

## 最終講義

### 自己応答の免疫系

—胸腺外分化 T 細胞と自己抗体産生 B-1 細胞—

安 保 徹

新潟大学医歯学総合研究科医動物学

**Immune System of Autoreactivity**

**— Extrathymic T Cells and Autoantibody - producing B - 1 Cells —**

Toru ABO

*Department of Medical Zoology, School of Medicine, Niigata University*

#### 要 旨

免疫系は二層構造になっていることを明らかにしました。生物が上陸した後に、外来抗原向けにクローンを構成したのが、新しい免疫系です。胸腺や骨髄で作られる T 細胞や B 細胞です。一方、生物が上陸する以前から存在したのが古い免疫系です。腸や肝臓で作られる NK 細胞、胸腺外分化 T 細胞、自己抗体産生 B-1 細胞です。私たちは、若い時は T 細胞、B 細胞中心の免疫系で守られていますが、加齢やストレスや細胞内寄生感染症が起ると、古い免疫系に立ち戻ります。これによって異常自己を排除しているのです。自己免疫疾患も免疫系の失敗や異常で起っているわけではありません。ストレス反応なのです。この時、進化した新しい免疫系は抑制状態になっています。治療の問題点にも気付けるでしょう。

キーワード：胸腺外分化 T 細胞、自己抗体産生 B-1 細胞、自己免疫疾患、マラリア感染、妊娠免疫

私たちの古い先祖は、ほとんど酸素のない地球で、ブドウ糖を乳酸に分解する解糖系からエネルギーを得て、ずっと単細胞で分裂しながら生きてきました。

ところが 12 億年前、古い時代の原核生物に好

氣的にエネルギーを作るミトコンドリアが共生し、真核生物としての新しい出発があったんですね。そして、ミトコンドリアが好氣的に作る大量のエネルギーを使って多細胞化し、元の生命体から外皮が作られ、それが皮膚となり、腸となって、

Reprint requests to: Toru ABO  
1-2-3-207 Bandai Chuo-ku,  
Niigata 950-0088 Japan

別刷請求先：  
〒950-0088 新潟市中央区万代 1-2-3-207

安 保 徹

進化が始まったわけです。

しかし、進化はしても、その本体である元の細胞はあるわけですね。高校の教科書には二胚葉生物として出発したと書かれていますが、その特殊化した皮膚(外胚葉)と特殊化した腸(内胚葉)の間隙には、昔からあった胚葉系のステムセル(幹細胞)といってもいいし、あるいはそこからマクロファージ様の細胞が出ています。こうして二胚葉生物でさえも、基本的には三胚葉の構造をしながら進化したんですね。

一方、皮膚から腸の上皮、それに付随する分泌腺、筋肉様の細胞と、構成する細胞が特殊化すればするほど、生物は異物から体を守る力を退化させていきました。そして、この問題をクリアしたのが、外胚葉と内胚葉の間隙にある、アメーバ様のマクロファージだったんです。

アメーバ様の単細胞は、自ら栄養処理を行い、異物の処理も行っています。その役割をマクロファージが受け継ぎ、進化を支えてきたわけですね。

実際、無脊椎動物だったころの防御系は、ほとんどマクロファージ一つだったと考えていいと思います。しかし、脊椎動物に進化したあたりで、もっと防御効率を高めて行動範囲を広げようとか、寿命を延ばそうとして起こったのが、マクロファージからの防御細胞の分身なんです。

最初に生まれた分身は、マクロファージの食べる力を強化した顆粒球です。顆粒球は細菌や真菌を食べて処理したあと、化膿性の炎症を起こして治癒させますが、私たちの体にはウイルスや異種タンパクなど、マクロファージや顆粒球が貪食能を誘発できない小さな異物も入ってきます。それらを処理するために生まれたのが、今日のお話のメインテーマでもあるリンパ球なんですね。

リンパ球はマクロファージの食べる力を退化させ、マクロファージが炎症部位に留まるときに使っていた接着分子を進化させた細胞です。その接着分子を使って異物を認識・凝集し、カタル性やアレルギー性の炎症を起こして処理していくわけですね。

