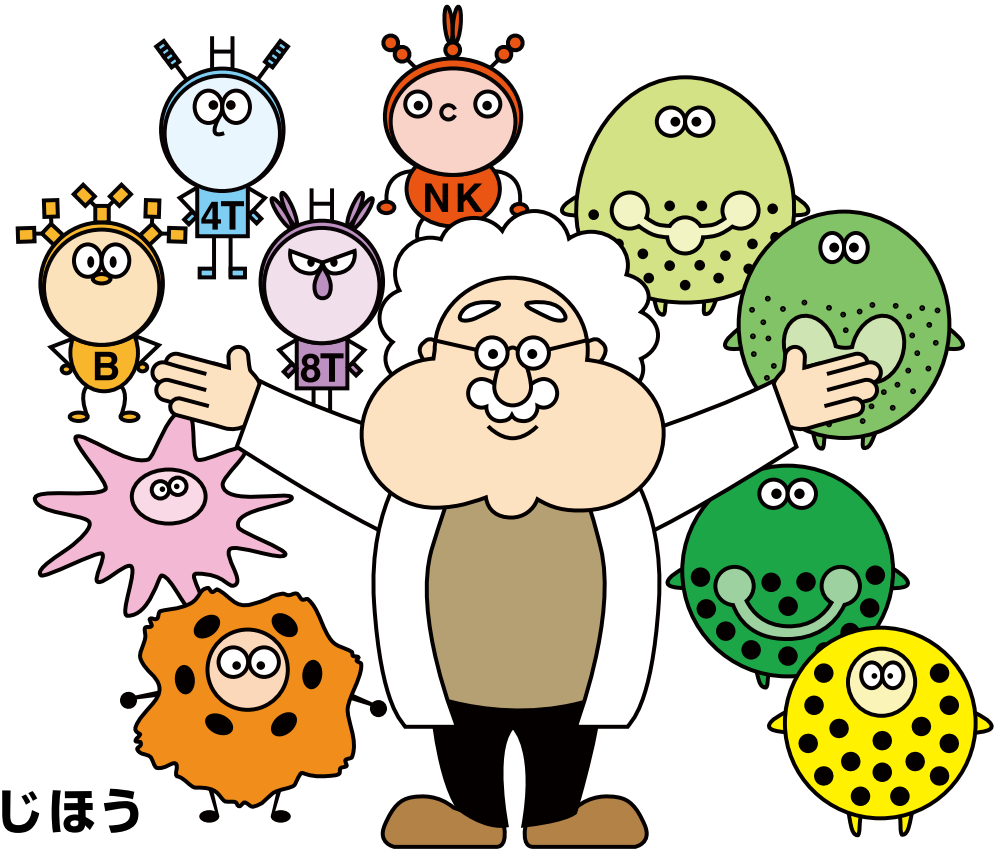
初めの一歩は絵で学ぶ

DOCTOR'S illustration

免疫学

「わたしの体」をまもる仕組み

兵庫医療大学薬学部教授　田中 稔之 著



じほう

＼免疫部隊は分業制／

自然免疫と適応免疫

免疫部隊には役割分担があって，何かを見つけると放っておけない「せっかち派」と，しっかり準備する「じっくり派」がいる。キャラが違う「せっかち派」と「じっくり派」が，それぞれ特徴的なグループをつくっているよ。免疫部隊は，大きくこの2つのグループに分かれるんだ。

自然免疫と適応免疫

2つのグループは，**自然免疫**と**適応免疫**と呼ばれている。自然免疫は，生まれつき備わった性質で病原体と勝負するグループだ。だから，ありのままの「自然」だね。適応免疫は，病原体に応じて周到に準備をしてから働く。だから，病原体に「適応」する免疫だ（これは病原体にふさわしい防御法を獲得することだから，**獲得免疫**ともいわれるんだ）。2つのグループは，働き始めるタイミング，防御の特徴，グループの構成員が違うんだ。

すぐに働く緊急部隊：自然免疫

怪しいと感じたらすぐに働く「せっかち派」の緊急部隊が，自然免疫だ。自然免疫はせっかちなだけでなく，防御の方法もいたってシンプル。病原体を「食べる」ことが専門だ。そして，病原体を見つけるときにパターン認識レセプター（ざっくりレセプター）を使うことも特徴さ。侵入した病原体を野放しにしておくのは危険だから，すぐに働くシンプルな防御が必要なんだね。主な仲間は，**好中球**，**マクロファージ**，**樹状細胞**などの**食細胞**（貪食細胞）だ。

