

綜 説

基本免疫と獲得免疫

高橋 秀実

日本医科大学微生物学・免疫学教室

Innate Immunity and Acquired Immunity

Hidemi Takahashi

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

はじめに

「免疫」とは「疫」すなわち「疫病 流行性伝染病」から免れるための人体に内在した仕組みのことであり、この仕組みの研究は病原体に直接結合し、それらを中和・不活化する血清中の抗体を対象として始まった。従って免疫学は血清学をベースとして展開され、その対象は血液中の様々な因子、とりわけ γ グロブリン分画に存在する「抗体」やその産生制御を担うリンパ球群、およびそれらの放出するサイトカイン群であり、こうした因子に関する精力的な研究が進められてきた。

一方、免疫の仕組みには、異物に直接結合する抗体のみならず、ウイルスや結核菌など細胞内でのみ増殖可能な病原微生物が潜伏する感染細胞を識別し、それらを傷害排除するシステムも存在することが判明してきた。前者のように、細胞外に浮遊した病原体などに結合する抗体を中心とした免疫システムを「体液性免疫」と呼ぶのに対し、後者の如くウイルス感染などにより異常を生じた自己細胞を制御するシステムを「細胞性免疫」と呼ぶ。これまでは、これら二種の異なるシステムにより「免疫系」が構築されているとの考えが主流であった。こうした血液中に認められる免疫システムは、「体液性免疫」の主役である「抗体」にせよ、「細胞性免疫」の主役である「キラー T 細胞」にせよ、個々の侵入異物を構成する形態、例えば蛋白質の構成要素であるアミノ酸の微細な変化に応じて、様々にその認識レセプターを変化させ対応する「抗原特異性」を有している。すなわち、個々の抗原に対応し細胞内遺伝子の再構成 (re-arrangement) により形成される、「抗体レセプター」あるいは「T 細胞レセプター」の多様性を内在している。

ところが、抗体の中で一日の産生量が最大のものは、

皮膚や粘膜といった体表面から汗や消化液などとともに分泌される IgA であること、あるいは粘膜上皮内には血液中とは別個のリンパ球群が、血液中のリンパ球に匹敵する数存在することなどが判明し、病原微生物や異物の侵入門戸としても重要な、体表面における免疫システムの研究が 1990 年代になって黎明期を迎え、現在その実体が少しずつ明らかとなってきた。

このような、体表面に存在し個々の侵入異物をキャッチしその排除、制御に立ち向かう生体防御システムは、「抗体レセプター」や「T 細胞レセプター」のように個々の微細な抗原構造を識別するのではなく、始めから異物の特徴的な要素に対して迅速に反応するレセプターを表出している。例えば、後述するように、体表面に散在しウイルスや細菌の侵入をいち早くキャッチする、情報伝達の中心的役割を演ずる樹状細胞の表面には図 1 に示すように、toll-like receptor (TLR)¹⁻³ と呼ばれる細菌の鞭毛や、菌体表面の LPS (lipopolysaccharide: エンドトキシン) あるいはセフェム系やペニシリン系の抗生物質が標的とする細菌細胞膜を構成するペプチドグリカンの存在などを素早く認識するレセプター群が発現されていることが明らかとなってきた。また、お茶やワインなどに含まれる様々なアルキルアミン群やその類似物質に反応する、従来の「 $\alpha\beta$ 型 T 細胞レセプター」とは異なる「 $\gamma\delta$ 型 T 細胞レセプター」を発現した T 細胞群が体表面に存在することが判明してきた⁴。上述したように、一般に「 $\alpha\beta$ 型 T 細胞レセプター」は微細構造を識別するため異物特異性が強く様々な異物を交差認識することがないのに対し、「 $\gamma\delta$ 型 T 細胞レセプター」は様々な類似抗原を交差認識し応答する特性を有する。

