

総説

～知っておきたい子牛の免疫防御～ 免疫防御チームのメンバー紹介とプレーシステム

林 智人

東京理科大学生命科学研究所
(〒278-0022 千葉県野田市山崎2669)

【はじめに】

免疫系（免疫防御チーム）は、免疫を担当する多種の細胞やサイトカインなどの生理活性物質（メンバー）が様々な手段（プレー）を駆使して外界の病原微生物からの感染を阻止しようとする複雑な生体防御システムである。自然界に存在する病原微生物が体内に侵入することを防御する機能と、再度同じ微生物感染に対して即座に対応できる様に準備するのが免疫系の役割である。ここでいう即座に対応する準備とは、一度体内に侵入を許した微生物を記憶しておき（免疫記憶）、次回の襲来に対して素早く反応する機能、いわゆるワクチン効果をさす。したがって病原微生物に対する免疫防御システムは、日常の健康維持と恒久生存のために必須の生体機能である。

免疫学とは、この免疫防御のシステムを解明するための基礎から臨床までを網羅した学問体系である。この免疫学の主要な研究テーマを整理すると大きく4つに分けることができる（表1）。

表1. 免疫学における主要な研究テーマ

- 1、免疫系はどのようにして働き出すのか？
- 2、免疫系はどのようにして反応するのか？
- 3、免疫系に異常が生じた場合、どのようなことが起こるか？
- 4、免疫系をどのように制御すれば健康維持につながるのか？

健康でかつ高い経済価値をもつ家畜生産を目指す我々獣医畜産関係者は、“家畜を対象”としてこれらの研究テーマに積極的に応えていく使命をもつ。ことに臨床獣医師は、3)、4)のテーマを常に考えて生産現場と対峙するべきであり、そのためにも1)、2)の基礎知識が必要となる。

出生前の胎児の母体内あるいは分娩後の外界環境にさらされた子牛は、時期ごとに独特の免疫系成熟の過程を経る。免疫系の成熟度がその後の家畜の成長と健康維持につながることも次第に判ってきた。本稿は平成19年11月に行われる第2回日本家畜臨床感染症研究会主催のシンポジウム『知ってるつもり!子牛の免疫』の教育講演で著者が行う基礎編「免疫防御チームのメンバー紹介とプレーシステム」の内容をフォローするレジメのつもりで書いた。特に子牛に焦点を絞った講演内容あるいは本解説の記述にはしていないが、難しいと敬遠されがちな『免疫』を理解する上でのきっかけにして頂きたい。

【免疫防御チームのメンバー】

免疫を担うすべての細胞は、元をたどるとたった一種類の細胞から分かれている（分化）（図1）。免疫細胞だけではなく、赤血球や血小板などの血液中を流れているすべての細胞が同じ細胞から作られている。胎児期には肝臓にあり、生後は骨髄にあるその細胞は「造血幹細胞」と呼ばれる。全身の骨の芯の部分（骨髄）は

空洞になっていて多くの細胞で満たされているが、造血幹細胞はその細胞中のおよそ10万個に1個の割合で存在し、普段は何もせず休止しているが、数週間に一度分裂し自分と同じ細胞を作り出し維持していると考えられている（自己複製）。この幹細胞にある種の生理活性物質（免疫細胞から分泌される生理活性物質は、特に「サイトカイン」と呼ばれる）などによる適当な条件の刺激が加えられると白血球、リンパ球あるいは赤血球、血小板への分化増殖が開始される(図2)。分化後のT細胞、B細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞、マクロファージ、好中球、好酸球、好塩基球（肥満細胞）が、以下で説明する免疫系を担ういわゆる免疫担当細胞となる。

図1. 骨髄造血幹細胞から分化して生まれる細胞

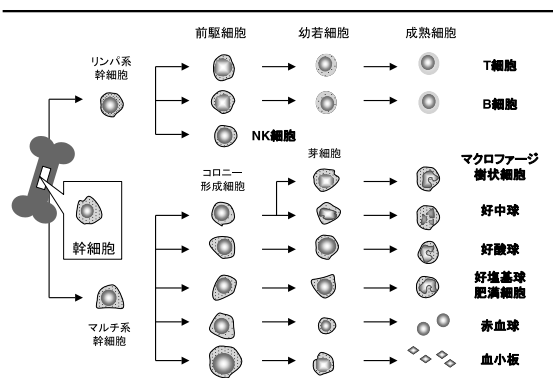
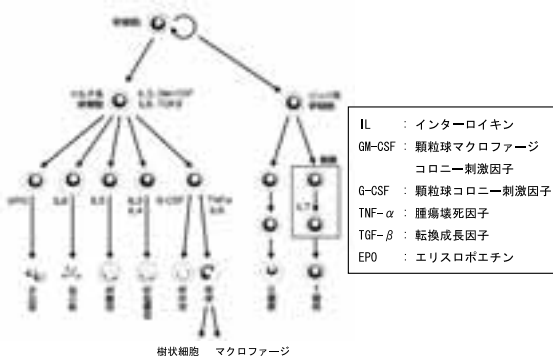