準備が必要な慎重部隊：適応免疫

働き始めるまでにしっかり準備をする「じっくり派」の慎重部隊が，適応免疫だ。適応免疫の仲間は抗原レセプター（きっちりレセプター）をもっていて，病原体の細かな特徴をきっちり区別する。そして周到な準備のおかげで，病原体に対して強烈な攻撃を仕掛けることができる。だから，自然免疫を突破してきた病原体も容赦しない。主な仲間は，**B細胞**や**T細胞**と呼ばれるリンパ球の仲間で，免疫ミサイルの**抗体**を使った攻撃や，感染細胞を「壊す」作戦が得意なんだ。働き方が違う自然免疫と適応免疫が協力しているからこそ，強い免疫部隊ができるんだね。

図2-4 ▶ 自然免疫と適応免疫の特徴

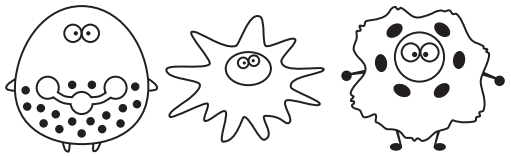
自然免疫と適応免疫

自然免疫 ＝ 緊急部隊 ／ すぐに働く

適応免疫 ＝ 慎重部隊 ／ 準備が必要

すぐに働く緊急部隊：自然免疫

パターン認識レセプターをもっている



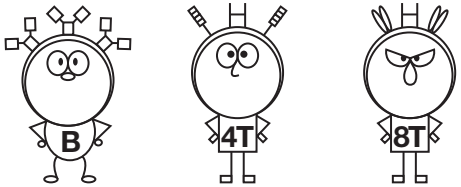
好中球　樹状細胞　マクロファージ

ボクらも仲間だよ～

NK細胞　マスト細胞　好酸球　好塩基球

準備が必要な慎重部隊：適応免疫

抗原レセプターをもっている



B細胞　CD4T細胞　CD8T細胞

なるほどね，免疫部隊には，すぐに働くせっかち派（自然免疫）と準備が必要じっくり派（適応免疫）があるんですね。すぐに働く自然免疫の主役は，病原体を「食べる」ことが得意な食細胞の仲間だったよね，食細胞ってどんな細胞なの？　特徴をもう少し知りたいなぁ。

2-5へ

＼ウイルスが来たぞー！(1)／

インターフェロン応答

細菌とウイルスはまったく違う。ウイルスは細菌よりもずっと小さくて，細胞の中に入り込んで感染する。だから，免疫部隊の防御の戦法も，細菌とウイルスではずいぶん違う。ここではまず，ウイルス感染の特徴と「わたしの体」に起こる最初の防御反応を見ておこう。

ウイルスは細胞の中に感染する

ウイルスはとても単純な構造をしていて，自分だけでは増殖できない。だから，ウイルスは，他の生物の細胞に入り込んで，その細胞がもっている増殖の仕組みを借用して（ハイジャックして）増殖する。細菌の多くが細胞の外で悪さをするのに対して，ウイルスは細胞の中で悪さをするんだ。細胞の中に入り込まれると，貪食が得意なマクロファージや好中球の手には負えないんだ。

