

Vol.3 No.3 2008

粘膜免疫の基礎

—全身性免疫と粘膜性免疫—

The mucosal immune system

第3巻3号

2008

林 智 人

Tomohito Hayashi

教育講演

粘膜免疫の基礎

－全身性免疫と粘膜性免疫－

林 智人

独立行政法人 農研機構 動物衛生研究所

(〒305-0856 茨城県つくば市観音台3丁目1-5)

【はじめに】

従来、「免疫」というと創傷部位からの微生物侵入による感染やワクチン注射などによる外来性の異物抗原に対し抗原特異的抗体が分泌されることによる異物排除の過程、いわゆる「全身性免疫」を通して説明されることが多かった。しかしここ10数年における免疫学の急速な進展により、あらゆる異物抗原に対する免疫応答を發揮させるメカニズムは単純ではなく、様々な細胞、組織あるいは分子が関与した複雑なシステムの上に成り立っていることが明らかにされて来た。

近年、特に免疫の研究で注目されていることは、外界との接点である呼吸器、消化器あるいは生殖器、泌尿器、泌乳器などのいわゆる粘膜系組織ではその組織に特化して発達した「粘膜性免疫」の存在が明らかにされたことである [1]。粘膜組織では、呼吸や食物中の栄養物の吸収の際など、常に異物を体内に取り込む可能性があるため、免疫系の特徴である自己と非自己の識別とその結果起こる免疫応答は、全身性免疫と一線を画したしくみを備えている。

本稿では、最近明らかにされた粘膜性免疫、特に腸管免疫について概説する。

【全身性免疫（一般的に説明されてきた免疫）】

全身性の免疫は、「自然免疫」と「獲得免疫」の二重防御で感染に抵抗することが知られている (図1) [2, 3]。一般的な創傷部位からの微生物侵入における免疫応答の時間的な流れは、

自然免疫のバリアーで防御し、それを突破して病原細菌が体内に侵入すると獲得免疫にバトンタッチする。自然免疫では第一線部隊としてのマクロファージや好中球の貪食を中心とした非特異的な免疫応答による防除が中心であり、獲得免疫では高度特殊部隊として働くT細胞やB細胞と呼ばれるリンパ球が抗原特異的な免疫応答を誘導する主役になる。これらのリンパ球は、あるゆる微生物の構成成分を見分けることの出来る細胞ごとに異なったレセプター分子を細胞表面に持っている。レセプターは抗原を見分けるアンテナの役割をしており、T細胞の場合はT細胞レセプター (TCR)、B細胞の場合は抗体と同じ免疫グロブリン (Ig) がその役割を担う。自然免疫で活躍するマクロファージや樹状細胞などが貪食した微生物の一部をリンパ球に抗原提示すると、これらのレセプターを通してリンパ球に抗原の情報が伝わり、免疫応答効果を強く發揮させるためリンパ球が分裂増殖する。最終的に微生物の種類や感染量に合わせた最適な免疫の状態、すなわち細胞を直接障害する機能を發揮する「細胞性免疫」あるいは抗体を中心として抗原を排除する機能を發揮する「液性免疫」を選択し、体内から微生物を排除する [4, 5]。これらの免疫応答は、一般に感染部位に最も近い所属リンパ節で起こり (図2)、生後始めて接触する微生物抗原に出会うと、その抗原に特異的な抗体を産生するB細胞 (形質細胞) になるが、一度特異抗体を産生したB細胞はやがてその役割を終えると死に至る。こ

これまでの一連の過程を一次免疫応答と呼ぶ(図3)。しかし一部のB細胞は微生物との戦いには参加せず、相手との対戦情報を記録しておく免疫記憶細胞となり長期間体内で存在することで再度同じ抗原の侵入に備える。