以上より、こうした体表面に存在する防御システムの特徴として、従来のような厳密な特異性は有していないが、個々の侵入異物に対し速やかに応答するレセプターを予め発現していることがあげられる。従来の厳密な特異性を保持した免疫システムを「獲得免疫 (acquired immunity)」あるいは「適応免疫 (adaptive immunity)」と呼ぶのに対し、体表面を中心に存在する樹状細胞や $\gamma\delta$ T 細胞群を「基本免疫あるいは先天免疫 (innate immunity)」と呼ぶ。

Correspondence to Hidemi Takahashi, MD, PhD, Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan
Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

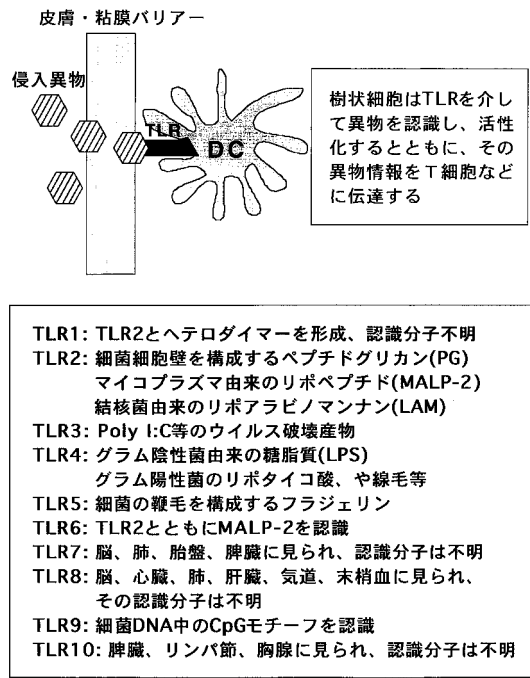


図1 樹状細胞上のTLRと認識分子

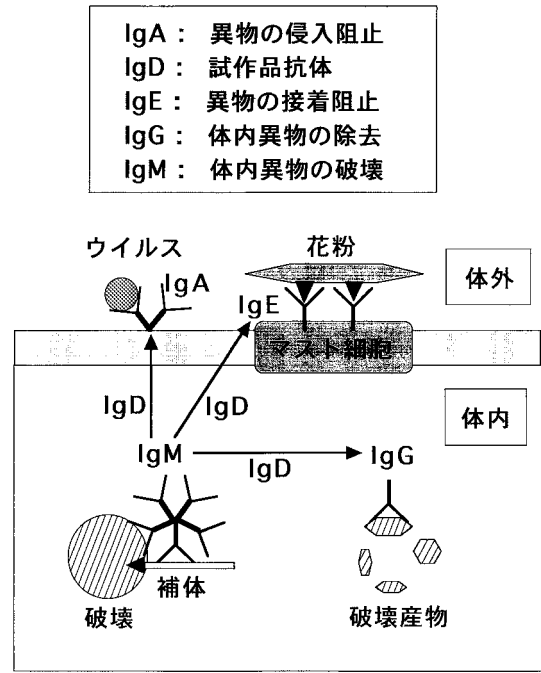


図2 血清抗体の種類とその特性

本稿では、異物の侵入に伴い我々の体内に構築された「獲得免疫」と、主として異物の侵入門戸である体表面に局在する「基本免疫」について概説を加えるとともに、これら双方が織りなす免疫系を新たな視点から捉え、その実体と真の役割について考えてみたい。

1. 獲得免疫系

獲得免疫系は体液性免疫と細胞性免疫とに大別される。前者の主役である「抗体」は、Bリンパ球より分化した抗体産生細胞によって産生される。この抗体は、体内の侵入異物を中和・破壊するIgMとIgG、異物の粘膜からの侵入を阻止するIgA、マスト細胞からのヒスタミン放出などを介し分泌液の亢進やくしゃみなどを誘発し異物の粘膜への接着を阻止するIgE、そして初期抗体としてのIgMからより効率のよいIgGあるいはIgAなどを産生する過程で一時的に認められる、試作品抗体とも言うべきIgDの5種類に分類される(図2)。

