

生体の免疫系組織における外的、内的情報処理機構

平山博史、伊藤正裕、佐藤研、妹尾一誠、福山裕三
旭川医科大学公衆衛生学講座 旭川市西神楽 4-5

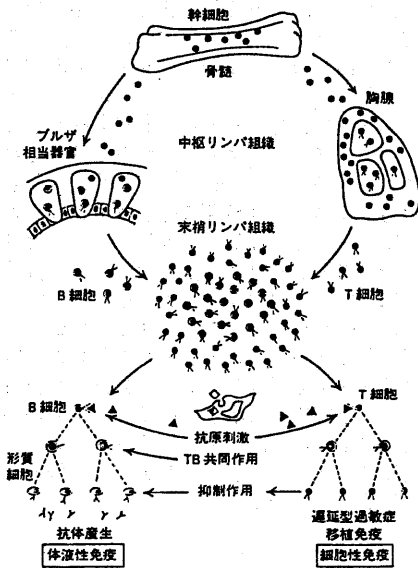
免疫系組織の異物に対する反応としての外的情報処理および自己内における免疫組織自体を調節する内的情報処理機構に関して医学生物学のおよび工学的視点から解説した。外的、内的機構ともネットワークを形成することではじめて免疫組織としての機能を有機的に発現することを強調した。免疫系が洗練され、機能的に統一される過程をクローン選択説と胸腺での細胞選択を用いて解説した。免疫の抗原反応特性は遺伝子の組み替え段階であらかじめプログラムされており抗原に遭遇する以前に決定されていることを説明した。

Exogenous and Internal Information Processing of the Immune System

H. Hirayama., M. Itoh, K. Sato, K. Seo and Y. Fukuyama
Department of Public Health Asahikawa Medical College Fax : 65-7168.

Exogenous and internal information processing of the immune system were introduced from the view points of medical biology and engineering. We emphasized the network formation of the immune system is the ultimate properties so as to react organically. Clonal selection hypothesis and thymus processing were introduced in order to refine and associate the immune system. All the immune reactions were preprogrammed at the genetic level with recombination among the specific regions before meeting the antigens.

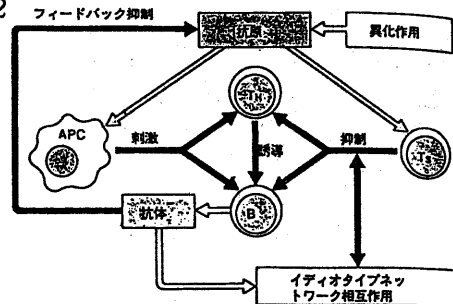
図 1

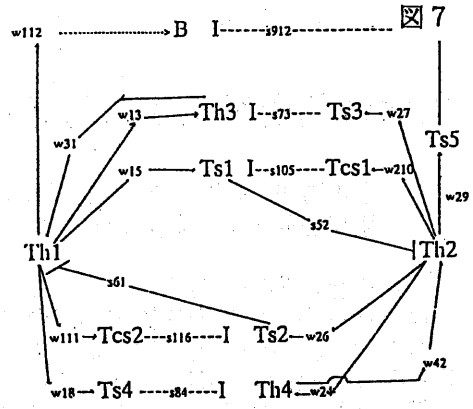
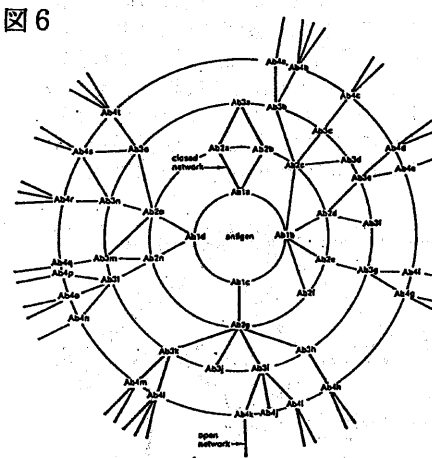
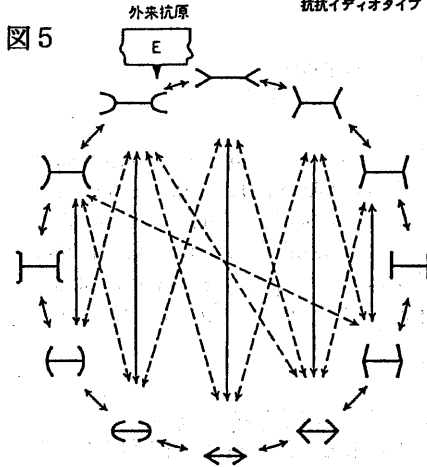
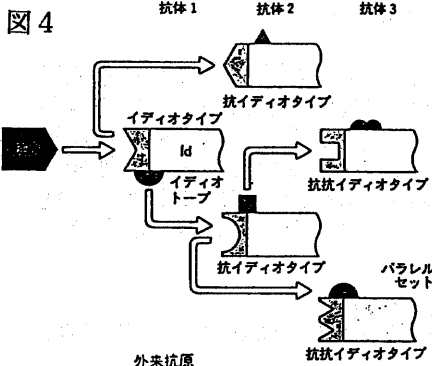
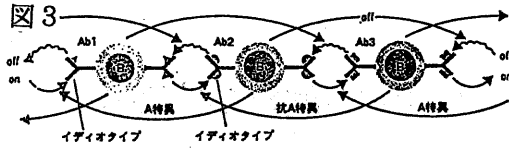