このように、私たちはマクロファージとその分身である顆粒球、リンパ球の三つ巴で体を守る流

れに入りましたが、やはり防御系の基本は、今でも親玉のマクロファージにあるんです。体内に侵入した異物の種類を判断し、顆粒球やリンパ球に出動指令を出しているのが、マクロファージですね。

さらに、顆粒球は化膿性の炎症を起こして仕事を終えますが、そのあと始末をするのもマクロファージですし、リンパ球の炎症で壊れた組織の修復も、最終的にはマクロファージが行います。ですから、マクロファージと顆粒球、リンパ球は決して対等な関係にあるわけではないのですね。

また、マクロファージの分身は顆粒球やリンパ球ではありません。赤血球や血小板、さらには血管内皮細胞もマクロファージから生まれているんですよ。

マクロファージから生まれた血球は、最初は体腔を駆け回る形で末梢に送り込まれていたんです。ところが、多細胞生物として複雑化するにつれ、管がないと末梢まで血球を送り込めなくなってきて、マクロファージが自ら管になったわけですね。

ところが、すぐくつらい目に遭ったとき、私たちはそういう特殊化したものを切り捨て、生き延びてきたのです。

特殊化したものという、まず髪の毛がありますね。私たちはストレスを受けるとやたらと髪が抜けてきますけど、それも特殊化したものを切り捨て、代謝を極限まで絞込み込むことで生き残ろうとする反応なんです。

同様に、ストレスを受けて血管内皮細胞が管であることをやめると、血尿やたんぱく尿が生じます。その反応が脳の血管で起こった場合は、動脈瘤ができて破裂するわけですね。

こういう生命の根源的なものを理解せず、特殊化した細胞の分子や遺伝子ばかり追いかけていると、本当に基本的なストレスによる破綻を理解できなくなってくるのじゃないかな、と思います。

いまの免疫学者は皆、リンパ球のT細胞とB細胞を研究して、これ以外の不思議なリンパ球を熱心に研究しているのは、私たちくらいじゃない

かと思います。だけど、これがすごく大切なのです。

なぜなら、T細胞とB細胞はあとからできた、特殊化したリンパ球の極限なのです。その前にもっと基本的なリンパの進化が始まり、NK細胞や私たちがやっている胸腺外分化T細胞が出て、その後にはやっとなら胸腺由来のT細胞、骨髄由来のB細胞が出てきたわけです。

前号で体は強いストレスが加わると、特殊化したものを切り捨てるという話をしましたが、免疫系も同じなんです。

ストレスがかかると切り捨て反応で胸腺も骨髄も委縮し、進化したT細胞は作られなくなって、B細胞もへる。そして、より基本的な根本的な細胞に立ち戻り、防御を続行する形になるわけです。それが免疫抑制で残るNK細胞とか胸腺外分化T細胞、自己抗体を産生するB-1細胞なのです。

そうやって考えないと、免疫全体の仕組みがわからない。私もあまりわからないうちに定年になりましたけど、そういう独特の理解が必要なのです。

私は1974年に免疫の研究に入りました。その1年前は青森県立中央病院で内科の研修をやっていたのです。しかし、さっぱり病気が治らなくて悩んでいたとき、先輩が顕微鏡を見ながら何かカウントしていたんです。で、「何してるの?」と聞いたら、「Tリンパ球をカウントしているんだ」と――。

当時はT細胞、B細胞という名前が確立されて数年が経っていましたが、まだ授業で習うレベルにはなくて、「T細胞」「Tリンパ球」というその響き美しかった。これは私もやらなきやダメだと思って仙台（東北大学）に戻り、Tリンパ球、Bリンパ球を同定する技術を持った熊谷勝男教授の教室に入ったわけです。

私はそこでB細胞の同定法にも挑戦しようと思って、蛍光抗体法によるB細胞の膜の免疫グロブリン（抗体）の同定に挑戦しました。だけど、どんなに同定効率を上げて、T細胞は6~7割で、B細胞は2割ぐらい。つまり、どうしても同定しきれないリンパ球が末梢血にあったんです。