一方、細胞内における異物情報は、細胞表面に発現した情報提供分子であるMHC分子とともに提示され、これを胸腺(Thymus)でMHCからの抗原情報収集法の教育を受けたTリンパ球がそのαβ型レセプターを介して認識する⁵。図3に示すように、こうしたT細胞はその表面にCD8あるいはCD4というMHC分子への結合能を有する分子を表出している。一般にMHC分子は、細胞内で産生されたウイルスや腫瘍遺伝子由来の異物蛋白情報を提示するクラスI MHC分子と、細胞が取り込んだ血液中に浮遊したウイルスなどの破壊産物情報を提示するクラスII MHC分子に大別される。CD8分子は、クラスI MHC分子へ

のCD8陽性T細胞は細胞内に異常な遺伝情報が存在することをキャッチし、その情報を出している細胞の遺伝子をバラバラにするアポトーシスを介して消去する能力を有するため、別名キラーT細胞と呼ばれている。これに対し、CD4分子はクラスII MHC分子への結合する手であるため、細胞外に浮遊した異物情報をキャッチし、それらを除去するための抗体産生を促進する能力を有するため、抗体産生補助細胞、別名ヘルパーT細胞と呼ばれている。このヘルパーT細胞は、インターロイキン(IL)4, 5, 6, 10, 13等を放出し抗体産生を補助するヘルパーT細胞2型(Th2)と、IL-2やIFN-γの放出を介しキラーT細胞の誘導・維持を補助するヘルパーT細胞1型(Th1)とに分類される。

最近こうした、体内に存在する異物蛋白情報を提示するMHC分子の他に、細胞内に潜伏する結核菌やらい菌などの脂質抗原を提示する分子群の存在が明らかとなった。これらの新たな脂質抗原提示分子群をCD1とよぶが、その構造はクラスI MHC分子に酷似していた⁶。このCD1分子により提示された細菌由来の脂質抗原を認識するT細胞には、CD8を発現したものもしていないものも認められたが、従来のαβ型のT細胞レセプターと同様の様々なT細胞レセプターを使用していた⁷。従って、このCD1分子拘束性のT細胞群もまた獲得免疫の軍団に属するものと推測される。以上の状況をまとめたのが図4である。