1. 免疫反応の定義とその構成

免疫とは伝染病など”疾患から免れる”ことを意味する。これはたとえ、一度は外敵の攻撃にさらされても二度目に外敵が侵入した場合、これに対して抗戦、撃退し得る能力といってもよい。免疫の応答は、1.外敵としての抗原の認識 2. 抗原の排除および 3. 攻撃されたことを記憶する。という3つの段階に要約される。免疫系はその発生(図1)から胸腺(Thymus)経由のT細胞系と

図 2





Brusa器官経由のB細胞系とに大別される。抗原が侵入することでT、B細胞両系が活性化されるとともにこれらが相互に作用しあって(図2)統率のとれた有機的外敵排除反応がおこる。

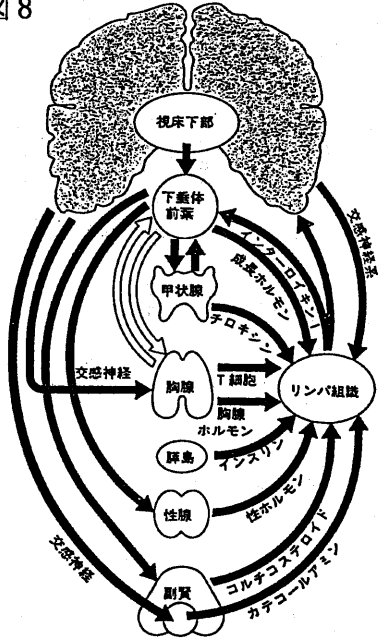
2. 組織行動としてのネットワーク構成

Jeme (1974) は免疫反応系全体が個々の細胞間で相互多重連絡網を形成して種々の機能的平衡状態間を遷移しあっているとするイデオタイプネットワーク学説を提唱した(図3)。その特徴は自己の産生した抗体も抗原とみなされ(図4)、また外来抗原もすでに自己がそれに遭遇する以前に自己内で認識されている(図5)点である。抗体は1つ1つ構造が異なる抗原と反応するため、抗体自身も多数の異なる固有構造を有する。ある抗体はそれ以外の抗体からみれば、非自己すなわち抗原であ

Jeme (1974) はこのように異なるイデオタイプ同士が連鎖的に第1波、第2波(図6)と連続して抗イデオタイプ抗体をつぎつぎと生成することによって、ある特定のイデオタイプのみが過剰な応答をしないように仲間同士で牽制しあって免疫系全体が動的平衡状態(図7)を形成すると考えた。

イデオタイプ抗体の構造から推定して自己内に存在している抗抗抗イデオタイプのうちの少なくとも1つは 外来抗原の分子構造と同一の構造を有していることになる(図4)。 Jemeは外来抗原と同一の構造を取りえる抗イデオタイプ抗体を内因性抗原すなわち内部イメージと呼んだ。つまり外来性の抗原は非自己ではなく、すでに自己の内部イメージとして存在している。そしてその外来抗原に反応するべき抗体(内部イメージ)は抗原と遭遇する前に予め抗原を認識している。 Jemeの説では、免疫系はすでに抗原に対してすらもそれに遭遇する以前にあらかじめ、抗原を認識できる機能がととのっているとしている。