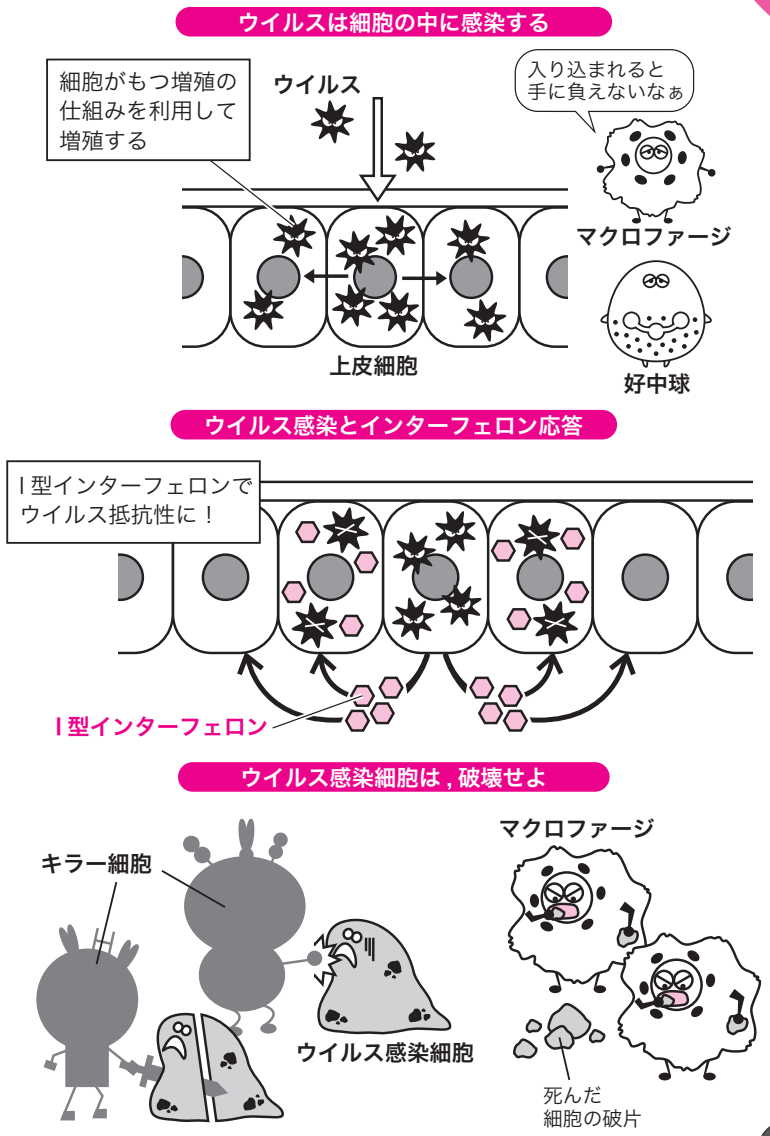
ウイルス感染とインターフェロン応答

でも感染される細胞だって，黙っているわけではないんだよ。ウイルスが侵入した皮膚や粘膜の上皮細胞は，**I型インターフェロン**（**IFN-α**と**INF-β**）という物質をつくって，ウイルスの増殖を妨げるように働くんだ。インターフェロンっていうのは，ウイルスに対してインターフェア（干渉・妨害）するという意味が込められているんだよ。もちろん，自然免疫の見張り役のマクロファージや樹状細胞だって，I型インターフェロンをたくさんつくるんだ。インターフェロンにはⅡ型（**IFN-γ**）もあって，これは適応免疫部隊で大活躍するんだ。

ウイルス感染細胞は，破壊せよ

ウイルスが細胞に入り込む前なら，抗体ミサイルも有効だ。でも，細胞に侵入してしまったウイルスをどうやって退治するかは，難しい問題だ。ここで，免疫部隊はとても厳しい戦法をとる。ウイルスに感染した細胞ごと破壊するんだ。驚いたかい？　ウイルスに感染した細胞を丸ごと壊してしまうことでウイルスは住み家もろとも破壊され，死んだ細胞の破片はマクロファージが食べてしまう。こうして，ウイルス感染が食い止められるんだ。ウイルス感染細胞を壊す殺し屋細胞（キラー細胞）は，自然免疫部隊と適応免疫部隊にそれぞれ専門家がいる。次に，自然免疫の殺し屋細胞を紹介しよう。

図3-7 ▶ ウイルスに対するインターフェロン応答



ウイルスってやっかいものなんですね。それにしても，ウイルスに感染したら，細胞ごと壊してしまうなんて驚きました。自然免疫部隊には，そんな殺し屋細胞（キラー細胞）がいるっていってましたけど，どんな細胞なんですか？

3-8へ

「わたし」に優しい，免疫部隊

自己寛容

免疫部隊が「わたし」を攻撃し始めたら，大変だ。ここでは，免疫部隊が自分を攻撃「しない」性質をもっていることを整理しよう。第4のキーワードは「自己寛容」だ。寛容とは受けいれること。適応免疫部隊は，「わたし」にはとても優しい防衛部隊なんだ。

自分を攻撃いたしません：自己寛容

免疫部隊は，「わたしの体」や一緒に暮らしている善玉微生物（共生細菌：P.38）を攻撃しない。考えてみれば，食物だって「わたし」ではないけれど，攻撃しない。このように「わたし」自身や「わたし」のそばにあって危険でないものを攻撃しないで「受けいれる」性質を**寛容**と呼ぶんだよ。免疫部隊は，「わたし」を優しくスルーする**自己寛容**の性質をもっているんだね。