2. 基本免疫系

従来免疫系と言えば、主として上述したような「獲得免疫」のことを指し、以下に述べる「基本免疫(先天免疫)」の存在はある程度知られてはいたものの、

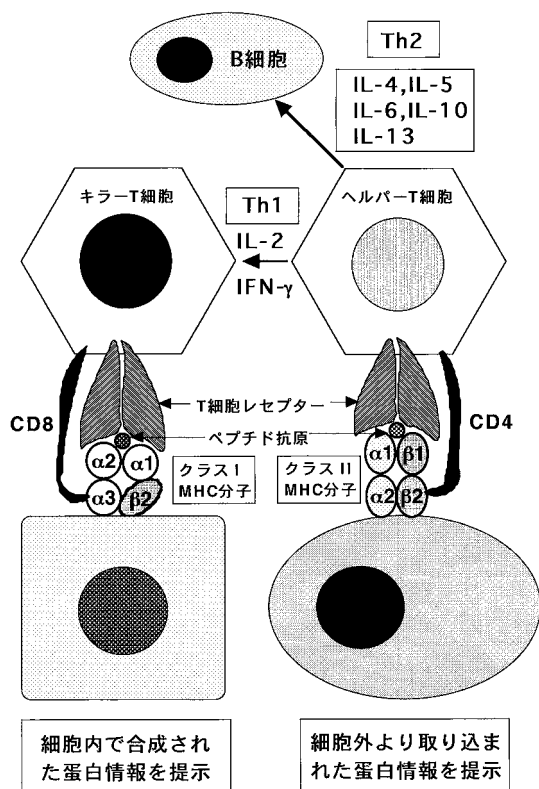


図3 T細胞による抗原認識のメカニズム

その実体に関してはほとんど解明されていなかった。繰り返しになるが、病原微生物の再度の侵入に備えるため体内に構築された、侵入微生物を識別するための厳密な特異性を有した免疫システムが「獲得免疫」であり、異物の侵入に備え侵入門戸である体表面に先天的に構築された免疫系が「基本免疫」である。我々の身体を蜜柑に例えるならば、「基本免疫」は主に蜜柑の皮の部分に構築されており、中の果実を様々な外界からの攻撃から守る作用を有しているのに対し、果実の部分に存在する「獲得免疫」は侵入異物などによって腐敗しないように内部の恒常性を維持する機能を有しているものと考えられる。

この「獲得免疫」主体は上述したように、移植の際に個々の個体を反映し、その差違が拒絶の原因となる移植抗原、すなわちヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen: HLA) 自体であるクラス I MHC およびクラス II MHC 分子によって制御されている。従って、例え同じ抗原分子であっても、それを提示する MHC 分子が異なるため、各個人内に形成されたキラー T 細胞やヘルパー T 細胞の種類は異なる。これに対し、「基本免疫」を構成する要素は、HLA 抗原分子の拘束を全く受けなため、同一の抗原に対して反応するレセプターの種類は全く別個の個体であっても通常同一であると考えられる。また、こうしたレセプターは厳密な特異性を有していないため、類似の抗原物質に対しても応答することが予想される。

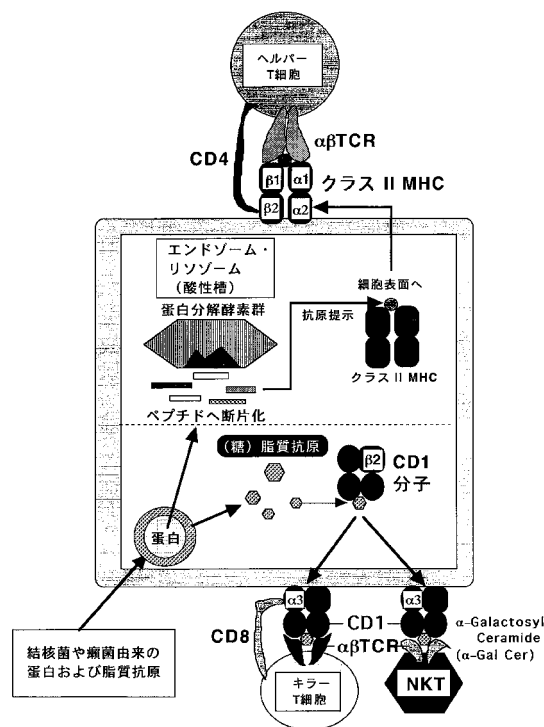


図4 エンドソーム・リソソームを介した抗原提示

以上のような、単一レセプターによる認識抗原の多様性を有し、抗原認識に際し遺伝子の再構成を伴わず、個体内での MHC 拘束性を持たない、ことを前提に「基本免疫」の構成要素を考えた場合、① TLR を発現した樹状細胞群、② $\gamma\delta$ T 細胞レセプター群および③ NK 細胞などがその対象となるものと想定される。NK (natural killer) 細胞は独自のレセプターにより、ウイルス感染などに伴いクラス I MHC 分子の発現が低下し抗原提示能を失った細胞群を認識し排除する細胞であるが、一応「基本免疫」を構成する要素の特性を備えている。最近、この NK 細胞と同一のレセプターを有し、且つ従来の $\alpha\beta$ 型 T 細胞レセプターを有するものの、常に同じ T 細胞レセプターを発現し、ヒトに共通に存在する抗原提示分子である CD 1 d 分子の拘束を受け、比較的多様な糖脂質を認識抗原とする細胞、すなわち NKT (natural killer T) 細胞⁸⁾ の実体が明らかにされたが、恐らくこの NKT 細胞も 1 つの「基本免疫」の要素と考えることもできよう。