図 8



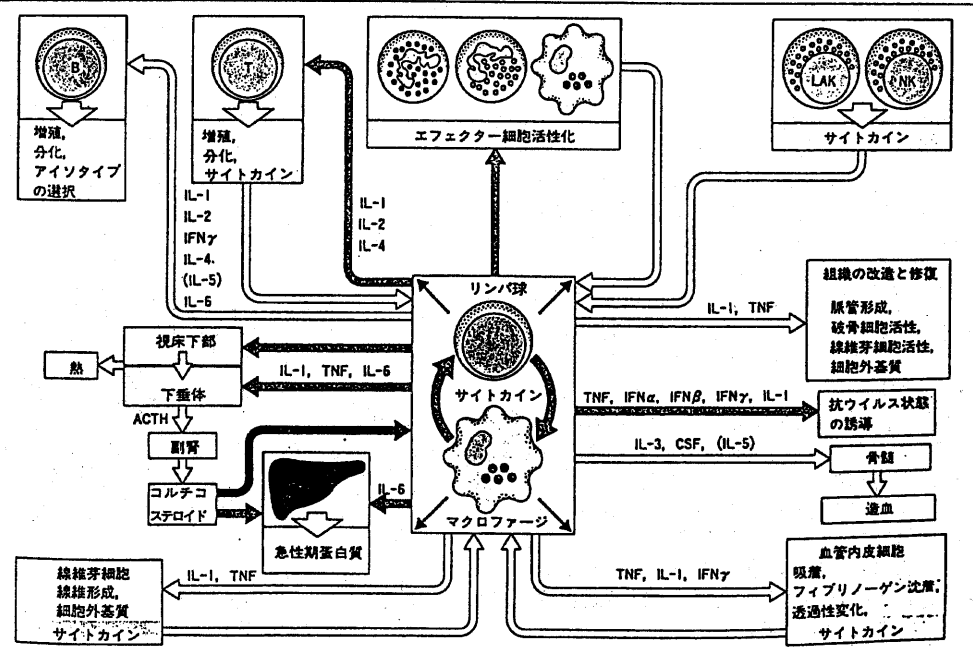
T細胞のあるものは単に免疫応答の中継役としてのみ働き、それ自体は直接免疫応答に関与しない。これらにはサプレッサーT細胞 (Ts) とコントラサプレッサーT細胞 (Tcs) がある。TS細胞はヘルパーT細胞を抑制するのみならずB細胞にも抑制を及ぼす。Tcs細胞はTS細胞を抑制する。このためヘルパーT細胞に対して脱抑制を行い間接的にT細胞を刺激する。しかし単独では作用できずサイトカインなどの支援が必要である。(図8)

3. 免疫系の生体全体における位置づけ.

免疫組織系はそれ単独で外敵排除活動しているわけではない。すなわち高度な中枢神経系の支配や、多彩な内分泌系の調節下に統御され効率のよい組織行動をとることで生体を防御している。(図9) リンパ組織は交感神経支配を受け、逆にリンパ球は液性因子を介して中枢神経、視床下部、下垂体の機能を調節している。副腎皮質ホルモン刺激ホルモンは免疫応答のフィードバック制御の主体をなしている。胸腺は神経や内分泌からの生化学的情報を受け取りそれを胸腺ホルモンによってリンパ球へ伝達する。このように免疫系は機能的に独立した組織ではなく、また一方的に神経、内分泌系に支配されることなく多くの臓器との機能的連携をとりながら外敵排除という固有の目的を遂行している。

