

Title	歯科医のための免疫学：第6回 細胞性免疫とサイトカイン
Author(s)	奥田，克爾
Journal	歯科学報，95(2)：189-197
URL	http://hdl.handle.net/10130/2522
Right	

歯科医のための免疫学

第6回 細胞性免疫とサイトカイン

奥田 克爾

東京歯科大学微生物学講座

Immunology for Dentist

VI. Cell mediated immunity and cytokines

Katsuji OKUDA

Department of Microbiology,
Tokyo Dental College

BCGでモルモットを免疫した後に、ツベルクリンを皮内に注射すると24時間後に遅延型アレルギー反応が生じる。このBCG免疫モルモットの血液を採取し、リンパ球と血清成分に分けてそれぞれ別々にモルモットに移入してから、ツベルクリンを注射すると、リンパ球の移入を受けたモルモットだけが遅延型アレルギーを起こす(図6-1)。この遅延型アレルギーを媒介するのはリンパ球自体であり、これを**細胞性免疫**(cell mediated immunity または cellular immunity)という。

今まで解説してきたように抗体産生には、多くの細胞が関与しているし、逆に抗体は細胞性免疫を修飾する作用もあり、体液性免疫と細胞性免疫は完全に分離されるものではない。AIDSが発症すると細胞性免疫応答が低下し、カンジダ症、結核症、ヘルペスウイルスなどに対する防御能がなくなり、感染して重症になってしまう。ここではこのような感染防御に働く細胞性免疫についても解説する。

細胞性免疫を媒介する細胞間の情報伝達物質である**サイトカイン**(cytokine)¹⁾や情報伝達に不可欠な**細胞接着分子**(adhesion molecule)²⁾は、細胞性免疫を理解するために整理しておかなければならない。サイトカインであるインターロイキン、細胞傷害性サイトカイン、インターフェロンの多くは、遺伝子組み換え技術で生成され、分子レベルでの解析がなされている^{3,4)}。

遺伝子組換え技術で作られたインターフェロンは、病気の治療に応用されており、その作用などについても理

解しておかなければならない。

1. 細胞性免疫に基づく応答

1) 移植臓器・腫瘍細胞の傷害

HLAが同一でない限り、レシピエントのキラーT細胞はドナーの標的細胞膜上のクラスI抗原にその抗原レセプターによって結びつく。この際クラスII抗原と反応したヘルパーT細胞の刺激を受けてキラーT細胞は標的細胞を破壊する(図6-2A)。

キラーT細胞は、ヘルパーT細胞の補助を受けて腫瘍細胞を攻撃する。また活性化されたマクロファージも腫瘍細胞を攻撃する。

2) 感染防御作用

結核菌は、マクロファージに貪食されてもその細胞内で増殖する細菌である。これらの細菌を駆逐するためには、細胞自身が防御能を発揮して細菌の増殖を許さないような細胞性免疫応答が働かなければならない。そのような細胞性免疫が成立している場合、T細胞が対応する抗原と反応して**マクロファージ活性化因子**(macrophage activating factor, MAF)を出すため、マクロファージが活性化された細胞内での菌の増殖を許さない。

Candida albicans に対する感染防御でも細胞性免疫が大きな役割を果たしている。活性化されたマクロファージなどによって *C. albicans* の増殖を許さない細胞性免疫が働いている。