ね。

ところが、1975年に今では誰もが知っているNK細胞の存在が見つかって、それを合せるとだいたい100%になるというような時代に、私はアメリカに留学したんです。

そのころのアメリカは、モノクローナル抗体（混じりけのない1種類の抗体）の手法で、いろんなリンパ球の表面抗原を同定する競争の世界でした。だけど、NK細胞の同定はまだできてなかったんで、1年ほどして、私はTやBの膜を持たないリンパ球でやってみようと思ったわけです。

そしたら、リンパ球の10%を染めるモノクローナル抗体ができました。「ひょっとしたらひょっとするぞ」と思って調べたら、私が染めた細胞はみんな顆粒リンパ球で、マクロファージから進化してのNK細胞だとわかったわけです。

そんな流れで、私はNK細胞と反応するモノクローナル抗体の最初の作製者となり、私が作ったモノクローナル抗体は7番目に発見された白血球という意味で、Leu-7（ルー・セブン）の名前がつけました。それから突然、大学での待遇もよくなり、大先生になったような誤解を招きながら研究してきたんです。

だけど、1つのテーマはそんなに長続きしないんですね。5年くらい山ほど論文を書いたら頭打ちになってきて、仙台に戻ってもしょんぼりしていました。3年経ち、5年経ち、何もいいことがないんですよ。

そしたら、またラッキーなことが起こったのです。肝臓ってフニャフニャしているでしょう? あまりにもやることがなかったんで、「肝臓をすりつぶしたらリンパ球でも出てこないかなあ」と思って、注射のお尻でつぶして調べてみたら、ヒトの肝臓からもマウスの肝臓からも、数は少ないけどリンパ球が取れたわけです。

それでB細胞とかT細胞の同定をやったら、びっくり仰天! 肝臓からとったリンパ球の約4分の1は、末梢血では見つかることのない $\gamma\delta$ T細胞だったんです。

もっと驚いたのは、ヘルパーT細胞はCD4、キ

ラー T 細胞は CD8 という抗原分子を表面に持つんですけど、肝臓には CD4 も CD8 も持たない T 細胞 ( $\alpha\beta$  T 細胞) があったんです。それが悲しみの私に突然、ポンと振ってきて、「大発見だ！」ともう興奮しました。実際、これはその後 20 年くらい続く大テーマだったんですね。

NK 細胞がまず見つかって、さらに  $\gamma\delta$  T 細胞、ヘルパーやキラーマーカーのない、今でいう胸腺外で分化する T 細胞が肝臓を中心に見つかった。それでどんどん論文も出て、新潟に移ったんですけど、新潟に来たときはまだ、解析はそんなに進んでいませんでした。

新潟大学に来て最初にやったのは、たった一つの染色で NK 細胞、胸腺外分化 T 細胞、胸腺由来の T 細胞、B 細胞のすべてを同定する方法の確立です。それがないと全体像を簡単に把握できないと思って挑戦し、確立できて、その後の研究が進んだわけです。

形態学的にもマクロファージとよく似た NK 細胞があり、NK 細胞をちょっと小型にして、細胞内の顆粒が少なくなった胸腺外分化 T 細胞がある。胸腺由来 T 細胞になると、さらに細胞は小さくなって、中は全部核になります。

小リンパ球は胸腺で完成し、血液を回って普段はリンパ節や脾臓にいますけど、細胞質にはたんぱく合成をする小胞体も、作り終わったたんぱく質を保存・放出するゴルジ体もありません。さらにエネルギーを供給するミトコンドリアも見当たらないため、リンパ球はずっと役に立たない細胞だと思われてきたんです。

ところが 1960 年代、大人になって胸腺を取っても免疫抑制はこないし、B 細胞の極限にあるニワトリのファブリキウス嚢も大人になって取っても影響を受けないんですけど、生後 3 日以内に摘出するとリンパ球が激減することがわかり、胸腺 (thymus) が作るリンパ球は T リンパ球、嚢 (bursa) や骨髄 (bone marrow) が作るリンパ球は B リンパ球と呼ばれるようになりました。