図 9

サイトカインネットワークの生理的役割



TCR 遺伝子再構成
ランダムな TCR の発現

胸腺ストローマ (上皮細胞)
との接触

TCR と自己 MHC 産物 +
自己抗原の相補性による
選択

1. 自己寛容の成立
2. MHC 拘束性の獲得
3. T 細胞レパートリー
の形成

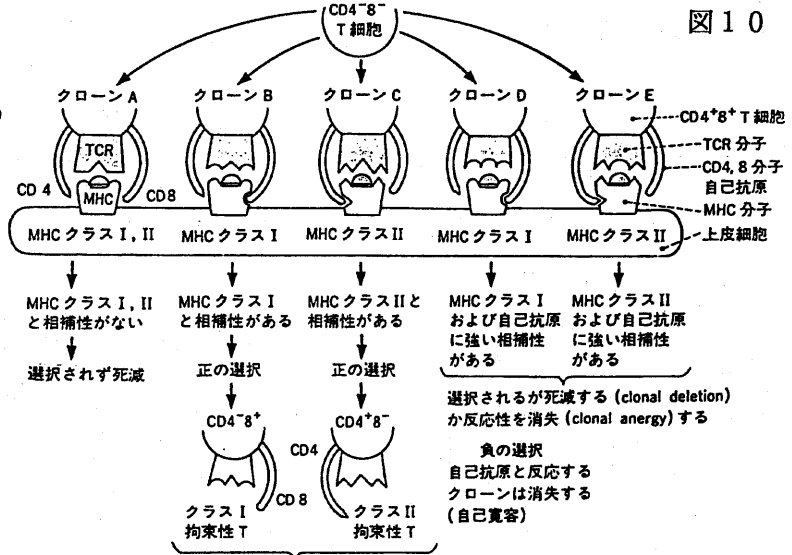


図 10

4. 戦略的因子としての液性因子 (サイトカイン) のネットワーク

免疫応答性 T 細胞は多くの種類の生理的活性タンパク質 (サイトカイン) を放出する。サイトカインが放出されるまでの過程は抗原特異的ではあるがサイトカインは液性因子であるため、任意の空間に拡散してしまうため抗原非特異的である。サイトカインは免疫系以外の間質結合組織細胞、中枢神経、肝臓、血管内皮細胞、造血幹細胞などに作用し免疫反応を効率よく遂行させるための戦略的因子であると位置づけられる。免疫応答は多角的戦略にもとずいて有機的に統合されてこそ、はじめてその目的を達成でき効率よく外敵を排除できる系である。

2. 自己抗原成分とは相補性がないが、MHC 成分のみ相補性があるならその T 細胞は自己を攻撃しないから生き残りが許される。一方
3. この相補性が強すぎる場合、即ち自己抗原および胸腺支持細胞の MHC の両者に T 細胞の受容体が一致している場合その T 細胞は抹殺される。なぜならこのような T 細胞は自己を攻撃してしまうからである。残った T 細胞は自己と反応しないもののみだから自己寛容能を体得している。このような分化、成熟、選別過程を経て種々の機能を有する分子構造体を T 細胞表面に発現する。

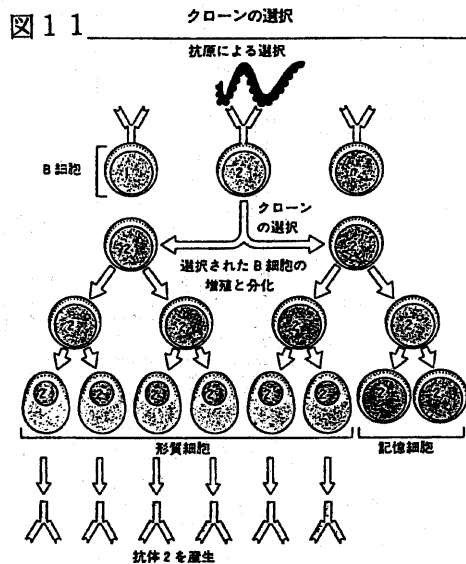
5. 同士討ち回避としての胸腺内 T 細胞教育と免疫的自己寛容

自己、非自己を認識するための主要組織適合抗原 (MHC) は免疫系が自己組織への攻撃回避に重要な役割をしている。T 細胞が自己組織は攻撃しないためには胸腺支持細胞が必要である。

T 細胞受容体を支配する遺伝子の再構成過程は確率過程であるため無差別に多数の受容体が生成されてしまう。このうちには自己を抗原と認識してしまい攻撃してしまうものも混在している。このため自己を抗原と認識してしまう反動的 T 細胞を選別し抹殺する機構が作動する。T 細胞受容体は胸腺内で胸腺支持細胞内の MHC (即ち自己の MHC 分子) と自己抗原との複合体に接触する。ランダムに生成された T 細胞のうちその受容体が