ウイルスに感染した細胞の細胞膜上に、その感染ウィ

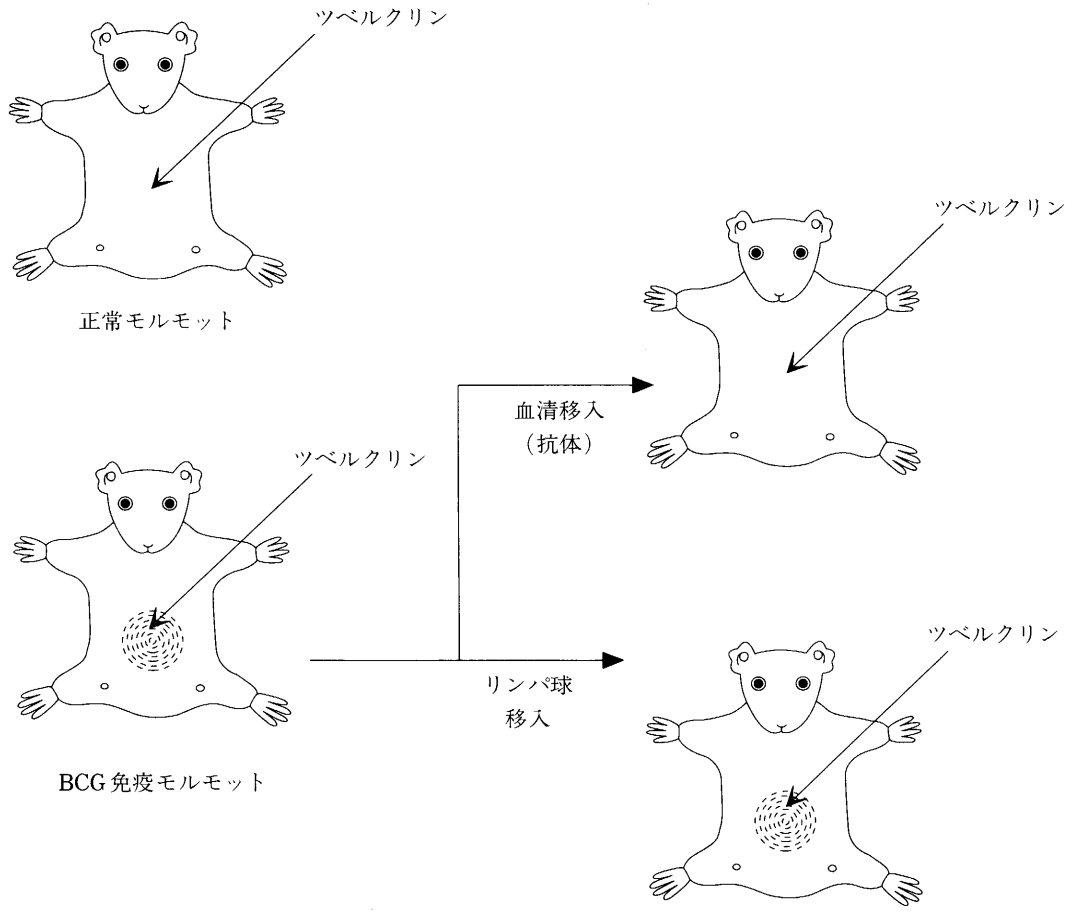


図6-1 移入されたリンパ球が出すサイトカインによって遅延型アレルギー反応が起るが、抗体はそのような免疫応答に関与していない。

ルス抗原が発現されることがある。その抗原を認識したキラーT細胞がそのウィルス感染細胞を攻撃して細胞を破壊してしまう。ウィルスは生きた細胞内に寄生してはじめて増殖するものであるため、宿主となる細胞が破壊されるとウィルスはその増殖の場を失うことになり死滅する(図6-2B)。

3) 遅延型アレルギーの誘発

代表的な遅延型アレルギーがツベルクリン反応である。遅延型アレルギーは、抗原と結合した免疫担当細胞が放出する炎症性サイトカイン(inflammatory cytokine)によって起きてくる。

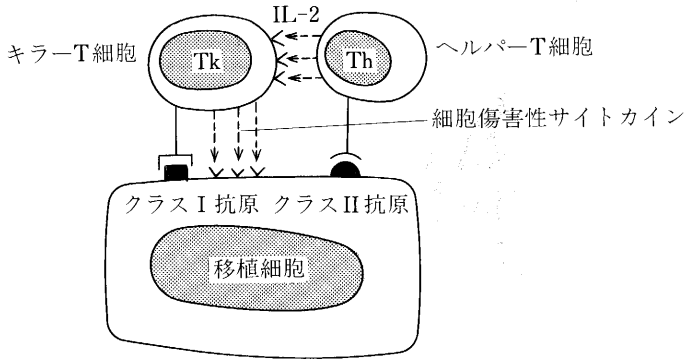
化粧品に含まれる低分子物質、めっき製品、うるし、革製品、クロムやニッケルなどの金属は、ハプテンであるが、表皮細胞のタンパク成分と結びついて抗原性を発揮し、細胞性免疫を引き起こす。二回目に皮膚からそれ

らのハプテンが入り込むとT細胞が刺激を受けリンホカインが産生されるため、アレルギー性皮膚炎(allergic contact dermatitis)が誘発される(図6-2C)。