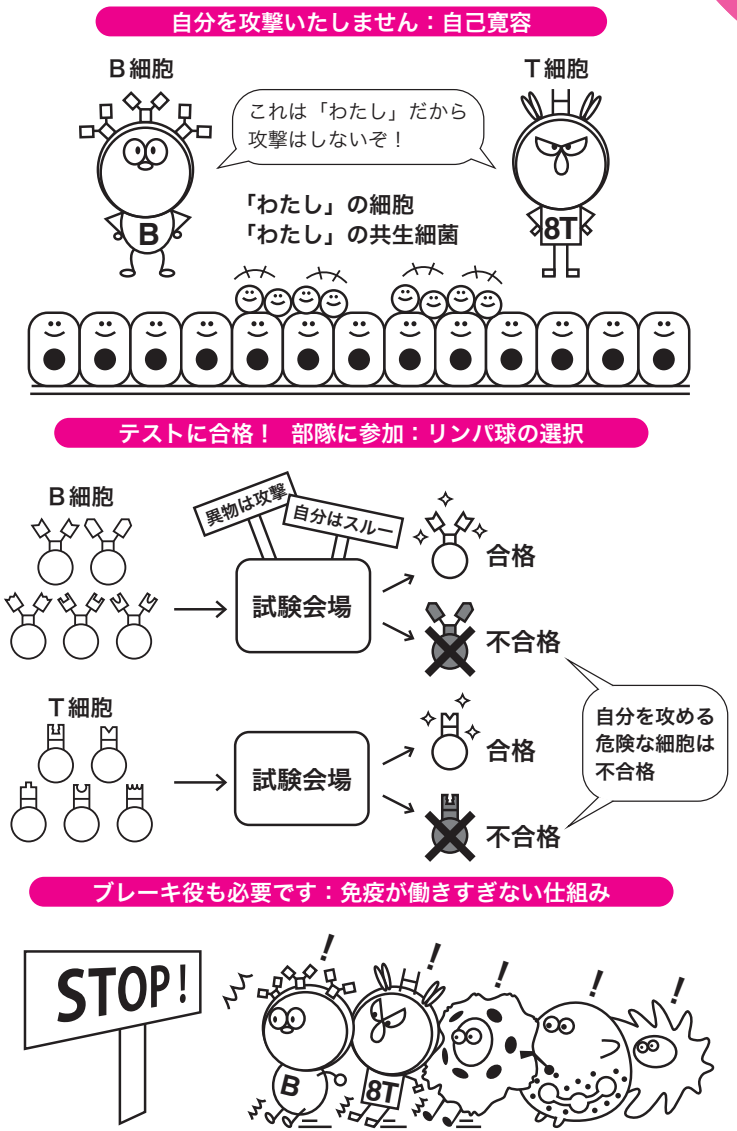
テストに合格！　部隊に参加：リンパ球の選択

自己寛容の性質をつくり出すために，適応免疫部隊のB細胞やT細胞は生まれてくる途中で厳しいテストを受けているんだ。病原体を見つけるために膨大な種類の抗原レセプターが準備されて，１つのB細胞やT細胞には1種類ずつ授けられるって説明をしたよね（P.68）。B細胞やT細胞は，生まれてくる途中で，それぞれがもっている抗原レセプターが異物を攻撃するのには有用でしかも「わたし」を攻撃しないってことを，厳しくチェックされる。そしてこのテストに合格したB細胞やT細胞だけが，晴れて適応免疫部隊に参加できるんだ。不合格になったB細胞やT細胞は，ほとんど死滅してしまう。厳しいけれど，これは仕方がない。このテストの様子は，第5章で説明するよ。

ブレーキ役も必要です：免疫が働きすぎない仕組み

それから，免疫部隊には免疫部隊が働きすぎないようにする仕組みもあるんだ。ちょうどブレーキのような役割さ。リンパ球が生まれてくる途中のテストも重要だけど，このブレーキの仕組みも同じくらい重要なんだ。このブレーキの仕組みについても，あとで説明しよう（P.116）。このようにテストとブレーキで，免疫部隊が「わたし」を攻撃しないようにできている。防衛反応が強力だから，安全には念には念を入れてあるんだね。

図4-4 ▶ 自己寛容の仕組み



免疫部隊は，病原体に厳しくて「わたし」に優しくできているんですね。そうそう，免疫の働きといえば，同じ病気を繰り返さないっていうことが特徴でしたよね。これも適応免疫のおかげなんですか？　どうやって病原体をおぼえることができるの？

4-5へ

＼性能アップの抗体だ（2）／

抗体の親和性成熟

抗原と抗体の結合力を強めて抗体ミサイルを性能アップさせるためには，抗体の可変部を改変する必要がある。抗体をつくるB細胞が体細胞高頻度突然変異と呼ばれるちょっと危険な方法にチャレンジして可変部の改変に成功すると，性能アップした抗体ができるんだ。

かぎとかぎ穴，ぴったりだ：抗体の抗原結合部位の改変

ここでは，抗体が抗原とより強く結合できるような抗体の性能アップを考えてみよう。抗体の可変部は遺伝子の再編成でつくり出される抗体ごとにユニークな構造だったね（P.119）。抗原は抗体の可変部がつくる**抗原結合部位**に結合する。だから，抗原と抗原結合部位は，ちょうど「かぎとかぎ穴」のような関係になっている。かぎとかぎ穴の関係がよりぴったりになれば，抗原と抗体はより強く結合できるようになるね。