図2. 骨髄造血幹細胞の分化の過程で働くサイトカイン



【免疫防御ブレーシシステム（「自然免疫」と「獲得免疫」）】

免疫系が存在する意義は、自分すなわち「自己」と、自分ではないもの「非自己」を区別す

る生体反応と考えると理解がしやすい。実際「自己」と「非自己」を区別するシステムがなければ、個人としての独立した生体の存在は否定されてしまうことになり、病原菌感染の場合では宿主身体が菌の培養培地となってしまうことになる。

1. 自然免疫は感染防御の最前部隊

免疫防御システムが働き出すきっかけは様々であるが、具体例として病原体に対する感染防御反応を取りあげ、感染後の時間経過とともに変化する免疫応答をシュミレーションしてみたいと思う(図3)。病原微生物の感染の経過を横軸にとり、縦軸に免疫応答の強さを示す。免疫系の機能がフル発動されるまでには大きく2つのステップ「自然免疫」と「獲得免疫」を迎えることになる(表2)。

図3. 病原体に対する防御反応

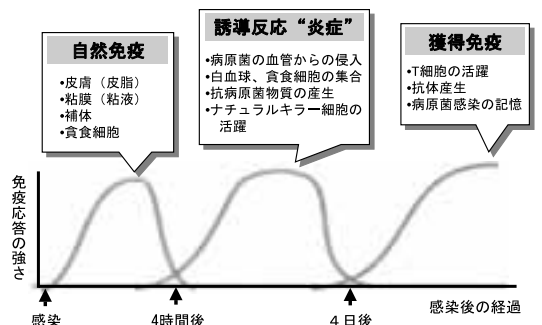


表2. 自然免疫と獲得免疫の比較

	自然免疫 (innate immunity)	獲得免疫 (adaptive immunity)
担当細胞	マクロファージ、樹状細胞 (抗原提示細胞)	T、B細胞 (リンパ球)
受容体	再構成しない (TLR)	再構成を行う (TCR、免疫グロブリン)
認識機構	一群の微生物に共通の構造	微細な分子構造 (主にペプチド)
応答の成立	迅速 (感染後数時間～3日)	遅い (感染後4日以降)
免疫記憶	なし	あり

まず感染直後は自然免疫系が発動することになる。この過程での感染防御は、外界との生体との接点となる皮膚や粘膜（消化器系、呼吸器系、乳器、泌尿器の粘液を介した接点）での物

理的なバリアーが最前線として働く。呼吸器系の臓器では絶えず細かく蠕動運動する無数の繊毛が空気中から飛び込んでくる様々な微生物も含まれる異物を押し返している。こうした物理的なバリアーの他に、身体には多くの化学的バリアーも備わっている。多くの粘膜には「リゾチーム」や「ラクトフェリン」等の細菌の細胞膜を消化する殺菌物質が含まれ、また胃で分泌される強力な酸性消化液には不要な細菌を殺傷する効果がある。なお、特に牛では、栄養成分の分解に必須であるプロトゾア（原生動物）が常在微生物叢というかたちでと共存しているが、これは消化器粘膜の外（体外）であることから体内侵入で起こる免疫のターゲットにはならない。自然免疫系の物理的、科学的バリアーを突破して病原微生物が体内に侵入すると、まずいくつかの殺菌物質やウイルスの増殖を押さえるサイトカインの合成や補体の活性化が起こり、続いて白血球、特に好中球やマクロファージなどの微生物を貪食する機能を持つ免疫細胞が感染巣に集まり微生物を攻撃する。貪食とは、細菌、ウイルスあるいはそれらが感染した細胞を認識してそれを細胞のなかに取り込んで消化、消滅させる機能である。この自然免疫応答の後期には、「炎症」と呼ばれる連続した過程が含まれるが、これはこれら免疫担当細胞が感染巣に集積して細菌を貪食、あるいは免疫細胞からサイトカインが産生されている過程である。特にマクロファージは、サイトカインの一種であるインターロイキンやTNF- α を大量に分泌することにより体温上昇させ、かつ好中球を増加させる役割を持つ。体温上昇は、白血球の活性化を起こさせ、逆に病原微生物が弱まる環境を作り出している。好中球は細菌などをある程度貪食すると自己破壊をして死に至る。化膿性の炎症の治りかけに出る「膿」は、感染病巣で貪食細胞が集まって防御反応をした（戦いを終えた）細胞の死骸である。この炎症を含め