以上、樹状細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、NK 細胞、NKT 細胞といった細胞群が、我々の体表面を中心に配置され、異物の侵入を迎え撃つものと予想される。興味深いことは、こうした「基本免疫」構成要素が認識する抗原群である。従来の「獲得免疫」群が認識する抗原の主体が、遺伝子の産物である蛋白ペプチドであるのに対し、「基本免疫」は単なる蛋白ペプチドではなく、LPS などの糖脂質や poly I:C などの核酸⁹⁾、あるいはペプチドグリカンなどの糖蛋白に反応する TLR をはじめ、

表1 基本免疫と獲得免疫との相異

	基本免疫	獲得免疫
主たる存在部位 担当細胞と異物 認識レセプター	体表面（皮膚・粘膜） 樹状細胞（TLR） $\gamma\delta$ T細胞（TCR） NKT細胞（ $\alpha\beta$ TCR） NK細胞（NKR）	体内（血液・組織） B細胞（Ig） $\alpha\beta$ T細胞（TCR）
レセプター特性 遺伝子再構成 認識抗原	固定型 （-） 分子パターン （糖）脂質，アルカロイド 糖蛋白，遺伝子断片（？）	変動型 （+） 分子構造 蛋白ペプチド， 糖脂質，糖蛋白
特異性 応答性	抗原非特異的 即時応答性	抗原特異的 遅発応答性

アルキルアミンなどのアルカロイドやリン脂質に反応する $\gamma\delta$ 型T細胞，そしてクラスI MHC分子の欠損に反応するNK細胞¹⁰，あるいは海綿から抽出した α Galactosyl-Ceramideや細胞膜に含まれるPhosphatidyl-Inositol (PI)を認識し活性化するNKT細胞¹¹など，糖蛋白，糖脂質群やアルカロイドといった食物に含まれる成分を識別し活性化する．以上に述べた「獲得免疫」構成要素と「基本免疫」構成要素との差異をまとめたのが，表1である．

3. 基本免疫系と獲得免疫系との相互作用

それでは，「基本免疫」系と「獲得免疫」系とは，どのような形で相互に制御されているのであろうか？この問に対する解答はまだほとんど明らかになっていないが，次のような事実が報告されている．まず， $\gamma\delta$ T細胞を欠損したマウスでは，粘膜防御に関わるIgA抗体産生が低下しているということがあげられる¹²．また，この $\gamma\delta$ T細胞がIFN- γ を放出するとTh1型のヘルパーT細胞が活性化され¹³，IL-4を放出するとTh2型のヘルパーT細胞が活性化されることも示されている¹⁴．従って $\gamma\delta$ T細胞は体内の「獲得免疫」システムを調節するとともに 粘膜からの異物侵入をIgA抗体産生調節を介して制御しているものと推測される．その様相をまとめたのが図5である．

また最近，樹状細胞群がある時にはIL-12を放出しTh1型の細胞性免疫を，またある時にはIL-10の放出を介しTh2型の体液性免疫を活性化させるとの報告がなされた¹⁵．更には，NKT細胞も投与する糖脂質抗原の種類により， $\gamma\delta$ T細胞と同様にIFN- γ の放出によりTh1型のヘルパーT細胞を，IL-4の放出によりTh2型のヘルパーT細胞を活性化することが示された¹⁶．以上より，「基本免疫」系の因子が「獲得免疫」系の調節・制御を担っている様相が浮き彫りとなってきた．調べた限りでは，産生された抗体や $\alpha\beta$ 型のT細胞群が「基本免疫」系を逆制御しているような実験結果は得られていないが，「獲得免疫」系の暴走が「基本免疫」系