1. MHC-自己抗原複合体の自己抗原成分と MHC 成分の両者に相補性がないならその T 細胞は存在の意味がないので死滅する。

図 11



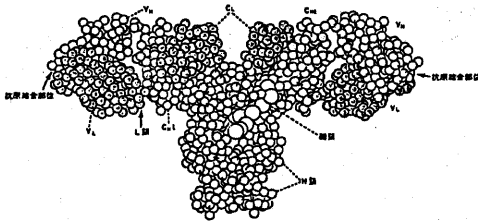
6. 免疫系の多様性とクローン選択説

Burnetのクローン選択説では免疫系は免疫反応を起こす以前にすでに各種抗体を準備していると説いている。すなわち抗原と遭遇するしないにかかわらず、あらゆる種類の抗原に対する対応を想定して抗原と遭遇する以前にあらかじめ抗原の種類に相応する数のリンパ球を保有しているとかんがえられている。つまり将来免疫反応に使用されるされないに無関係に、とにかくどのような抗原がきてもいいようにとりあえず前もってランダムに多種類の免疫反応機能を持ちあわせておこうとしている。後年この機構は遺伝子で規定されていることが判明した。ここまでの過程は抗原に依存しない。そして抗原刺激によりはじめて抗原特異性（相補的）のあるB細胞のみが選択的に分裂、増殖し抗体産生細胞クローンをつくる。こうして抗体産生のみを専門におこなうB細胞は機能的に分化し形質細胞と命名変更される。これらの細胞の子孫には記憶細胞がありかつて抗原と交戦した経験のあるB細胞上のレセプターと同じ構造を有する抗体（抗体）を産生する。（図11）

7. 抗原認識としての分子結合反応

T細胞B細胞両リンパ球系の免疫反応の究極的特性は非自己すなわち個々の抗原に対して特異的な分子構造を細胞膜表面（受容体）に有していることに帰納される。受容体鋭敏なセンサーの役割をしている。抗原の特性を決めるのはその3次元構造の表面に露出している分子の形状と電荷の分布パターンであり抗原決定基（エピトープ）（図12）と定義されている。抗原に結合できる受容体の抗原結合部の特異性はそのアミノ酸配列で決定される。3次元構造は抗原に対して、鍵（抗原）と鍵穴（抗体）の対応関係にありこれを相補的關係という。構造が相補的に一致した場合、抗原が“認識”されたと定義する。

図12



8. 高度な可動性を有したセンサーとしての抗体

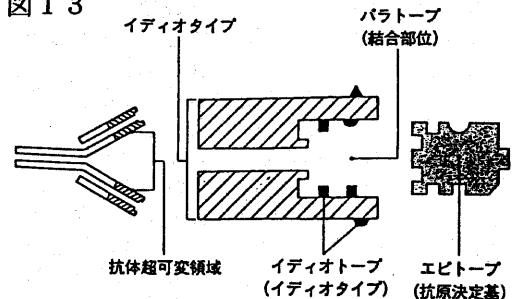
B細胞は抗原認識をB細胞膜表面に固定されている抗体分子を介しておこなう。抗体分子の一端（Fc）は細胞膜内に埋没し、もう一端の（Fab）は細胞外につき出している。この部分が細胞外界の抗原と特異的に結合し、受容体の機能をしている。即ち、抗体構造をゆうするペプチド鎖がB細胞表面に固定されていればB細胞膜における抗原受容体であり、これが分離放出されてしまえば、抗体と名称が変更される。

細胞膜にFc部を固定された抗体の可変部即ち受容体を介して特定の抗原を認識したB細胞は抗体産生を行う。このB細胞は抗原と反応した受容体と同一の機能を有した抗体を放出する。即ち、抗体はB細胞膜上に固定されていた受容体のコピーであり、分離放出されることにより可動性が著しく改善されたセンサーといえる。従って抗体はB細胞から分泌された後も、B細胞が認識した特定の抗原に選択的に結合する能力を有している。抗体はタンパク質であり、可溶性のため、それを産生した細胞よりもはるかに拡散能、移動能が優れている。このことは抗原が抗体を産生したB細胞から遠隔域に逃避しても免疫応答からは逃れ、免れ得ないことを意味する。

9. 事前予測としての抗体の遺伝子による規定。

抗体が多様性を有する機序として最も重要なのは遺伝子の組み換えである。1生命体が十万程度の種類の免疫特異性（抗体、T細胞受容体）を有していればほとんど全ての種類の抗原に対して結合部位を見つけあわせることができるといわれている。1個のリンパ球は1種類の抗体しか産生できないから、このような多種類の抗体を産生するためには、リンパ球は抗原の種類だけの膨大な種類が存在しなければならない。1つの遺伝子は1種類のリンパ球しか生成