こうしてリンパ球は進化の過程でどんどん小さくなり、リンパ節や脾臓で休むことを覚えたわけ

ですが、その規格はふえることにあるんです。普段は休み、特定のクローンと反応したとき、自らも分裂してクローンを拡大させる。そういう性質を持った白血球なのです。

そもそも私たちの細胞は、常時ふえているか、一生休んで大事に使うかのどちらかなんです。ミトコンドリアの多い赤筋、心筋、脳神経などの細胞は 3 歳くらいで分裂も終わりますから、あとは大事に使わないとダメですし、ミトコンドリアの少ない皮膚、腸上皮、分泌腺、精子、骨髄の細胞は分裂をくり返しています。

リンパ球も成熟した細胞を分裂させる形で進化し、免疫系を発展させてきたわけですが、その結果生まれたのが潜伏期間の現象なんですね。防御態勢を敷くのに NK 細胞で 1 日、胸腺外分化 T 細胞で 3 日、胸腺由来 T 細胞や骨髄由来の B 細胞では 5~7 日ほどかかるため、カゼを引いてもすぐに症状が出るわけではなく、数日してから熱が出たり、のどが痛くなるなど反応が始まるんです。

また、休むことを覚えたリンパ球は抗原にさらされないとクローンを拡大し、次の働きを高めることができません。最近、子供たちにうがいと手洗いをすごく勧めていますけど、それだと休止状態のリンパ球が大人のリンパ球なる機会を失うことになりかねないわけです。育ち盛りの子供には、むしろ「カゼの季節は手洗いとうがいを控えましょう」といったアドバイスも必要なんですね。

さて、そもそも生物が胸腺や骨髄でリンパ球を作り、リンパ節や脾臓に待機させる世界に入ったのは、上陸がきっかけだったんです。ホコリや先に上陸していた植物の破片などの異物に対応するため、生物は外来抗原向きの防御システムを再構築する必要に迫られ、胸腺と骨髄が従来の免疫系に新しく上乘されたわけです。

ちなみに、上陸するまでの免疫系は、呼吸や食べ物を通じて異物と遭遇しやすいえらと小腸で進化し、ちょうど線形動物に進化したあたりで小腸から胆汁を分泌する嚢室ができました。これが肝臓なんですよ。

肝臓はのちに門脈とつながり、閉鎖系になりましたけど、出だしの肝臓は腸から発生した突起状

になっていて、その突起状のすき間にいっぱいリンパ球が詰まっていたんです。

私たちは、それをカニで調べたんですね。門脈系の完成していないカニの肝類洞は体腔に開いています。その開く前の類洞に、リンパ球をたくさん見つけることができました。つまり、肝臓は腸から発生したので、今でもNK細胞や胸腺外分化T細胞などの古いリンパ球を作る能力を残しているわけですね。

一方、えらから作られたのが、新しい免疫系の中心にある胸腺です。

水中の生物は上部消化管を使ってえら呼吸を始めましたが、初期（ホヤなど）には水を吐き出す形でえらに酸素をぶつけていたんです。しかし、飲み込んで吐き出すのも効率が悪いので、魚に進化する過程で外胚葉（皮膚）の落ち込みを作ってえら穴を形成し、口から入れて脇から出す形で呼吸効率を高めたわけです。

その名残りのできたのが、実は胸腺なのですね。胸腺はもとの上部消化管の内胚葉系と、落ち込んだ外胚葉系の二つがミックスして作られた器官なんです。

毛のないヌードマウスには胸腺が欠損していることが知られていますが、それも外胚葉の落ち込みがないと胸腺を作ることができないため。つまり、皮膚が不完全だと胸腺もできないわけですね。

生物は上陸に伴ってえらから胸腺を進化させ、外来抗原向きの免疫系を上乗せしました。このとき、リンパ球がふえることと同時に覚えたのが、自己抗原（自分の構成成分）に強くさらされると死ぬことなんですね。自己抗原の刺激が強すぎると、胸腺由来のリンパ球はアポトーシス（自滅死）を起こすんです。

実際、胸腺は抗原分子としてCD4とCD8の両方を出すため、すごい刺激が入るんですよ。その刺激によって胸腺で分化したT細胞の95%は死滅し、自分と反応しない残りの5%弱が体のあちこちにおさまる、外来抗原に対してクローンを拡大させていくわけですね。

