする防御因子として、体液性免疫側にはIgMが備えられているが、IgMが生体内での防御に有効性を発揮する対象は限定されている。細胞性免疫側でこの特期を守るものとして、リンホカイン型感作リンパ球の新しい集団によるprimitive T cell responseを提唱している。典型的なリンホカイン型感作リンパ球による細胞性免疫すなわちツベルクリン型反応を伴うものは、その成立に10日以上潜伏期を要するが、結核菌のようにきわめてタフな菌を処理の対象とする。primitive T cell responseは3~4日で成立するが、リステリアなどを処理の対象とする。この新しいタイプの細胞性免疫を加えることによって、生体防御のギャップのない構築が可能となる。