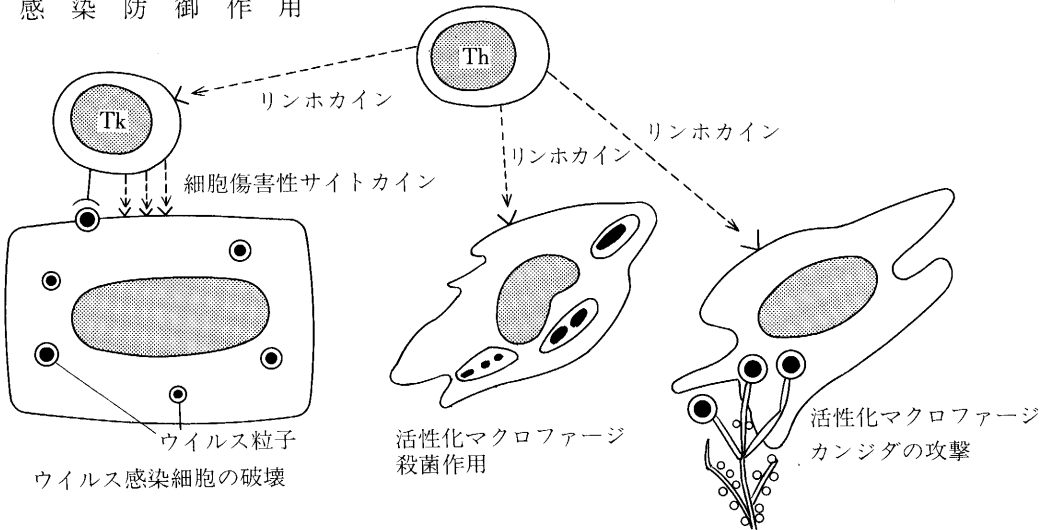
2. サイトカインの定義

細胞間の情報伝達物質のうちリンパ球が出すものをリンホカイン(lymphokine)、マクロファージ系の単球が出すものをモノカイン(monokine)というが、産生細胞が多岐にわたるだけでなく複数の細胞情報伝達物質を出すことからそれらをサイトカイン(cytokine)と総称していったようになった¹⁾。また細胞間すなわちインター(inter)の情報伝達に関わる白血球の出すもの(leukocyteの出すleukin)ということでインターロイキン(interleukin, IL)と名付けられた。さらに宿主細胞の産生する抗ウィルス因子であるインターフェロン(interferon, IFN)も

A. 移植臓器・腫瘍細胞の傷害



B. 感染防御作用



C. 遅延型アレルギーの誘発

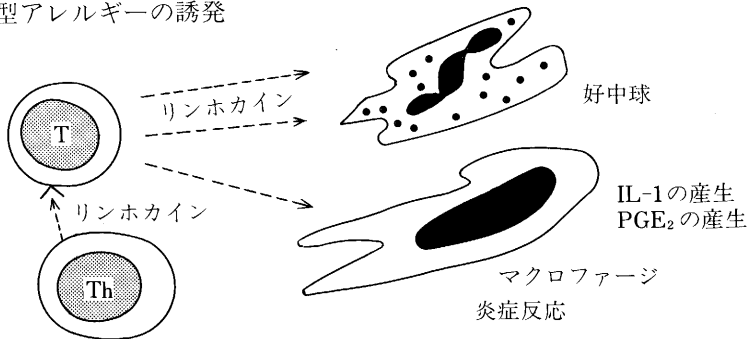


図6-2 細胞性免疫応答の主な作用

サイトカインに含まれる。

サイトカインが産生されるとそれに対応する特異的なレセプターによって細胞が活性化され、それぞれのサイ

トカイン特有の生理学的活性が発揮される。多くのサイトカインの生理活性は、単一の働きでなく多様である。さらに異なるサイトカインが同じ様な生理活性を示すこ

とがある(表6-1)。また複数のサイトカインが相乗的に作用を示すこともある。

あるサイトカインが作られると、その刺激を受けて次のサイトカインの産生が誘導される。それを**サイトカインネットワーク**(cytokine network)とよんでいる。また一方的にその反応が進まないようなサイトカイン産生抑制機構も作動してサイトカインネットワークが機能する。

骨髄の幹細胞は増殖しながらリンパ球系、マクロファージ系、顆粒球系、血小板系へと分化し、それぞれの細胞系の一つの細胞が増殖して細胞集塊(コロニー, colony)を作る。サイトカインはその過程でも密接に関与している。コロニー刺激因子(colony stimulating factor, CSF)は、コロニーの細胞増殖を促進させるサイトカインである。

組織の修復にもサイトカインが関わっている。血小板、骨細胞、マクロファージやリンパ球が産生する形質転換増殖因子(transforming growth factor, TGF)は、線維芽細胞や骨芽細胞を増殖させ組織の修復を促すサイトカインである。