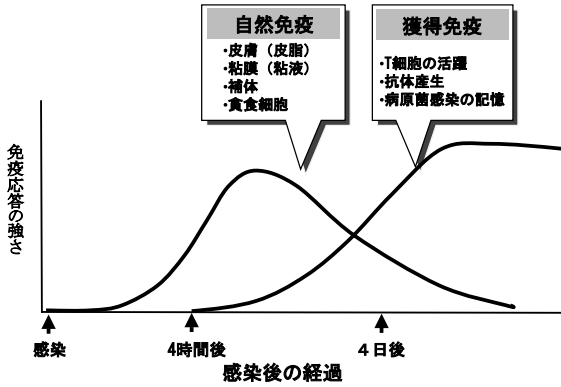


図1. 病原体に対する免疫応答の時間的流れ

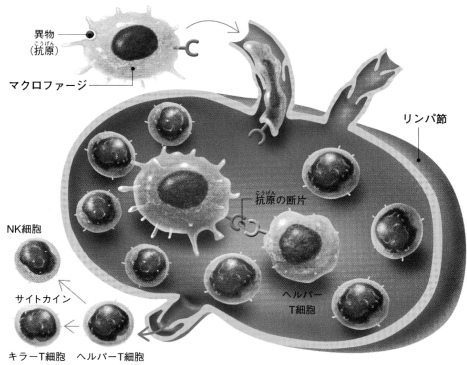


図2. 全身性所属リンパ節での免疫応答

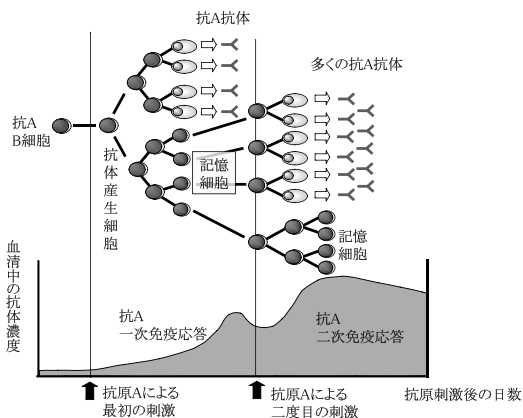


図3. 一次および二次免疫応答と免疫学的記憶

【B細胞が担う「全身性のワクチネーション」について】

既に体内に敵の情報を知り尽くしている免疫

記憶細胞が存在し、同じ微生物が再度体内に侵入をしてきた時には、初回感染より格段に早いスピードで記憶B細胞が分裂増殖し効率よく大量のIgG抗体を産生して微生物を排除することが出来る。これを二次免疫応答と呼ぶ(図3)。この全身性の免疫機能を人為的に利用して、感染が予想される微生物の成分(ワクチン抗原)に対する一次免疫応答をあらかじめ誘導させておき、いざその微生物の自然感染が起こった時に直ちに二次免疫応答が誘導出来るように血清中の抗体および免疫記憶細胞を準備しておくのが「ワクチネーション」の基本的な考え方である。しかしここで注意しなければならないことは、血清中の病原微生物に対する特異抗体価を高めておくことのみがワクチネーションと思われがちであるが、抗体の生体内での存続時間が免疫記憶細胞のそれに比べて遥かに短いことを考えると、むしろ免疫記憶細胞を充分量確保することがワクチネーションの実際において極めて重要であり、ワクチネーションを成功させるポイントとなる。

しかしながら粘膜での免疫反応に関しては、このような全身性のIgG抗体の産生機序とは基本的に異なっていることを区別して考えておくことが大切である。

【粘膜免疫とは】

創傷部位から侵入する病原微生物や注射によるワクチン抗原が、所属リンパ節、脾臓あるいは骨髄で免疫応答するのに対し、消化管や気道などの粘膜組織からの侵入ではその部位特有の免疫反応が見られることがここ数年で明らかになった。これを全身性免疫に対し「粘膜性免疫」と呼ぶ。粘膜は外界との接点となる場所であり、それぞれ固有に発達した免疫組織により外界からの病原微生物の侵入を防いでいる。腸管には付属リンパ節はパイエル板と呼ばれるリンパ組織が点在し、これらを総称して腸管付属リンパ

節（gut associated lymphoid tissue : GALT）と呼び（図4）、同様に気道粘膜には（bronchus associated lymphoid tissue : BALT）と呼ばれる付随リンパ節がある。