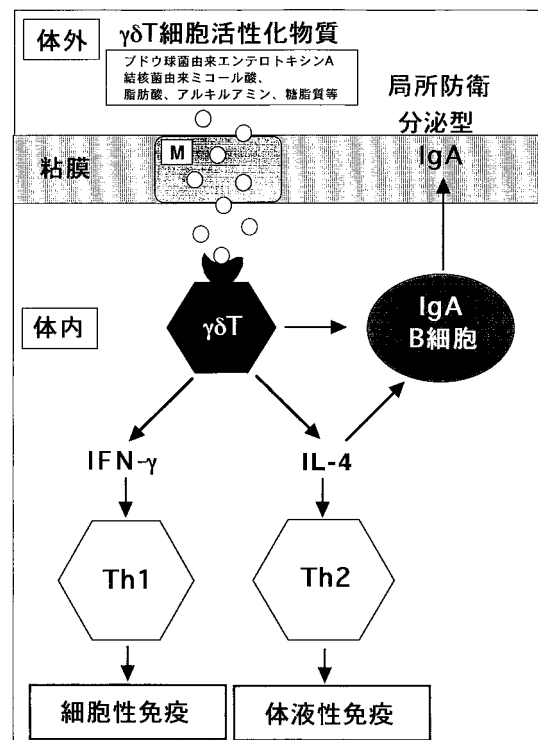


図5 $\gamma\delta$ T細胞による体内制御

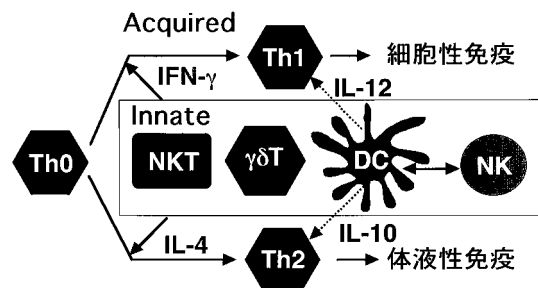


図6 基本免疫系と獲得免疫系との関連

のダメージに繋がる可能性は十分ありうるものと推察される。また、同じ「基本免疫」系に属する細胞群が相互に牽制しあっている可能性もあり、最近NK細胞と樹状細胞とが相互に制御を受けていることを示す論文が発表された¹⁷。以上の状況をまとめたのが図6である。

おわりに

以上、20世紀末より注目をあつめ、現在も急速に研究が進展している「基本免疫」の実体と、これまでの免疫学の根幹をなす「獲得免疫」との差違について概説するとともに、これらの相互の関係について筆者独自の見解をもとにまとめてみた。異物の侵入門戸に存在する「基本免疫」こそが従来の「獲得免疫」を制御する主体であり、見落とされていた「基本免疫」の実体をより明確にすることが、今後の免疫系による生体防御機構を理解する上で非常に大切であるものと考えられる。こうした「基本免疫」を活性化する物質群の検索は21世紀の医療を展開する上でより重要な意味をもって来るであろう。我々は既に、蛋白を除去した結核菌由来の丸山ワクチン前駆物質が、 $\gamma\delta$ T細胞を活性化する現象を観察している¹⁸が、古来よりこうした細菌や真菌などの植物をはじめ鉱物などより、煎じるという手段によって蛋白質を除去した後、熱水抽出したミネラル、糖質、脂質、アルカロイド群などを経口投与し、「基本免疫」の中心的な場である小腸に送り込み、生体調節能を賦活することを実施していた東洋の医学にも、眼を向ける時期が到来しているのかも知れない。また、日常の飲食物から摂取する様々な栄養素もまた、こうした「基本免疫」維持にとって非常に重要なものであると考えられる。本総説が、読者諸兄にとって新たな生体防御システムあるいはワクチン開発¹⁹への理解となり、全人的な医療を進める上での支柱となることを強く祈る次第である。