図13



しないから それだけおおくの(十万程度)種類のリンパ球をうみだす多数の異なる種類の遺伝子が存在しなければならぬ。しかしそのような多くの遺伝子が生下時からすでに存在しているとは考えずらく、一生の間で遺伝子が変化でもしないかぎりには多種類の遺伝子は生じ得ないはずである。過去の定説では遺伝子は生命体が誕生してから死滅するまで絶対不変であるとされてきた。したがって定説からみればクローン選択説はあきらかに矛盾していた。しかし利根川が遺伝子は変化しうることを発見した。また1つの遺伝子が抗体のすべての部分の構造を規定しているのではなく、抗体のある特定部位の構造は特定の遺伝子によってのみ支配されていることも判明した。したがって、抗体のいろいろな部分を支配する異なった遺伝子はそれらの組み合わせを変えることで新しい構造の抗体を生成できる。これらの発見から、遺伝子が再構成されるすなわち遺伝子が変化することによって免疫反応を経験する以前に多種類の抗体を準備できると考えられるようになった。

10. 将来への備えとしての免疫学的記憶

獲得免疫が自然免疫と最も異なる特性である。一度遭遇した抗原に対し2回目以降の同一の抗原の侵入に対して初回応答よりも迅速かつ強力に反応をおこすことである。ワクチン療法の原理となっている。記憶細胞は初回反応の後に産生され、その後も体内に長く存在し同一抗原が侵入すると、より少量の抗原に対してより早く、より大量に、より強い親和性を有する抗体を産生する。記憶の機序は、単に反応する細胞が増員されるのではなく、むしろその質が向上することによる。すなわち、細胞膜に存在する免疫関与性分子構造が特定の抗原に対してより反応選択性が増したり、サイトカインの性質が鮮映化されることによる。

このような抗原親和度が増強すること、すなわち抗体、受容体の感受性がた充進することは、一種の適応現象である。適応の究極的メカニズムはやはり、遺伝子の再構成である。免疫系はクローン選択説で解説したとおり、あらかじめ、抗原に対して多くの抗体をゆうしている。しかしそれは、実際に抗原に遭遇する以前にあくまでも生体側の希望的観測にもとずいてランダムに産生されたものである。すなわち正確な抗原の設計図にもとずいてはいないのである。したがって、抗原と交戦する以前に産生されたいかなる抗体も完璧にはその構造が抗原と一致するものは存在しない。つまり抗原と結合した抗体の部分の空間にはそれらの分子間には多

少とも隙間が存在する。このことにもとずき、1回目の交戦が終了すると抗原の設計図は認識されている。したがってこれにもとずいて遺伝子の組み替えがおこり、つぎの攻撃に備えてより高精度な構造すなわち、相補性がより高度な抗体を産生するのである。サイトカインの項で説明したように、これらの因子は戦術よりも、戦略にかかわるため、サイトカインの性能が向上することは免疫応答戦略の洗練化といえる。

2回目の応答が強いもうひとつの理由として、抗原自体の特性にもとずく要素がある。再度侵入してくる抗原がその抗原性を増強させてくる場合である。すなわちウイルス、細菌などでも、それらの細胞膜特性が変化しうることから、抗原自体が遺伝子レベルで再構成がおこなわれ、より強力な抗原を発揮するからである。このことはカゼの周期的流行などからも容易に推定される。免疫系はこのような抗原特性の変化をもその遺伝子レベルで予測していると推定される。記憶による防御機能の強化は抗原性の変化と増強に備えての予測対応の1つとも解釈できる。

一般に記憶細胞は長寿と考えられていたが最近で短命な記憶細胞の存在も報告されている。即ち特定のクローンが繰り返し刺激されるため個々の記憶細胞の寿命は短いが反復する抗原刺激により免疫記憶が保たれているという説もある。このことは神経系とよく類似している。

11. まとめ

現在までの免疫研究は、その戦術(抗戦の道具)の研究、分析がほとんどであり、大局的な、戦略にたいする研究はほとんどみあたらない。このことは、生体防御反応すべてに共通する。ごく最近、免疫反応系の制御、統合戦略として、最短時間制御仮説や、免疫反応の抗原にたいする優先権反応が研究開始されている。これらは、まだ理論研究の段階であるが、今後、実験的研究と対比が待たれている。

12. 参考文献

- 1). 菊池告吉: "医科免疫学" 南江堂, 東京, (1995)
- 2). 多田富男: "免疫の意味論" 育土社, 東京, (1993)
- 3). 衛 作人: "免疫調節機構のネットワークモデル", 電子情報通信学会誌 D-II, J74, pp. 407-415 (1991)
- 4). Hirohumi, H: Priority for information processing in relation to immune reaction. Technical Report of IEICE. SSE 1996, 74, pp. 91-96 (1996)