血小板をはじめとして巨核球、マクロファージ、血管内皮細胞などが産生する血小板由来発育因子(platelet derived growth factor, PDGF)は、線維芽細胞、平滑筋細胞、線毛血管内皮細胞を増殖させる作用やコラーゲン合成促進作用を示すサイトカインである。PDGFは組織の修復に働くが、平滑筋細胞を血管内膜に集積させて動脈硬化というマイナスの働きもするサイトカインである。

3. インターロイキン

インターロイキン-1 (interleukin-1, IL-1)は、マクロファージ、B細胞、NK細胞、血管平滑筋、

表6-1 サイトカインの定義

- | |
|---|
| 1. 生体細胞の産生する糖タンパクである。 |
| 2. 微量で特徴的な作用を示す。 |
| 3. 細胞表面にある特異的レセプターと結合してはじめて生物学的活性を發揮する。 |
| 4. いったん産生されるとHLAが異なっても非特異的に生物学的活性を示す。 |
| 5. 作用の多重性、相乗性があり、サイトカインネットワークが構成されている。 |
| 6. 生体の恒常性に働くと考えられるが、細胞傷害性サイトカインや炎症性サイトカインなど生体にマイナスに働くものもある。 |

線維芽細胞などによって産生される。細胞内で分子量31KDaの前駆体として合成され、細胞外で17.5KDaのものが分断されて作用を示す。等電点の異なる2種類のIL-1が存在する。IL-1 α は159のアミノ酸で構成され、IL-1 β は153のアミノ酸から構成される。

細菌の内毒素成分などはマクロファージなどを刺激してIL-1の産生を導く、その結果好中球やマクロファージの遊走が促進され、血管への付着が促され血管外への遊出が起こる。さらに好中球からの顆粒酵素が放出され炎症が起きる。

IL-1は中枢神経系に作用し、免疫系と内分泌系の相互作用を助ける。またIL-1は脳の神経細胞からプロスタグランジンE₂(prostaglandin E₂, PGE₂)を産生させ、体温中枢に働き発熱を引き起こす。

IL-1はキラーT細胞の発現、NK細胞の活性化、マクロファージの活性化などを引き起こし、腫瘍細胞の排除やウィルス感染細胞の破壊に関与したり、老廃物の処理や組織の修復にも関わっている。

IL-1は、破骨細胞活性化因子(osteoclast activating factor, OAF)としても知られ、PGE₂の産生などを起こして骨の吸収を引き起こす。IL-1は、他にリンパ球増多因子(lymphocyte activating factor, LAF)、内因性発熱因子(endogenous pyrogen, EP)などとしても働く(図6-3)。

IL-1レセプターにIL-1が結びつくとそのシグナルが細胞内に伝えられてはじめてさまざまな生理学的活性が発現してくる。T細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞に発現されるIL-1レセプターは、552のアミノ酸からなり80KDaであるのに対し、B細胞、マクロファージ、好中球のIL-1レセプターは374のアミノ酸からなり68KDaである。

IL-1の作用を阻害するIL-1インヒビター(IL-1 inhibitor)は、マクロファージなどによって作られ、IL-1レセプター拮抗者(IL-1 receptor antagonist)とよばれる。

IL-2は、リンパ球増多因子として知られる。その他の機能やレセプターについても、分子レベルでの解析がなされているし、各インターロイキンの結合がどのようにしてそれぞれのレセプターをもつ細胞の細胞内へシグナルを伝えるかについてもその全貌が明らかにされている(表6-2)。

