

# 1

# 免疫生物学序論

## 1-1. からだの基本的構造

我々の身体は解剖学的あるいは生理学的には完成品に近いと思います。その基本的構造は、非常に極端な言い方をすると、“ちくわ”です（図1）。“ちくわ”は中が抜けた筒状物で、口から肛門までは我々の身体の中にありますが、実は解剖生理学的には外なので汚れています。事実、口の中から肛門には多かれ少なかれ細菌がいて、口腔内には  $6 \times 10^9$  colony forming unit (cfu)、胃や十二指腸では胃酸の影響などで少なく ( $10 \sim 10^3$  cfu/mL)、空腸や回腸ではかなり多く ( $10^4 \sim 10^7$  cfu/mL)、大腸では非常に多い ( $10^{11} \sim 10^{12}$  cfu/mL) です。すなわち、口から肛門までは汚れています。

消化管内には細菌がいて汚いので、消化管壁は簡単には傷つかない強固な上皮細胞と細菌を通さない上皮細胞間のタイトジャンクションで構成され、傷んだ壁は頻繁に再生・修復され、細菌の侵入を防いでいます。加えて、我々は病原微生物のいない生の食品や加熱した食べ物を口から食べ、まず口の中で噛み砕き、固形物を液状にして唾液、胃液や膵液中の消化酵素が働き易くし、大きな分子（炭水化物、脂肪、蛋白質）を小さな分子に分解します。しかし、食べ物を単純に最終消化物（グルコース、脂肪酸やアミノ酸）まで消化すると、これらは消化管内に常在する細菌にとっても栄養（炭素あるいは窒素）源であり、競合します。したがって、食物からの最終消化物を細菌に極力取られないように体内（血管やリンパ管）に取り込む必要があります。それが、消化管（小腸）絨毛での膜消化で、上位消化管で唾液、胃液や膵液などによって中間消化した消化物を細菌が侵入できない空間（微絨毛間）で最終消化し、微絨毛内の消化管上皮上の通路（チャネルなど）から吸収しています。その後、グルコースやアミノ酸は静脈（門脈）を経て心臓から動脈血として各組織に送られます。一方、脂肪酸は吸収上皮の滑面小胞体で脂肪に再合成され、その後、ゴルジ装置で水と油に親和性のあるリポ蛋白となり、側底膜よりエキソサイトーシス（開口分泌）され、リンパ管を経て心臓から動脈血として各組織に送られます。したがって、消化壁には、2種類のバリア（細菌の侵入

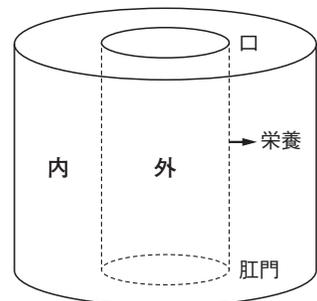


図1 からだのしくみ（内と外）

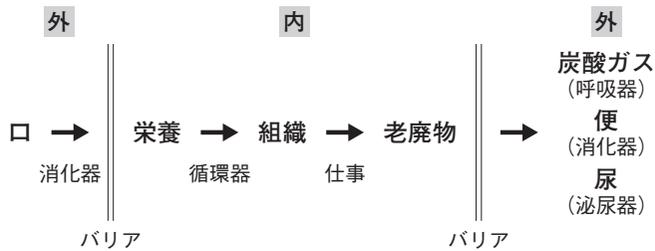


図2 からだのしくみ (バリア)

を防ぐ解剖学的バリアと細菌に最終消化物を取られないように吸収する解剖生理学的バリア)が存在します(図2)。常在する細菌の種類は、偏性嫌気性菌が主で、大腸菌は0.1%以下であり、宿主が摂取した食餌に含まれる栄養分を主な栄養源として発酵することで増殖します。腸内細菌は、食物繊維を構成する難分解性多糖類を短鎖脂肪酸に転換して、宿主にエネルギー源を供給し、外部から侵入した病原菌が腸内で増殖するのを防止するなど、宿主の恒常性維持に役立っています。

