

日本家畜臨床感染症研究会シンポジウム要旨

ウイルス感染に対する生体防御能

酪農学園大学獣医学部獣医ウイルス学ユニット

桐澤力雄

病原体が生体に侵入すると、生体はこれを排除しようとする。初めに、非特異的な自然免疫が対応し、ついで特異的な反応、獲得免疫で防御する。自然免疫は、上皮によるバリアー、生理学的防御、常在細菌叢、体液性抵抗因子、細胞性抵抗因子など多岐にわたる。体液性抵抗因子としては自然抗体、補体、リゾチーム、ラクトフェリン、インターフェロン、急性相タンパクなどがある。細胞性抵抗因子としては好中球やマクロファージなどの食細胞の他、リンパ球としてNK細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞などがある。自然免疫の構成成分を一部欠くマウスでは感染が早く進行することから、自然免疫は宿主防御に必須である。自然免疫応答が始まると感染局所には好中球、遅れてマクロファージが遊走し、病原体はマクロファージあるいは樹状細胞などに捕捉され、獲得免疫が始まる。獲得免疫は細胞性免疫と液性免疫に分けられる。獲得免疫の主役は、抗原提示細胞とT細胞、B細胞そしてNK細胞である。局所で病原体を取り込みペプチドまでに断片化された抗原が抗原提示細胞としてのマクロファージや樹状細胞の細胞表面に発現し、所属リンパ節に移動して抗原特異的ヘルパーT細胞に提示される。ヘルパーT細胞はTh1とTh2に分けられ、Th1は細胞性免疫を、Th2は液性免疫を誘導する。細胞性免疫はTh1から分泌されるインターフェロン γ によって活性化した細胞障害性T細胞やマクロファージが担い、細胞内で増殖する病原体の排除に働く。液性免疫ではB細胞から分泌され

る抗体が作用し、IgM、IgG、IgA、IgD、IgEの5クラスがある。

気道や消化管は多くの病原体の侵入門戸で、病原体の侵入に対する防御機構として気管関連リンパ組織、消化管関連リンパ組織が存在する。粘膜免疫で重要な働きをするのが分泌型IgAである。腸管のパイエル板の管腔側には上皮細胞と並んでM細胞が存在し、病原体の侵入門戸となる。M細胞は病原体をパイエル板内部に運び、抗原提示細胞がこれを受け取り、ヘルパーT細胞を活性化させる。そのT細胞はIgM⁺B細胞のIgAへのクラススイッチを促す。その後、IgA⁺B細胞は、腸間膜リンパ節、胸管を経由して血流に入り、実効部位である消化管、気道、涙腺、唾液腺、乳腺に到達しIgAを分泌する。すなわち、腸管で病原体の抗原刺激を受けても、それに対するIgAを主体とする粘膜免疫は全身で有効となる。消化管や気道の粘膜固有層には、生体全体の80%の形質細胞が存在する。

ウイルスが細胞に感染すると、①細胞溶解型、②細胞非溶解型、③形質転換型（腫瘍化）の様式をとる。細胞溶解型は、細胞が破壊されてウイルスが細胞外に放出される様式で多くのウイルスで見られる。この型のウイルスに対しては非感染細胞への感染拡大を阻止するためにウイルスの感染性を奪う中和抗体が重要である。細胞非溶解型では、細胞障害性T細胞とNK細胞が感染細胞を破壊する。腫瘍化した細胞に対しても細胞障害性T細胞とNK細胞が作用する。

生体でのウイルス感染は、局所感染と血液などを介して全身にウイルスが散布される全身感染に分けられる。局所感染の場合、血中にIgG抗体が高力価で存在していてもウイルス増殖の阻止効果は低く、粘膜表面に存在する分泌型IgA（二量体）が効果的である。粘膜上皮には $\gamma\delta$ T細胞が主に分布し、局所での重要な防御を担っている。全身感染の防御では、ウイルスの伝播を阻止する中和抗体と感染細胞を攻撃する細胞障害性T細胞が有効である。ウイルス感染に対する獲得免疫が誘導されるまでは、インターフェロン α がウイルス増殖を抑制しNK細胞が感染細胞を破壊する。感染後、数日すると獲得免疫が誘導され、抗体や細胞障害性T細胞によるウイルスの排除がなされる。抗体の抗ウイルス作用機序としては、①中和、②オプソニン作用、③補体による細胞の破壊、④抗体依存

性細胞障害（ADCC）がある。オプソニン作用は病原体と食細胞の接着を促す作用で、ウイルス粒子に抗体が結合し、その複合体に補体が結合すると抗体のFcに対するレセプターや補体に対するレセプターを持つマクロファージや好中球に容易に取り込まれウイルスが不活化される。ウイルス感染細胞では細胞表面に抗体が結合すると、そこに補体が結合して古典経路により細胞が破壊されたり、Fcレセプターを持つNK細胞やマクロファージにより破壊される。ウイルス感染細胞に抗体が結合しないケースでは細胞障害性T細胞が破壊する。ウイルスの中には、抗原変異、非中和抗体の産生、MHC抗原の発現抑制、免疫細胞への感染などにより免疫回避戦略をとるものがある。これらの感染では生体防御が著しく困難であるため、今後の対策が望まれる。