4. 細胞傷害性サイトカイン

キラーT細胞、NK細胞、K細胞などは移植細胞、

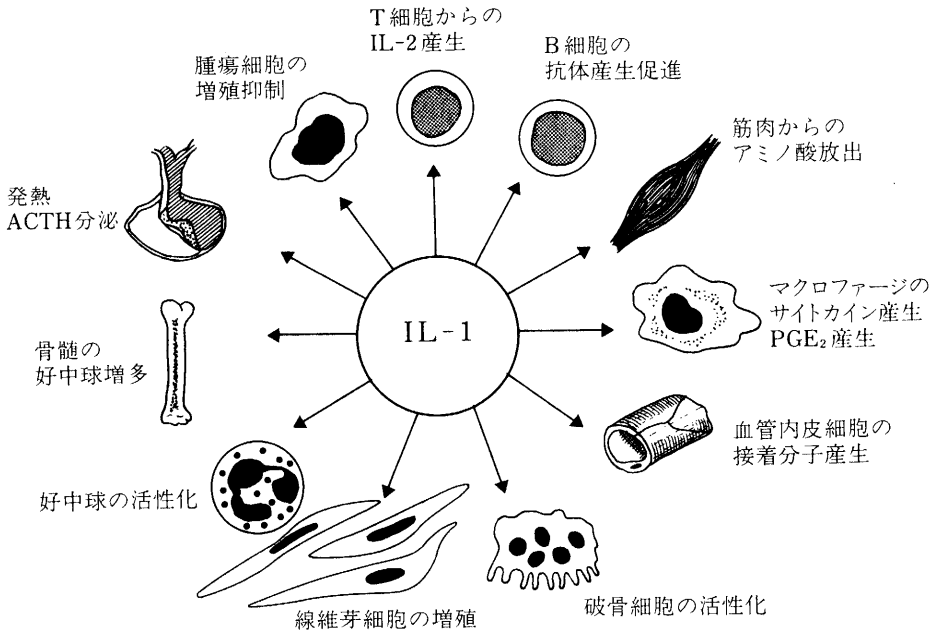


図6-3 IL-1の多様な生物活性

ウイルス感染細胞さらには腫瘍細胞を傷害する。活性化したマクロファージにもそれらの細胞を傷害する能力がある。標的細胞を攻撃するために出すサイトカインは、リンホトキシン(lymphotoxin, LT), 腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF α), NK細胞傷害因子(NK cytotoxic factor, NKCF)などで、その機能から細胞傷害性サイトカインと総称される。

リンホトキシン(LT)は、抗原と反応し活性化したキラーT細胞の産生する分子量25KDaのサイトカインである。キラーT細胞が標的細胞表面抗原にそのレセプターで結合して標的細胞を攻撃して傷害する。腫瘍壊死因子であるTNF α と同じような作用のあることからTNF β ともよぶ。

腫瘍壊死因子 α (TNF α)は、活性化マクロファージ、B細胞、T細胞、NK細胞、LAK細胞の産生する分子量17KDaのサイトカインである。TNF α は、標的とする腫瘍細胞表面のTNF α レセプターに結びついてその細胞の代謝に変化を与えて傷害する。またTNF α はマクロファージの活性化をもたらす作用もあり、活性化したマクロファージは腫瘍細胞を攻撃するようになる(図6-4)。

NK細胞傷害因子(NKCF)は、細胞傷害性サイトカインである。NKCFは標的細胞のNKCFレセプターに結びついて、その細胞膜に穴をあけて細胞を傷害す

る。細胞傷害性サイトカインのなかにパーホリン(perforin)とよばれる補体のC5b6789と類似的作用をもつタンパクも含まれる。パーホリンは、T細胞、NK細胞、LAK細胞が産生するサイトカインで標的細胞の細胞膜に穴をあけて破壊する。

5. インターフェロン

同時に2種類のウイルスが感染した際に、片方のウイルスの増殖が抑えられたこと、すなわち干渉(interfere)があったことから、その抗ウイルス因子をインターフェロン(interferon, IFN)とよんだ。IFNは糖タンパクで α , β , γ の3種類に分類される(表6-3)。IFN γ は直接ウイルスを攻撃することができないが、IFN γ によって産生される抗ウイルス性タンパクによってmRNAの分解、ウイルスタンパクの合成阻害、tRNAに対するアミノ酸レセプターの阻害などで抗ウイルス活性を示す。

IFN α とIFN β は、抗ウイルス性タンパクを産生することによって抗ウイルス作用を示す。近年IFN α の投与によってC型肝炎ウイルス(HCV)感染による肝機能の低下を防ぎ、効果的な機能回復をもたらすことができるようになってきている。今後、究極の抗ウイルス剤としての研究がさらに展開されていこう。