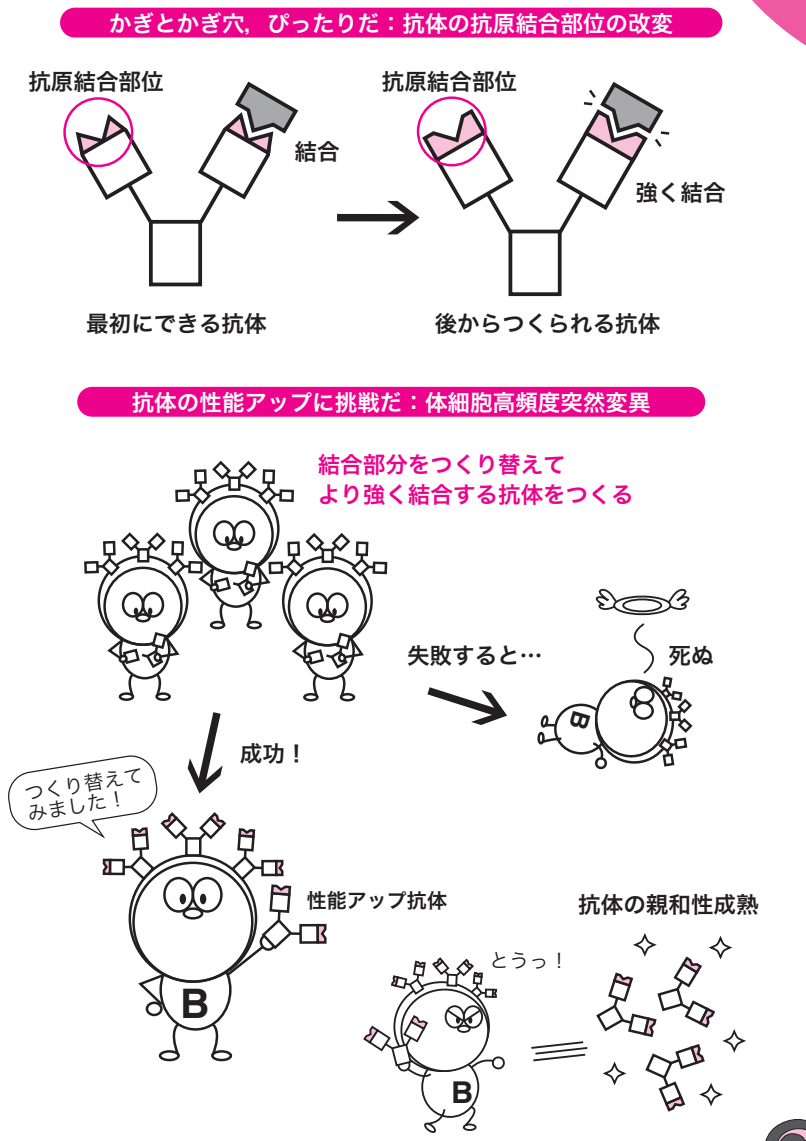
抗体の性能アップに挑戦だ：体細胞高頻度突然変異

抗原をより強く結合するように抗原結合部位の構造を変えるためには，抗原結合部位をつくるアミノ酸を入れ替える必要がある。そして，アミノ酸を入れ替えるためには，抗原結合部位のアミノ酸配列を指令している抗体遺伝子を変異させる必要がある。通常はこのような変異はめったに起きない，なぜって，失敗したら大切なタンパク質がつくれなくなるからね。でも，B細胞の中には，これに果敢にチャレンジする仲間がいる。残念ながら，失敗して死んでいく仲間もいるんだ。チャレンジするB細胞のおかげで抗体遺伝子には例外的にこのような変異が起きる。**体細胞高頻度突然変異**と呼ばれているんだ。

性能アップの抗体ミサイル：抗体の親和性成熟

このようなB細胞はクラススイッチもしていてIgM以外の抗体をつくる。体細胞突然変異はランダムに起きるから，本当に抗原とより強く結合できる抗体をつくることができるようになったB細胞を選び出す必要がある。このようなB細胞の選択は，リンパ節や脾臓の**胚中心**と呼ばれる特別な場所で起きていて**親和性成熟**と呼ばれている（P.155）。抗原に対して高い親和性の抗体をつくれるようになったB細胞の一部は**記憶細胞**になるんだよ。

図7-5 ▶ 抗体の親和性成熟



なーるほど，B細胞がつくってくれる抗体ミサイルはずんずん性能アップしていくんですね。ほんとに，頼もしいかぎりです。ここまで抗体のつくり方や特徴がいろいろ出てきました。抗体の働き方について，ちょっとまとめておきたいところです。

7-6へ

＼自分を攻めて，どうするの？(1)／

自己寛容の破綻

適応免疫部隊は，病原体を退治するけれど「わたし」を攻撃しない。「わたし」を攻撃しない特徴を「自己寛容」というのだったね。自己免疫疾患では，まだよくわからない理由でこの自己寛容が破綻している。ここでは，どんな理由があるのか，考えてみよう。