た自然免疫の過程は、およそ2~3日以内で起こる。

日常の中で終始繰返されている微生物の侵入は、健康体であればこの自然免疫系の働きにより大概感染防除が成功しているのであるが、この系を持ってして感染微生物が排除出来ない時には自然免疫系はギブアップし、獲得免疫系にバトンタッチすることになる。獲得免疫応答は、感染から数日を経てから発動するとされる。

2. 獲得免疫は高度特殊部隊

この獲得免疫系での主役は、免疫の特殊性を象徴する「特異性」を発揮するT細胞とB細胞と呼ばれるリンパ球が担うことになる。個々のリンパ球には有害な微生物を見分けることの出来る異なった特異性を示すアンテナ（レセプター）分子を細胞表面に持ち、そのレセプターを駆使して「非自己」の性質を見分ける。特異的に反応したリンパ球は、高い免疫応答効果を得るためにその細胞を分裂、増殖（クローン増殖）させ、最適な生体防御のシステムを選択して病原微生物を完全に体内から排除するか、あるいは無毒化を行う。自然免疫で主に活躍するマクロファージなどとは異なり、T細胞もB細胞もその高度なレセプターを持つが（表2）、獲得免疫系で免疫応答の「指示」あるいは「制御」を中心となって行うのがT細胞である。以下にT細胞が働きを説明する。

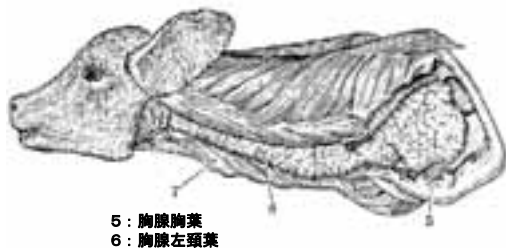
3. T細胞を育てる「胸腺」と「初乳」について

人では骨髄で生まれるリンパ球の7割をT細胞が占める。骨髄から移入されたT細胞は後に胸腺で選別されその数を1~5%程度まで減らし新しいT細胞となり全身を巡る。骨髄から移入してくるこの段階のT細胞は、自己の成分にも反応してしまう自己反応性T細胞が多量に含まれる。この臓器を通過する過程でそれらの細胞を除去し、外来異物だけを認識するT細胞を

選択して残す。あやまって胸腺で自己反応性T細胞を除去できず放出してしまうと、何らかの刺激でその細胞が活性化してしまい、自己を攻撃する「自己免疫疾患」が引き起こすきっかけとなる。

胸腺は子供のころに大きく、以後縮小し老年期にはほとんど脂肪に置き換わり本来の胸腺としての機能が消滅してしまう。牛の胸腺は、胸部から頸部の下位にあり（図4）、生後1週間で100～200g、生後7、8週で最高値約1kgに達し、その後暫時やはり縮小に向かう。したがってT細胞が中心となる獲得免疫系の機能発現の成否は、胸腺が成熟する小児期に決定される。そのことから考えても小児期に十分に胸腺を成熟させ機能を発揮させることが、その後の牛の育成、肥育の成功のカギとなると言っても過言ではない。また、この臓器重量からも判るが、生後間もなくはまだ胸腺が十分に機能しておらず、成熟したT細胞が少ない。そのためT細胞の指示を必要とするB細胞からの抗体産生機能が発揮出来ないため（後述するヘルパーT細胞機能）、生後直後は病原微生物に対する抗体を自らの力で産生することが出来ない。この時期に、様々な病原微生物の感染を防除する抗体を豊富に含んだ母体由来の「初乳」を十分に与える必要があるのはその為である。反対に胸腺が縮小した老年期ではT細胞を成熟させる役割をすでに終えていることから、この臓器を摘出してもさして大きな問題とはならない。

図4. 牛（子牛）の胸腺



4. エフェクターT細胞の働き

抗原提示細胞が、外来微生物を取り込んで消化した断片を細胞表面にあるMHC分子と呼ばれる分子に載せてT細胞に提示すると、T細胞は表面にあるT細胞レセプターと呼ばれる分子の“手”で受け取り、その際に受け取った情報により分化の方向を決めるサイトカインを分泌し、以下の様な機能性を得たT細胞（エフェクターT細胞）へと分化する（図5、6）。