IFNには免疫担当細胞に作用するサイトカインとし

表6-2 インターロイキンの特性と機能

インターロイキン	産生細胞	分子量	別名あるいは類似因子	作用
IL-1	マクロファージ B細胞 NK細胞 線維芽細胞 血管内皮細胞	IL-1 α 17.5KDa IL-1 β 17.3KDa	リンパ球活性化因子(LAF) 内因性発熱因子(EP) 単核細胞走化因子(MCF) B細胞活性化因子(BAF) 破骨細胞活性化因子(OAF)	1. T細胞からのリンホカイン産生亢進 2. 活性化B細胞の分化 3. NK細胞の活性化 4. PGE ₂ 産生促進 5. 線維芽細胞の増殖 6. 発熱作用 7. 骨の吸収促進
IL-2	T細胞 NK細胞	15.4KDa	T細胞増殖因子(TCGF)	1. T細胞の増殖 2. 胸腺細胞の増殖 3. キラーT細胞の誘導 4. NK細胞の活性化 5. B細胞の分化と増殖
IL-3	T細胞 肥満細胞 好酸球	25KDa	肥満細胞増殖因子(MCGF)	1. 骨髄幹細胞の増殖
IL-4	T細胞	50KDa	B細胞刺激因子(BSF) T細胞増殖因子(TCGF) 肥満細胞増殖因子(MCGF)	1. B細胞の増殖 2. IgEの分泌促進 3. T細胞の増殖
IL-5	T細胞	20KDa	好酸球分化因子(Eo-DF) B細胞増殖因子(BCGF) B細胞分化因子(BCDF)	1. IgM, IgAの分泌促進 2. 好酸球の分泌と誘導
IL-6	T細胞 B細胞 マクロファージ 線維芽細胞 肥満細胞	20KDa		1. 免疫グロブリンの分泌促進 2. 形質細胞の増殖と誘導 3. T細胞の活性化 4. キラーT細胞の分化と誘導 5. 骨髄幹細胞の誘導と刺激
IL-7	胸腺間質細胞 骨髄間質細胞	20KDa		1. 胸腺細胞の増殖 2. B細胞の増殖 3. 活性化T細胞の増殖
IL-8	マクロファージ 線維芽細胞 血管内皮細胞	8KDa	好中球活性化ペプチド-1(NAP-1) 好中球走化因子(NCF)	1. 好中球の活性化 2. 好中球の遊走 3. T細胞の増殖
IL-9	T細胞	40KDa		1. CD4 ⁺ T細胞の増殖 2. 胸腺細胞の増殖
IL-10	T細胞 マクロファージ 肥満細胞	17KDa	サイトカイン合成阻止因子(CSIF)	1. IFN γ などのサイトカイン産生抑制
IL-11	骨髄線維芽細胞	23KDa		1. B細胞刺激 2. マクロファージ刺激
IL-12	B細胞	75KDa	NK細胞刺激因子(NKSF) キラー細胞成熟因子(CLMF)	1. 活性化T細胞の増殖 2. キラーT細胞の発現促進 3. NK細胞の活性化促進

略名

LAF : lymphocyte activating factor
EP : endogenous pyrogen
MCF : monocyte chemotactic factor
BAF : B cell activating factor
OAF : osteoclast activating factor
TCGF : T cell growth factor
MCGF : mast cell growth factor
BSF : B cell stimulating factor

Eo-DF : eosinophil differentiating factor
BCGF : B cell growth factor
BCDF : B cell differentiating factor
NAP-1 : neutrophil activating peptide-1
NCF : neutrophil chemotactic factor
CSIF : cytokine synthesis inhibitory factor
NKSF : natural killer cell stimulating factor
CLMF : cytotoxic lymphocyte maturation factor