自己寛容が働かない（1）：中枢性寛容と末梢性寛容の破綻

まず，**自己寛容**について思い出そう。自己寛容は，**中枢性寛容**と**末梢性寛容**の2段階で実現されていたね（P.108）。中枢性寛容は，B細胞やT細胞が生まれるときに，「わたし」に反応する細胞を取り除く**負の選択**で成り立っている。そして，このテストをすり抜けてしまった細胞がいても，それを末梢組織で働けなくするのが末梢性寛容で，**制御性T細胞**が関与していた。だから，自己寛容の破綻には，中枢性寛容を起こす負の選択や，末梢性寛容に重要な制御性T細胞の異常が関わっていることが考えられる。だけど，自己寛容が破綻する理由は本当にそれだけだろうか？

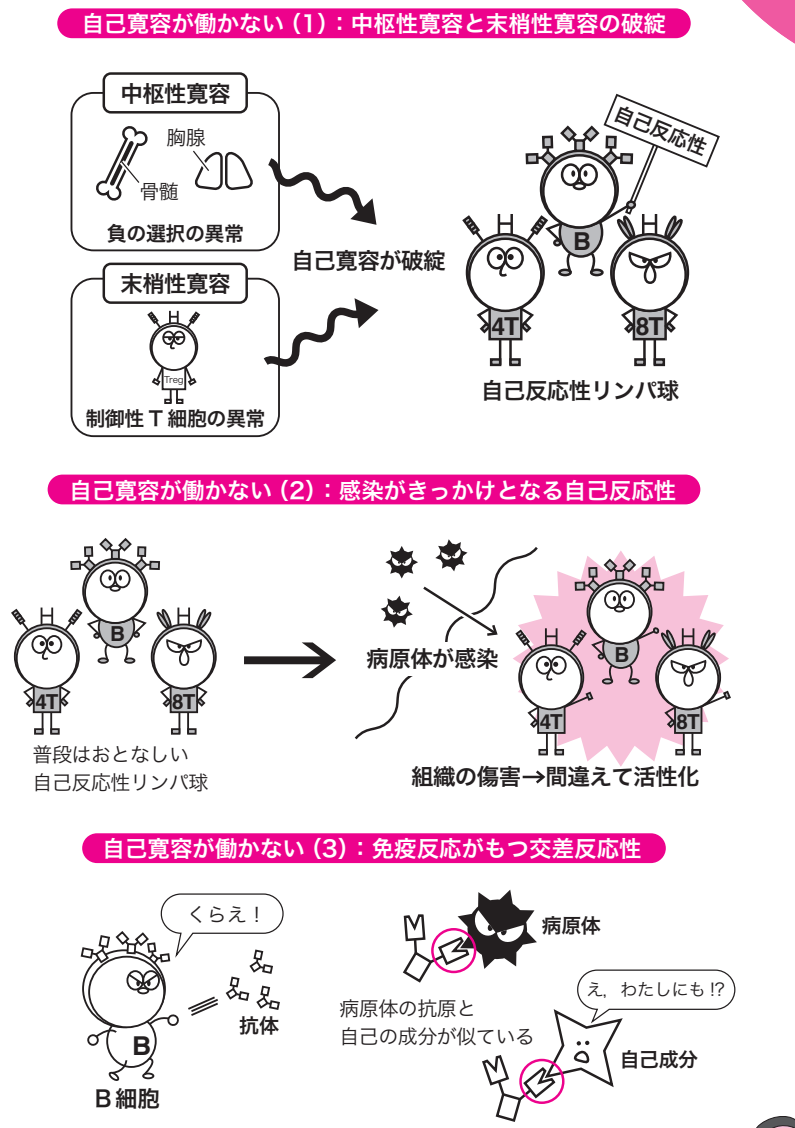
自己寛容が働かない（2）：感染がきっかけとなる自己反応性

次に，適応免疫部隊が働き始めるときのことを考えてみよう。適応免疫部隊が働き始めるためには，自然免疫部隊が病原体と先に戦い始めていることが必要だった。自然免疫部隊と病原体の戦いは炎症反応を引き起こす。そしてこの炎症反応は自分の組織を壊して自己抗原を露出させ，**自己反応性リンパ球**を活性化してしまうことがある。このように，病原体の感染がきっかけになって普段はおとなしい自己反応性リンパ球が働き始めてしまうことがあるんだ。

自己寛容が働かない（3）：免疫反応がもつ交差反応性

それから，病原体の抗原が「わたしの体」の成分と区別がつかないほどよく似ている場合がある。そんなときは，病原体に対する攻撃が，「わたしの体」を傷つけてしまう。例えば，化膿レンサ球菌のMタンパク質は心筋細胞のミオシンとよく似ている。このため，化膿レンサ球菌の感染のあとに，心筋炎が起こることがある。このような反応を**交差反応**と呼んでいるんだ。このように，いろいろな理由で自己寛容が破綻すると自己免疫疾患につながるんだ。