図5. T細胞の働き

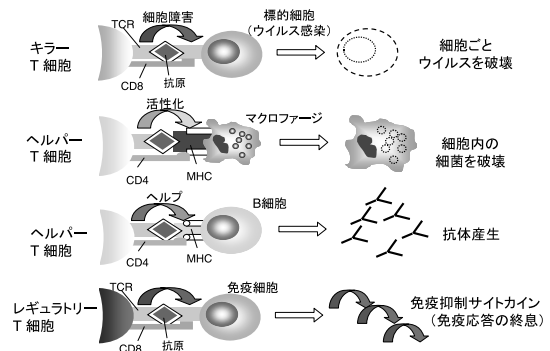
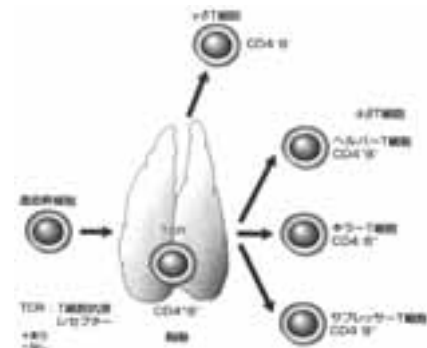


図6. CD4とCD8の発現



キラーT細胞：ヘルパーT細胞の指令で活動を開始し、分化、増殖する。主にウイルスに感染した細胞を細胞ごと破壊する役割を持つ。この細胞では、細胞表面にCD8と呼ばれる分子が存在しているのが特徴である。

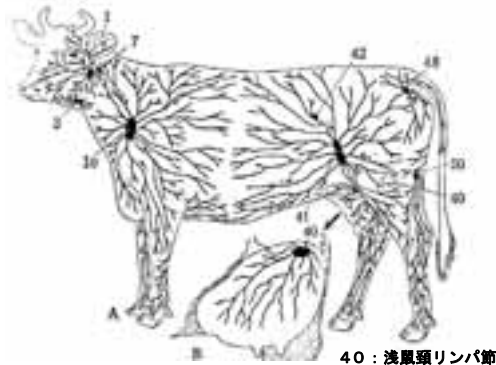
ヘルパーT細胞：マクロファージやキラーT細胞を活性化させたり（これは細胞が主体となることから細胞性免疫への分化、あるいは便宜上T helper 1 (Th1) 分化とも呼ばれる）、感作した微生物と特異的に反応する免疫グロブリンすなわち「抗体」をB細胞から産生させる（こ

これは抗体が主体となることから液性免疫への分化、あるいは便宜上T helper 2 (Th2) 分化とも呼ばれる)。この細胞では、細胞表面にCD4と呼ばれる分子が存在しているのが特徴である。

レギュラトリー（サプレッサー）T細胞：免疫抑制作用を持つサイトカインを分泌し、一連の免疫反応を終息に導く。この細胞も、キラーT細胞と同様に細胞表面にCD8と呼ばれる分子が存在しているのが特徴である。

一般的にはこれらT細胞、B細胞の活性化は、獲得免疫を成熟させる場となる感染病巣の近くにあるリンパ節で起こる。牛においてもこのリンパ節は全身に分布しており当然感染巣の近くの所属リンパ節において免疫反応が進む（図7）。例えば細菌性乳房炎の際の乳腺免疫応答は、近くの乳腺所属のリンパ節すなわち浅鼠径リンパ節が反応の場となり、腫脹や発熱が見られる。

図7. 牛のリンパ節

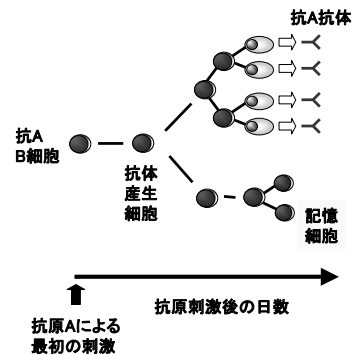


[B細胞が担う免疫記憶（ワクチネーション）]

体内に微生物が侵入すると、マクロファージなどと同様にB細胞も微生物を貪食する。その際B細胞は食した微生物の断片を細胞表面にあるMHC分子に載せて前述のT細胞に提示する。この提示によりT細胞はヘルパーT細胞に分化し、B細胞を活性化かつ増殖させ微生物に特異的な「抗体」を産生させる。体内に初めて侵入してきた微生物に反応する免疫応答、これを一