吸収された栄養分を使って組織が仕事をし、その結果生じた老廃物は炭酸ガスとして呼吸器から、尿や便として泌尿器や消化管(肛門)から出ます。肛門は元々汚いですが、呼吸器や泌尿器ではきれいな内部から汚い外部に、酸素ガスや炭酸ガス分圧や老廃物濃度勾配と通路(チャンネルなど)によって排泄されます。

組織には、勿論、循環器、消化器、呼吸器、泌尿器も含まれますが、これらの臓器は、酸素を取り込み、炭酸ガスを排泄(呼吸器)し、食べ物を消化(消化器)し、運搬(循環器)し、老廃物を排泄(泌尿器)しています。しかし、どの組織のために我々が日々食べるのでしょうか? 著者は、主として、脳・神経系や骨・筋肉系組織が仕事(考え、働く)をするために、我々は食べていると考えています。元大阪大学生化学教室 Yashiro Kotake 教授は、「本も読まなくてはならぬ。考えてもみなくてはならぬ。しかし、働くことはより大切である。凡人は働かなくてはならぬ。働くとは天然に親しむことである。天然を見つめることである。こうして初めて天然が見えるようになる。」と言われています。これは、研究者に向けての言葉です。農学、理学、薬学、歯学や医学を学ぶ学生諸君は、講義で教科書的知識を教わりますが、それは一つの考える基盤に過ぎません。社会人となり、天然に親しみ天然を見つめて初めて天然が見えるようになるのかもしれませんが。

## 1-2. 健康の維持

健康を維持するためには、身体の表面を覆う皮膚や口から肛門までの消化管などに常在する細菌がバリア(正常な上皮細胞とタイトジャンクションによる正常な消化管壁)の中に入らないように維持することが大切です。これが病気に罹らない最初の条件で、出産と共にこの世に生を受けるとき、正常な解剖学的バリアを持って生まれる必要があります。健常人では、個体が活着している間、バリアは維持されますが、死によってバリアを維持できなくなると腐敗が進みます。したがって、葬儀時、遺体をドライアイスなどによって低温に維持し、遺体の腐敗を防いでいます。

病気に罹らない第二の条件は、外界に接した皮膚、消化管、呼吸器、泌尿器、生殖器などのバリアを通過して侵入したものが、病原微生物なのか、異種あるいは同種異系移植片なのか、アレルゲンなのか、ウイルス感染した自己細胞なのか、自己が悪性化したがん細胞か、無菌の注射針なのか等々を見分け、病原微生物などの増殖を阻止する必要があります。この自己/非自己識別機構を調べる学問が免疫生物学です。

### 1-3. 自己と非自己

非自己とは何か？ 蛋白質で、分子の状態であれば、花粉などのアレルゲンによる感作という言葉で表されます。このアレルゲンに対して、感受性のある人は、非自己であると認識し、同時に、特殊な抗体 (IgE) を産生します。この生体反応をアレルギーと呼んでいます。侵入物が核酸であるウイルスや一種の細胞内器官、ミトコンドリア、のような細菌である場合、それらの侵入物による病態が感染症です。これらは、植物や食物由来の蛋白質、ウイルス、細菌など、異種に対する生体反応です。一方、卵子と非自己精子が受精 (妊娠) し増殖・分化して個体 (胎児) に成長しますが、胎児は父親の MHC を持っているので、母体にとっては、非自己 (同種異系) ですが、胎盤などのお蔭で拒絶されず出産まで維持されます。

### 1-4. どこで？

我々はこれら非自己を身体のどこで識別し、取り除いているのか？ 胎児は、子宮内に定着しますが、胎児以外の非自己がどこから侵入するか予測できません。したがって、身体のあらゆる場所で自己と非自己を識別する必要がありますので、移動できる細胞が、侵入部で自己と非自己を識別し、排除している可能性が高いです。