図9-4 ▶ 自己免疫疾患の発症機序



わたしを攻撃してしまう自己免疫疾患って，何かの理由で自己寛容が働かなくなることが原因なんですね。では，自己免疫疾患って具体的に，どんな病気があるんですか？　どんな特徴があるんですか？

9-5へ

第 10 章のまとめ

免疫系は体の内部に発生したがん細胞を排除しようとする働きをもっています。がん細胞はさまざまな方法で免疫による攻撃を逃れようとしますが，がんを排除する抗腫瘍免疫応答を強化する治療法が注目されています。一方，移植臓器に対する免疫反応は拒絶反応の原因となります。正常な免疫反応を維持しながら，移植臓器に対する免疫反応だけを抑制する免疫抑制剤の開発が望まれています。

チェックリスト

- □ がん細胞は，遺伝子異常を蓄積して段階的に悪性化する。 ▶▶10-1
- □ 免疫系は，がん細胞を監視している。 ▶▶10-1
- □ がん細胞は，もともと自己細胞であり抗原性が低い。 ▶▶10-2
- □ がん細胞は，さまざまな機構で免疫監視から逃避する。 ▶▶10-2
- □ がんの免疫療法には，ワクチン療法，抗体療法，細胞療法がある。 ▶▶10-3
- □ 免疫チェックポイント阻害剤は，がんに対する免疫応答を増強する。 ▶▶10-3
- □ 臓器移植のドナーとレシピエントは，同種異系（アロ）の関係。 ▶▶10-4
- □ 臓器移植では，免疫系による移植臓器の拒絶反応が問題となる。 ▶▶10-4
- □ 免疫系は，MHC 分子の型が違う移植臓器を異物と認識してしまう。 ▶▶10-5
- □ 臓器移植ではドナーとレシピエントの MHC 型の一致が望ましい。 ▶▶10-5
- □ 免疫抑制剤によって，臓器移植の成功率が大幅に向上した。 ▶▶10-5

Lecture Plus

がんの免疫監視から免疫編集へ

がんは，発がん物質，活性酸素，放射線などのさまざまな外的あるいは内的要因で遺伝子が変異した細胞に由来します。がんの**免疫監視**とは，免疫機構がこのような変異を常に監視して排除して，発がんを未然に防いでいるとする考え方で，1960年代以降広く受けいれられてきました。しかし，新しい研究では免疫系とがんの関係はもっと複雑で，免疫系とがんの関係を３段階でとらえるがんの**免疫編集**（図１）という考えに修正されています。

免疫編集の第１段階は「排除相」で，がんの免疫監視と同じ考え方です。免疫機構により，この過程で変異細胞が完全に排除されれば，がんは発生することはありません。しかし，がん細胞の排除が不完全だった場合は，第２段階以降に進みます。第２段階は，「平衡相」と呼ばれます。第１段階での免疫系からの攻撃を生き延びたがん細胞は，免疫系からの選択圧を逃れるために，変異

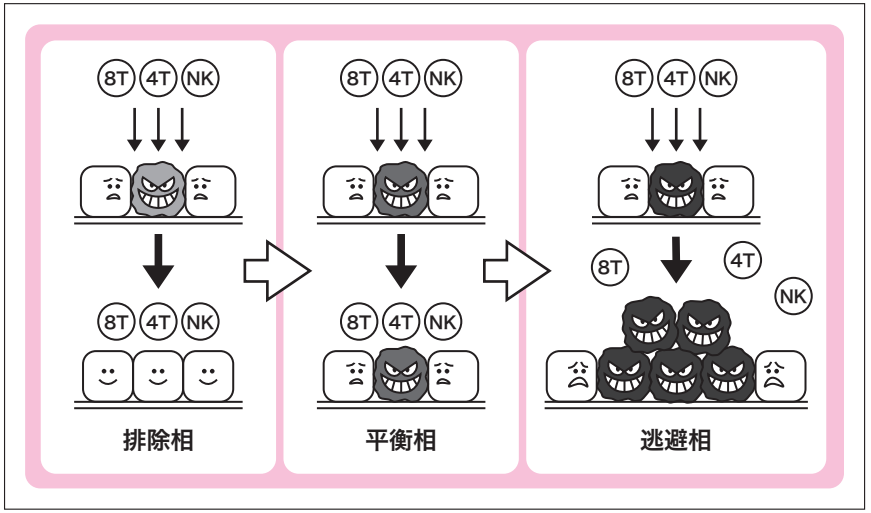


図１　がんの免疫編集

を蓄積します。この段階では，免疫系が排除できるがん細胞と排除から逃れるがん細胞が見かけ上の平衡状態にあります。しかし，この過程はがんが悪性度を増していく過程です。がん細胞が免疫系から逃れるのに十分な変異を蓄積すると，第３段階としての「逃避相」に至り，臨床的に明らかながんが発生することになります。がんの免疫編集という考えは，化学発がん実験で，正常な免疫機能をもつマウスと免疫不全マウスに発生したがんの悪性度を比較すると，より悪性度が高いのは免疫機能をもつマウスに発生したがんであることを示す発見などにより支持されています。がんの免疫治療は，このような状況で発生してきたがんを排除することを目指します。