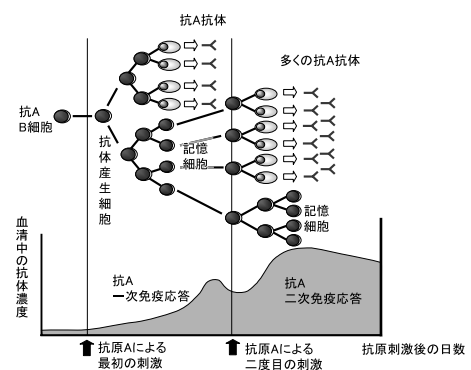
次免疫応答とよび（図8）。抗体分子は微生物が細胞に感染しようとする際の付着を阻止し、感染を防ぐ作用を主に持つ。

図8. 一次免疫応答



次免疫応答の働きで増殖した抗体産生をするB細胞は、ひとたび抗体を分泌するとその役割を一旦終えて死に至る。しかし一部のB細胞は、微生物との戦いには参加せず、リンパ節の中に身を置いて静観している。いわば対戦相手の情報と戦いをしたという記録だけを残す細胞になる（図9）。これらの細胞を免疫記憶細胞と呼び、次に同じ微生物が体内に侵入してきた時に極めて有利に働く。既に敵を知り尽くしている免疫記憶細胞は、前回より格段に早いスピードで増殖することが出来、効率的に大量の抗体を産生して微生物を排除する。これを二次免疫応答と呼ぶ（図9）。あらかじめ予想される感染微生物に対する一次免疫応答を人為的に誘導しておき、自然感染に対して直ちに二次免疫を誘導出来るようにしておくのが「ワクチネーション」である。

図9. 一次および二次免疫応答と免疫学的記憶



ワクチネーション

病原微生物を予防するのに使用されるワクチネーションは、免疫記憶を人為的に起こさせたものである。ワクチン抗原は、微生物の毒性を消すか、あるいは弱めたもので（表3）、これを第一次免疫応答の「おとりの病原微生物」として体内に注射し、免疫記憶を誘導する。記憶が出来ていることにより同じ病原微生物に対して速やかに攻撃出来ることになり、仮に感染しても症状の軽いうちに治癒させることが出来る。一般的に一度免疫細胞に記憶させた後、週単位あるいは月単位の間隔を空けふたたび注射をすることでより強力な記憶効果を期待することが出来る（ブースト）（図9）。最も効率よく免疫記憶細胞を体内に準備しておく方法を導き出したものがワクチネーションプログラムと呼ぶ。

表3. ワクチン抗原の種類

- 弱毒生ワクチン
弱毒化した生きたウイルス
- 不活化ワクチン
ウイルス構成成分を精製したもの
- 粘膜ワクチン
ウイルス・細菌の構成成分を精製したもの
- DNAワクチン
ワクチン抗原となる物質の遺伝子を体内に導入し、発現させる

一次免疫応答を誘導させるワクチン抗原「おとりの病原微生物」には現在いくつかの種類が

ある（表3）。DNAワクチンなど、抗原毒性が低くかつ免疫回数が少なくてすむ実用化が期待されている新しい技術もある。我々獣医畜産関係者もそれらの利点を理解し、近い将来の応用化に備えておく必要がある。

【おわりに】

大動物臨床の現場では、子牛の下痢、肺炎が特に問題となっている。これらの疾患も大なり小なり免疫系の異常が一因となっていると考えられ、その治療はマニュアル化された画一的な処置だけでは十分な対応とは言えない。個々の状況で異なる患畜を体外部の環境要因と体内部の生体要因と併せて考慮し治療に当たる必要がある。そのためにも冒頭で述べた“家畜を对症”とした免疫学の研究テーマの4つをそれぞれの臨床獣医師が意識しておく必要がある。今後はほとんどの家畜疾患の発症機序および治療、予防の理解にも免疫の知識が要求されてくる。知らないではすまされなくなって来た。次節での北里大学大塚浩通氏の応用編「免疫防御チーム完成までにチームプレーを邪魔する要因について」と併せ、本稿が病原性微生物の感染を免疫という側面から考えることのきっかけになり、健康かつ安全性の高い家畜を生産目指す飼養環境作りの一助になれば幸いである。

～ Useful information about the immune-defense systems in calves ～

Introduction of the players and play systems in the immune-defense team

Tomohito Hayashi

Research Institute for Biology Science, Tokyo University of Science

(2669, Yamazaki, Noda City, Chiba, 278-0022, Japan)