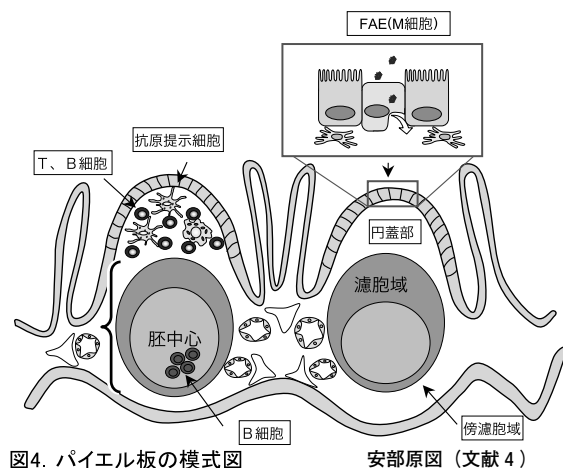


図4. パイエル板の模式図

安部原図 (文献4)

【腸管免疫のしくみ】

腸管粘膜上皮表面には、粘性あるいは流動性などに基づく物理的な防除機序の他、リゾチム、ラクトフェリンなどの化学的抗菌物質によるいわゆる抗原非特異的な防除機序が備わっており（粘膜性免疫における自然免疫）、さらに抗原特異的に腸管内に分泌されるIgA型抗体が感染防除に関与する（粘膜性免疫における獲得免疫）。血清中のIgA抗体はIgG抗体の量に比べはるかに少ない量であるが、体液中には大量に含まれている。このIgA抗体は直接の殺菌作用を持たず、微生物が持つ接着分子（これが抗原となっている）に特異的に結合することにより病原微生物の上皮細胞へ付着および定着を阻止する。またIgA抗体は病原微生物が産生する毒素や酵素に結合することにより、その効果を失わせる中和作用（無毒化）もっており、毒素が原因となる下痢などを防ぐ働きがある。

腸管においてこのIgA抗体の産生の免疫応答を担う部位は、先に記したGALTである。腸管内に取り込まれた抗原に対しては、パイエル板にあるドーム状のリンパ小節の複合体にお

いて抗原特異的なB細胞がそこで誘導（誘導組織）され、さらにそれがリンパ管、血管を経て腸管上皮に運ばれ、ヘルパーT細胞の助けを受けてIgA産生形質細胞に分化し、最終的に抗原特異的なIgA抗体を腸管内に分泌する（実効組織）。IgA抗体分泌の場となる粘膜の実効組織と誘導組織は、粘膜免疫循環帰巣経路（common mucosal immune system : CMIS）で結ばれており、この3者のユニットで全身性免疫と異なる形態の粘膜性免疫を構成する（図5）。

パイエル板は円柱上皮細胞（follicle-associated epithelium : FAE）と呼ばれる上皮細胞に覆われ、その中にM細胞と呼ばれる抗原の取り込みを専門とする絨毛を持たない細胞が存在する（図4）[4、6]。M細胞を介して取り込まれた微生物抗原は、FAEの直下で待ち構えているマクロファージや樹上細胞などの抗原提示細胞により貪食され、それを介した抗原情報がT細胞あるいはB細胞に伝えられ様々な免疫応答が誘導されることになる。パイエル板の下部にはさらにリンパ濾胞と呼ばれる領域があり、その場においてIgA抗体を産生するB細胞が分化増殖する。そのリンパ濾胞の周辺にはCD3陽性T細胞（特にCD4陽性細胞）が集まっており、細胞性免疫に関与するTh1細胞、あるいは液性免疫に関与するTh2細胞としての機能を獲得し、分化増殖する。この場におけるTh2細胞がB細胞に対し働きかけ、抗原特異的なIgA抗体の大量産生を促すことになる。また、Th1細胞もこの場で分化増殖し、パイエル板から腸管膜リンパ節を経て腸管から血液循環に入り、再度腸管に粘膜組織の濾胞に戻り（これをホーミングと呼ぶ）感染細胞を破壊させ、最終的に体内から細菌やウイルスの排除を行なう。

粘膜では、このような免疫機構を独自に持つことから、基本的には注射でのワクチン抗原の投与（全身性免疫）では、粘膜局所で働く抗原特異的なIgA抗体の産生を促すことは出来な

いことが明らかにされている。すなわち全身性免疫を基にして消化器微生物感染の防除を目的としたワクチンは期待出来ないことを意味している。その目的の為に粘膜免疫機序を介したワクチネーションが必要となる [7]。