がんの免疫治療と免疫チェックポイント阻害剤

がんの免疫治療は，がんに対する免疫反応を非特異的に増強する試みに始まり，次第にがん特異的な免疫応答を増強することに重点が移りました。その結果，**ワクチン療法**や腫瘍関連抗原に向かう抗体や免疫細胞を用いた治療法が開発されています。また，免疫系は過剰な反応が起こらないように，免疫反応に対して抑制性に働く安全装置を備えていて，**免疫チェックポイント**と呼ばれています。この免疫チェックポイントで働く分子の機能を阻害して，がんに対する免疫反応を増強する治療が行われています。

T細胞では，**CTLA-4**と呼ばれる分子と**PD-1**と呼ばれる分子が免疫チェックポイントで働く代表的な分子です。CTLA-4はT細胞が樹状細胞から抗原提示を受ける段階でブレーキとして働きます。一方，PD-1はT細胞がエフェクター機能を発揮する段階で働くブレーキです。これらのブレーキとして働く分子を阻害する物質が，**免疫チェックポイント阻害剤**で，抗CTLA-4抗体や抗PD-1抗体がこの目的に使われます（**図2**）。抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体は単独あるいは組み合わせて用いることで，がんに対して強い治療効果を示すことが明らかになりました。しかし，免疫チェックポイント阻害剤に応答しない例が半数以上あることや，自己免疫様の副作用（**免疫関連有害事象**）が起きることなど，克服するべき課題も見つかっています。免疫系が本来もっている安

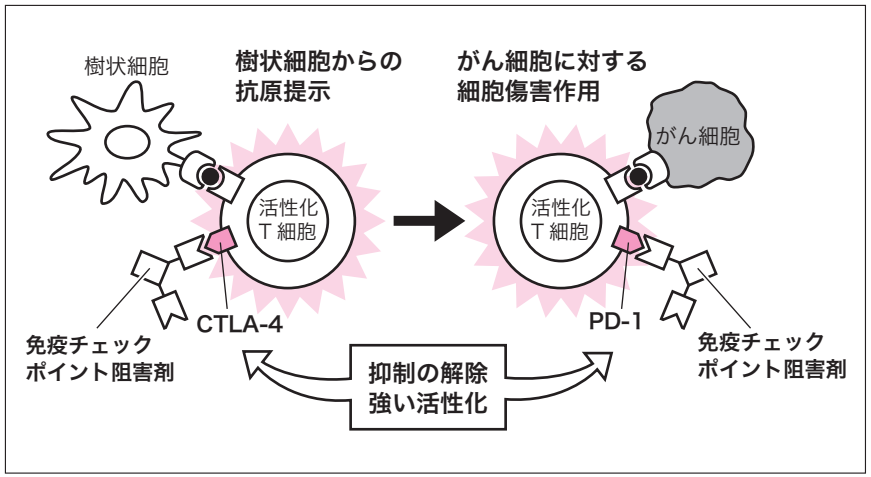


図２　免疫チェックポイント阻害剤の働き

全装置を人為的に解除して，がんに対する免疫応答を増強する新しいがんの免疫治療法の開発が積極的に進められています。

がんの免疫治療とキメラ抗原レセプター

がんの免疫治療に，遺伝子工学的に改変したT細胞を用いる臨床試験も試みられています。がん細胞を排除するためには，キラーT細胞を活発に働かせることが必要です。がん細胞を特異的に認識するキラーT細胞を大量につくり出す研究も進められていますが，ここでは遺伝子工学的に作製した**キメラ抗原レセプター**（chimeric antigen receptor：**CAR**）を発現させたT細胞を用いる試みを紹介します（**図3**）。

キラーT細胞はMHC分子に提示された抗原しか認識できません。しかもナイーブT細胞が活性化するためには，樹状細胞からの補助刺激も必要です。この問題を克服するために，CARではがん抗原特異的な抗体の可変部とT細胞レセプターの定常部を遺伝子工学的に連結させます。さらに，これとナイーブT細胞が活性化する際に必要な補助刺激分子の細胞内領域を連結させます。こ