ところが、胸腺外で分化する古いT細胞は、こ

うしたシステムなしに自己応答を山ほど持っている、ストレスで胸腺が縮むと目を覚ます。同じく、B細胞も自己抗体を産生するクローンは拡大しないよう進化したんですけど、骨髄が縮まるほどすごいストレスを受けた場合は、やはり自己応答性を持った古いタイプのB-1細胞が目覚ましてくるんですね。

ですから、自己抗体の世界はみんなストレスなんですよ。上陸後に備わった胸腺・骨髄は外来抗原向けの免疫系で、小腸と肝臓にあるリンパ球は、まだ自己応答性のクローンを除かない、内部の異常を監視する免疫系——その二層構造に気づき、発展したのが私たちの研究なんです。

例えば、加齢の免疫や自己免疫疾患、さらにはマラリア感染なども、すべて胸腺、骨髄が委縮して古い免疫系が目覚めたときの病態なんですね。

マラリア原虫は蚊に刺されて肝細胞に入り、そのあと赤血球の中に入ります。つまり、マラリアは細胞内に寄生するので、そもそも外来抗原向けに進化したT細胞やB細胞で攻撃できるはずがない。そう思って調べたら、胸腺外で分化するT細胞と自己抗体の世界だったわけですね。

自己応答性の胸腺外分化T細胞や自己抗体を作るB-1細胞がマラリアに感染した肝細胞、赤血球を弱らせ、その弱った細胞を肝臓のクッパー細胞と脾臓のマクロファージが処理する形で防御系を作っていたんです。

さらに、加齢でも自己抗体は出るんです。沖繩の100歳老人の末梢血を調べたら、全身性エリテマトーデス（SLE）の患者さんを凌駕するほどの自己抗体が見つかったんですよ。老化に伴い、排除すべき老廃物もふえるため、胸腺・骨髄は委縮し、古い免疫系が活性化してくるわけですね。

同様に、強烈なストレスで胸腺・骨髄が委縮し、進化した免疫系を維持できなくなったときにも、古い免疫系が活性化し、ストレスが破壊した異常細胞の処理に働きます。そして、その古い免疫系の過剰反応が自己免疫疾患なのです。

自己免疫疾患の末梢血にリンパ球の減少が認められるのも、新しい免疫系が抑制された結果です。

その原因は、SLEなら紫外線のストレス、リウマチなら立ち仕事による重力のストレス、甲状腺の自己免疫疾患なら忙しさのストレスにあり、こうしたストレス状態からの脱却が、治癒を促すわけですね。

そしてもう一つ、古い免疫系に注目して解明できたのが、妊娠の免疫学なのです。

臓器移植による拒絶反応は、T細胞に抗原を提示するたんぱく質・MHC（主要組織適合抗原）が個人によって異なるために起こります。同様に胎児も父親由来のMHCを併せ持っているため、母体に拒絶される危険がありますが、それを防いでいるのが胎児と母体の仲立ちをする胎盤なんです。

つまり、母体にへばりつく胎盤が、個人間で多様化したMHCを出さないで、胎児は拒絶の対象にならずにすんでいるわけです。

ただし、胎盤もまったくMHCを発現していないわけではないのです。MHCには個人間で多様化する以前に備わった古いタイプ、すなわち移植

の拒絶の標的にもならないタイプもあって、それらは胸腺外分化T細胞やNK細胞が存在する腸上皮や肝臓に発現しています。

胎盤が発現するのも多様化する以前の古いタイプのMHCで、その提示を受けて子宮の粘膜上に胸腺外分化T細胞やNK細胞が集まり、胎児の組織や細胞が母体に侵入するのを防いでいるのです。しかし、白血球の増殖があまりに過剰になったときには、自己応答性で流産を促し、母体を守る――。

たくさん論文を書いたわりには、あまり知られていませんが、そういう独特の防御系を作っているのが、妊娠免疫なんです。

以上、今日はスライドなしの講義という初の試みに挑戦しましたが、なんとか責務も果たせたのではなかとと思います。最後に、これまで支えてくださった皆さんに感謝し、新潟大学のさらなる発展を祈って、私のお話を終わります。どうもありがとうございました。