### 1-5. だれが？

身体のあらゆる場所に移動できるものということで、循環器の中を流れる血球、すなわち、赤血球、血小板、白血球、多核白血球、単球、リンパ球などがその候補になります。

赤血球はヘモグロビンの袋で、ヘモグロビンはヘムとグロビンからなり、ヘムを構成する 2 価鉄に肺胞で酸素が結合し、組織で鉄が酸化され酸素を放し、炭酸ガスを結合して肺胞から排泄されるか、腎臓で血液の酸塩基平衡に利用されます。ヘモグロビンは、酸素や炭酸ガスを運搬するだけで、かつ、非常に安定な蛋白質なので、この蛋白質を新たに作る必要はなく、赤血球に核はありません。また、酸素を運搬するのが役目なので、酸素を使って ATP を作る酸化的リン酸化を行うミ

トコンドリアもあっては困ります。したがって、赤血球はヘモグロビンの袋で、膜の維持などに必要なATPを、ブドウ糖の嫌氣的分解 (glycolysis) によって作っています。しかし、安定なヘモグロビンの袋であっても、赤血球の half life は 120 日で、血液量は体重の 1/13 なので成人男性で約 5 L あり、赤血球は、血液 1  $\mu\text{L}$  中に約 500 万個あります。したがって、1 日に  $500 \times 10^4$  (個/ $\mu\text{L}$ )  $\times 1000$  ( $\mu\text{L}/\text{mL}$ )  $\times 5000$  (mL)  $\times 1/2$  (half life)  $\times 1/120$  (日) =  $1.04 \times 10^{11}$  個もの赤血球が 1 日で壊れていることになります。

血小板は血液凝固に関与し、血液は酸素、炭酸ガス、栄養素の運搬、pH の弱アルカリでの維持や体温の維持など、非常に大切な仕事をしているので、血管からの出血によって血液を失いたくありません。それを、血小板の凝集と血液凝固によって防いでいます。

身体のあらゆる場所に移動できる血球成分で、赤血球と血小板は、独自の別の機能があり、白血球、すなわち、多核白血球、単球、リンパ球がその候補ということになります。

## 1-6. どうした？

多核白血球、単球とリンパ球、が、自己と非自己を識別している可能性があります。それら 3 種類の細胞はどんな形で、外からの異物の侵入に備えているのか？ たとえば、サッカーをしていて滑り込んで膝を擦りむいたとします。血管の内面を覆っているのが血管内皮細胞で、滑り込み皮膚を擦りむくと、血管外の間質に、土の中の細菌が入ってくる可能性があります。血中の白血球が血管内皮の間隙を通して侵入現場に駆けつけ貪食・殺菌してくれます (図 3)。

しかし、血液中の血球が間質に出たくても、どこへ細菌が侵入したのかわかりません。侵入現場からの通報があると白血球は現場へ急行し易い。これらの時間的経過はどこかで見た順番で、警察がやる事件に対する捜査方法と似ています (図 4)。

白血球は、侵入現場からの通報があると現場へ急行し易い。細菌が入ってくると、C-X-C ケモカイン (C は Cysteine で X はどんなアミノ酸でもよい) などのサイトカインが走化性物質とし

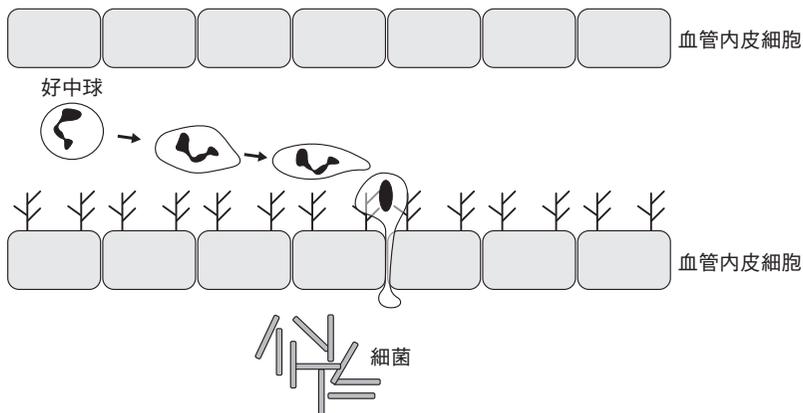


図 3 炎症・免疫 (白血球の細菌侵入部への急行)