マクロファージ

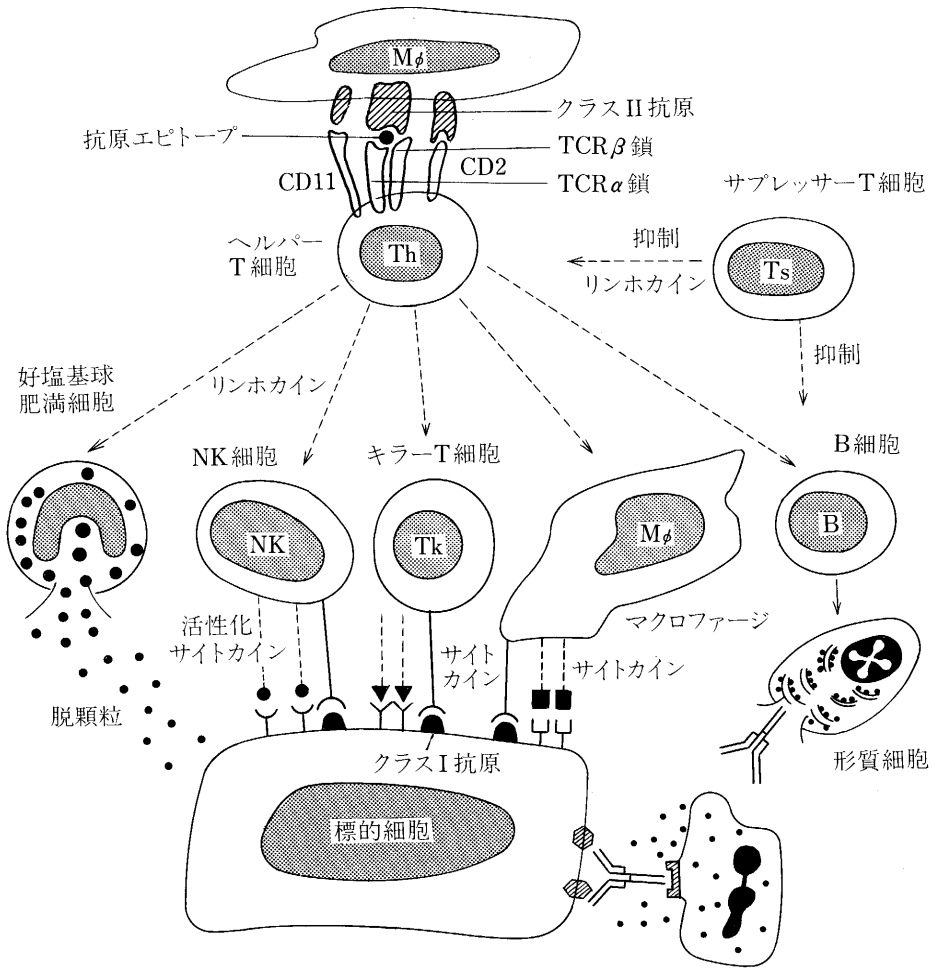


図6-4 サイトカインと細胞傷害

での働きもある。

- (1) 活性化B細胞に作用して抗体産生細胞(形質細胞)への分化を促進する。
- (2) キラーT細胞, NK細胞の細胞傷害作用を促進する。

表6-3 インターフェロンの種類と特性

	IFN α	IFN β	IFN γ
産生細胞	好中球 マクロファージ	線維芽細胞	T細胞 NK細胞
主な誘発因子	ウィルス感染	ウィルス感染	免疫刺激
分子量(KDa)	15~24	22~29	40~60
アミノ酸数	166	166	143, 146

- (3) マクロファージを活性化させ、その殺菌作用や腫瘍細胞傷害作用を促進する。
- (4) インターロイキン-4 (IL-4)の産生を抑制し、IgE分泌を抑える。

マクロファージを活性化させるIFN γ は、マクロファージ活性化因子(macrophage activating factor, MAF)ともよばれる。またIFN γ は、IL-4の産生を抑えることから喘息や花粉症のアナフィラキシー型アレルギー抑制性のサイトカインとしても注目されている⁵⁾。

6. 細胞同士の情報伝達に必要な接着分子

免疫担当細胞間の情報伝達がサイトカインでなされている場合、サイトカインはリガンド(ligand)で相手の

表6-4 免疫グロブリンスーパーファミリー接着分子

接着分子	分布	リガンド・レセプター
免疫グロブリンH鎖	B細胞, 体液	抗原
免疫グロブリンL鎖	B細胞, 体液	抗原
T細胞レセプター	T細胞	MHC分子上の抗原ペプチド
MHCクラスI抗原	ほとんどの細胞	T細胞レセプター
MHCクラスII抗原	抗原提示細胞, B細胞	T細胞レセプター
CD3	T細胞	
CD4	ヘルパーT細胞	MHCクラスII抗原
CD8	キラーT細胞, サプレッサーT細胞	MHCクラスI抗原
CD2	T細胞, NK細胞	LAF-3
CD28	活性化T細胞	
LAF-3	ほとんどの細胞	CD2
ICAM-1	ほとんどの細胞	LAF-1
VCAM-1	血管内皮細胞	フィブロネクチン
FcレセプターII	マクロファージ, 好中球	IgG
NCAM	神経組織	NCAM
PDGFレセプター	ほとんどの細胞	PDGF

MHC : major histocompatibility complex

CD : cluster of differentiation classification

LAF : lymphocyte activating factor

ICAM : intracellular adhesion

VCAM : vascular cell adhesion molecule

NCAM : neutral cell adhesion molecule

PDGF : platelet-derived growth factor

細胞のレセプター(receptor)に結びつく。サイトカインを介せず細胞同士が接触して情報を伝達する場合、**接着分子(adhesion molecule)**が関与する。接着分子で情報を伝達する場合、どれがリガンドでどれがレセプターか区別できない²⁾。

接着分子群の種類は多く、いくつかのファミリーに分けられ、その機能も異なる。すでにマクロファージなどの抗原提示細胞からT細胞などへの抗原情報の伝達、炎症部位への好中球の集積などにおいて接着分子の構造や機能について述べてきたが、ここではそれらの接着分子を各ファミリーごとに総めて紹介することにする。