文 献

1. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr: A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394-397.
2. Schwandner R, Diarski R, Wesche H, Rothe M, Kirschning CJ: Peptide-glycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2. *J Biol Chem* 1999; 274: 17406-17409.
3. Aliprantis AO, Yang RB, Mark MR, Suggett S, Devaux B, Radolf JD, Klimpel GR, Godowski P, Zychlinsky A: Cell activation and apoptosis by bacterial lipoproteins through toll-like receptor-2. *Science* 1999; 285: 736-739.
4. Bukowski JF, Morita CT, Brenner MB: Human $\gamma\delta$ T cells recognize alkylamines derived from microbes, eligible plants, and tea: implications for innate

- immunity. *Immunity* 1999; 11: 57-65.
5. Takahashi H: Antigen processing and presentation. *Microbiol. Immunol* 1993; 37: 1-9.
6. Zeng Z, Castano AR, Segelke BW, Stura EA, Peterson PA, Wilson IA: Crystal structure of mouse CD 1: an MHC-like fold with a large hydrophobic binding groove. *Science* 1997; 277: 339-342.
7. Porcelli SA, Modlin RL: The CD 1 system: Ag-presenting molecules for T cell recognition of lipids and glycolipids. *Annu Rev Immunol* 1999; 17: 297-329.
8. Taniguchi M, Koseki H, Tokuhisa T, Masuda K, Sato H, Kondo E, Kawano T, Cui J, Perkes A, Koyasu S, Makino Y: Essential requirement of an invariant V alpha 14 T cell antigen receptor expression in the development of natural killer T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 11025-11028.
9. Alexopoulou L, Holt A. C, Medzhitov R, Flavell, R. A: Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- κ B by toll-like receptor 3. *Nature* 2001; 413: 732-738.
10. Natarajan K, Dimasi N, Wang J, Mariuzza RA, Margulies DH: Structure and function of natural killer cell receptors: multiple molecular solutions to self, nonself discrimination. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 853-885.
11. Gumperz j E, Roy C, Makowska A, Lum D, Sugita M, Podrebarac T, Koezuka Y, Porcelli SA, Cardell S, Brenner MB, Behar SM: Murine CD 1 d-restricted T cell recognition of cellular lipids. *Immunity* 2000; 12: 211-221.
12. Fijihashi K, McGhee JR, Kweon M-N, Cooper MD, Tonegawa S, Takahashi I, Hiroi T, Mestecky J, Kiyono H: $\gamma\delta$ T cell-deficient mice have impaired mucosal immunoglobulin A responses. *J Exp Med* 1996; 183: 1929-1935.
13. Constant P, Davodeau F, Peyrat M-A, Poquet Y, Puzo G, Bonneville M and Fournie J-J: Stimulation of human $\gamma\delta$ T cells by nonpeptidic Mycobacterial ligands. *Science* 1994; 264, 267-270.
14. Tanaka Y, Morita CT, Tanaka Y, Nieves E, Brenner MB, Bloom BR: Natural and synthetic non-peptide antigens recognized by human $\gamma\delta$ T cells. *Nature* 1995; 375, 155-158.
15. Rissoan MC, Soumelis V, Kadowaki N, Grouard G, Briere F, de Waal Malefyt R and Liu YJ: Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science* 1999; 283: 1183-1186.
16. Miyamoto K, Miyake S, Yamamura T: A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing Th 2 bias of natural killer cells. *Nature* 2001; 413: 531-534.
17. Piccioli D, Sbrana S, Melandri E, Valiante N. M: Contact-dependent stimulation and inhibition of dendritic cells by natural killer cells. *J Exp Med* 2002; 195: 335-341.
18. Kawashima Y, Takahashi H: Unpublished observation.
19. Takahashi H: Antigen presentation in vaccine development. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2002 vol. 25 (in press)

(受付: 2002年7月18日)

(受理: 2002年7月25日)