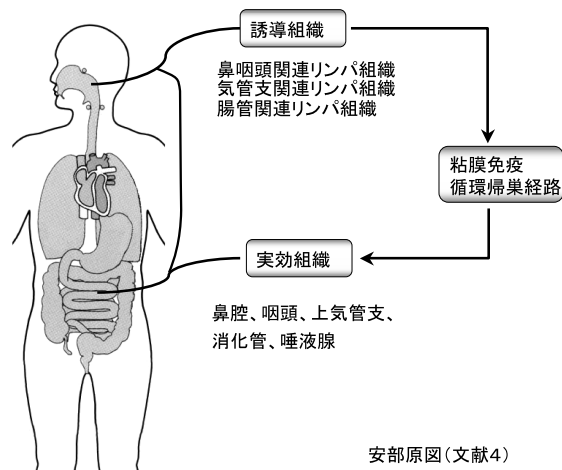


図5. 粘膜性免疫システム

【おわりに】

消化器からの感染防除を目的とした場合、注射型ワクチンでは抗原特異的な IgA 抗体の産生を促すことは出来ないが、その逆に粘膜粘膜を介することにより全身性免疫 (IgG 抗体) および粘膜性免疫 (IgA 抗体) の両方の免疫応答を誘導することが出来ることが明らかにされている。例えば、コレラ毒素Bサブユニットを発現させたコメ種子をマウスに食べさせると、コレラ毒素Bサブユニットに対する全身性免疫 (抗原特異的 IgG 抗体) の誘導のみならず粘膜性免疫 (抗原特異的 IgA 抗体) が誘導出来、さらに実際このマウスにコレラ感染をさせても効果的に感染抑制が出来ることも明らかにされ [8、9]、経口投与出来る次世代型のワクチンとして注目されている。

獣医畜産領域においても、経口投与が可能でかつ効率よくワクチン抗原特異的 IgA 抗体が産生出来る粘膜ワクチンの実用化がされることを期待したい。

【参考図書】

1. 清野 宏編集. 2007.. 粘膜免疫からの感染と免疫応答機構. 実験医学増刊 25 (20) : 1-3.
2. 林 智人. 2007. 免疫学における新知見と大動物臨床への橋渡し(1)免疫システムと基礎用語. 日本家畜臨床感染症研究会誌 2 (1) : 1-7.
3. 林 智人. 2007. 免疫防御チームのメンバー紹介とプレーシステム. 日本家畜臨床感染症研究会誌. 2 (3) : 1-6.
4. 安部 良. 2007. 粘膜免疫・腸管免疫に焦点と当てて. 日本家畜臨床感染症研究会誌. 3 (2) : 61-65.
5. 林 智人. 2008. 「免疫」システムを担う組織・細胞・分子とその機能的役割. 家畜診療 55 (5) : 291-300.
6. 大野博司. 2007. 粘膜免疫からの感染と免疫応答機構. 実験医学増刊 25 (20) : 118-126.
7. 野地智法, 清野 宏. 2007. 粘膜免疫学の基礎解明とそれを応用した粘膜ワクチンの開発. 日本家畜臨床感染症研究会誌3 (2) : 67-71.
8. Nochi, T., Yuki, Y., Matsumura, A., Mejima, M., Terahara, K., Kim, D. Y., Fukuyama, S., Iwatsuki-Horimoto, K., Kawaoka, Y., Kohda, T., Kozaki, S., Igarashi, O. and Kiyono, H. 2007. A novel M cell-specific carbohydrate-targeted mucosal vaccine effectively induces antigen-specific immune responses. J. Exp. Med. 204(12) : 2789-2796.
9. Nochi, T., Takagi, H., Yuki, Y., Yang, L., Masumura, T., Mejima, M., Nakanishi, U., Matsumura, A., Uozumi, A., Hiroi, T., Morita, S.,

Tanaka, K., Takaiwa, F. and Kiyono, H. 2007. Rice-based mucosal vaccine as a global strategy for cold

-chain- and needle-free vaccination. Proc. Natl. Acad. Sci. 104(26) : 10986-10991.

The mucosal immune system

Tomohito Hayashi

National Institute of Animal Health

(3-1-5 Kannondai, Tsukuba, Ibaraki, 305-0856 Japan)