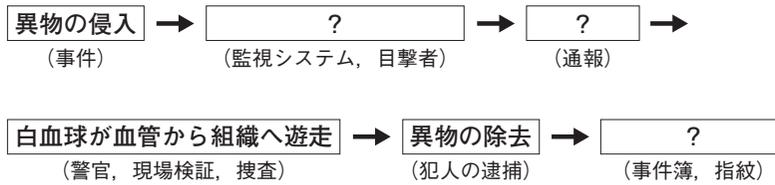


図4 炎症・免疫と刑事事件 (通報)

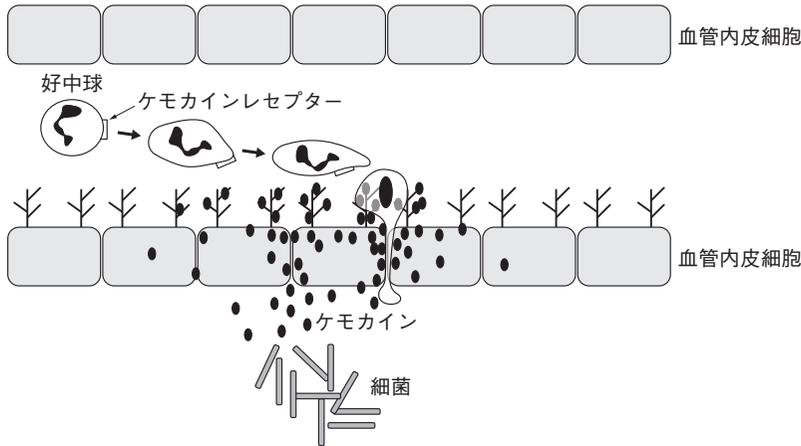


図5 炎症・免疫 (ケモカインによる通報)

て、血管内皮を通過して、血管内皮が血管内に出す枝、プロテオグリカン、に接着します。接着すると、血管の中を通過している、C-X-C ケモカインに対する受容体を持つ白血球は、走化性物質の濃度に依存して接着するため、流れる速度が減弱し、ついには C-X-C ケモカイン濃度の高いところで強固に接着し、血管内皮の間をすり抜けて血管外 (間質) に出ます。その後、細菌自身の産出物 (N-formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine: FMLP) や抗体で細菌に接触し貪食するか、細菌上の抗原と抗体の反応で活性化した補体によって細菌の膜に穴を開け溶解します (図 5)。

警察の事件に対する捜査方法では、目撃者か監視システムが犯行を目撃しています。監視システムが作動するか、目撃者が警察に通報すると、警察官が駆けつけ現場検証をして、捜査の結果、上手く行けば犯人が逮捕されます。その後、刑事事件の場合は、犯人の顔写真、指紋や DNA 情報を得、同じ犯人によるその後の犯罪では初犯より早く犯人を逮捕できます。これらを先ほどの図 4 に入れると、異物がたとえば泥棒の場合、遊走因子 (ケモカイン) が 110 番通報で、血管の外へ

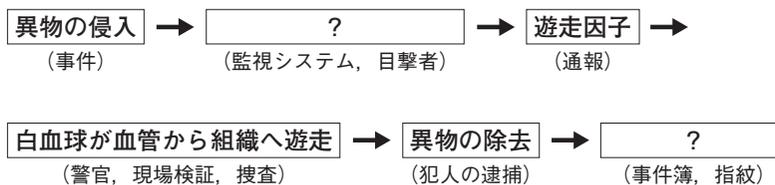


図6 炎症・免疫と刑事事件