免疫グロブリンは2本づつのH鎖とL鎖が基本となり、さらにH鎖は4~5個、L鎖は2個のドメインを作っている。**免疫グロブリンスーパーファミリー(Ig superfamily)**とは、免疫グロブリンの各ドメインに類似した分子構造をもつ可溶性タンパクあるいは細胞表面上の接着分子タンパクをいう。したがって免疫グロブリンもその接着分子ファミリーである。表6-4に総めたようにその接着分子の種類も多く、それぞれ情報伝達における機能に違いがある。

細胞間接着のために必須なCa²⁺依存性の膜貫通タンパク群が**カドヘリンスーパーファミリー(cadherin**

superfamily)である。この接着分子ファミリーは、腫瘍の浸潤性や転移性に深く関与すると考えられている。

細胞外の情報を細胞骨格に伝達(integrate)する分子という意味から**インテグリン(integrin)**と命名された接着分子である。インテグリンはα鎖とβ鎖から構成されるラミニン、コラーゲン、フィブロネクチン、フィブリノーゲンなどに接着する分子群である。

成人のリンパ系細胞は約2兆個で重量にすると1kgにも達する³⁾。そのリンパ球は血流からリンパ組織そしてリンパ管を通り再び血流に入るという循環をしている。リンパ球は血流からリンパ組織に入る際、毛細血管静脈の内皮細胞に接着する。このようにしてリンパ球が各リンパ組織へ移行することを**ホーミング(homing)**という。ホーミングの際に毛細血管静脈と特異的に結合するリンパ球の細胞膜上の接着分子が**セレクトインファミリー(selectin family)**である。この接着分子は選択(select)として特定の糖に結合する**レクチン(lectin)**タンパクを結びつけるという意味でセレクトインと名付けられた。血管内皮細胞上の endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1)や granular membrane protein-140 (GMP-140)などがセレクト

チンファミリーに属する接着分子である。

7. 老化と細胞性免疫機能の低下

リンパ球は一日で100億個づつ死亡し、一秒間に100万個づつ入れ替わる計算になる。細胞性免疫応答の中核の役目をするT細胞は、胸腺で教育を受けて補充されていく。しかし胸腺は、老化の最も進む臓器であることはすでに第1回の免疫応答に関わる臓器のところで述べてきた通りである。胸腺が老化して退化することはそのまま細胞性免疫機能の低下を意味する⁷⁾。さらにT細胞に依存する抗体産生機能も低下する。

癌細胞を察知して破壊するキラーT細胞の働きは、老化につれて低下してしまう。老化とともに突然変異などで発生した癌細胞を非自己として認識して傷害して排除させるようなT細胞系の作用がなくなってしまう。したがって胸腺機能の低下イコール癌年齢と言うことができる。

老化して細胞性免疫機能が低下すると特定のウィルスに感染し易くなるし、感染後の症状も若い者に比べ症状も重くなり経過も長い。老化によってサイトカインの産生、サイトカインのネットワークがうまく作動しないためである。例えば老化とともにIL-1の産生能は低下するし、脳の温熱中枢のIL-1レセプターの感受性

も低下するため、発熱がなかなか起きてこない。

老化につれてIL-2の産生も低下する。そのため細胞傷害性T細胞の活性も低下してしまう。ところがIL-4とIL-6の産生は老化とともに増えてくる。これらのインターロイキンが増えるとIgG、IgAの産生が促進される。事実高齢者ほど血流中のIgGとIgAの量が多い。しかしながら、それらの免疫グロブリンは自己と非自己の区別が出来ない無駄な抗体といえる⁵⁾。要約すると老化は、細胞性免疫機能の低下をもたらしたり、好ましくない免疫応答を引き起こすことになる。

文献・図書

- 1) 宮坂信之編集(1992)：サイトカイン，メジカルビュー社，東京。
- 2) 宮坂昌之編集(1992)：接着分子，メジカルビュー社，東京。
- 3) 平野俊夫編集(1993)：免疫のしくみと疾患，羊土社，東京。
- 4) 多田富雄，谷口 克編集(1993)：免疫工学の進歩，医学書院，東京。
- 5) 矢田純一著(1993)：医系免疫学，中外医学社，東京。
- 6) 多田富雄著(1993)：免疫の意味論，青土社，東京。
- 7) 今堀和友(1993)：老化とは何か，岩波新書，東京。