

第48回総会特別講演

遅延型過敏症と細胞内寄生性微生物

Byron H. Waksman

Yale 大学医学部微生物学教室

受付 昭和48年7月21日

The 48th Annual Meeting Special Lecture

CELL-MEDIATED HYPERSENSITIVITY AND
INTRACELLULAR PARASITISM*

Byron H. Waksman

(Received for publication July 21, 1973)

Cell-mediated immune reactions involve the interaction of sensitized T-lymphocytes with their specific antigen and cell activation. The activated lymphocytes exert a direct cytotoxic action on cells with which they are in contact and release soluble mediators producing a variety of effects, both cytotoxic and stimulatory, on adjacent tissue. These include lymphotoxin, permeability factors, chemotactic factors for neutrophils, eosinophils, monocytes, and other lymphocytes, factors affecting DNA synthesis and the proliferation of adjacent cells, activation factors for macrophages, interferon, pyrogenic factor, and transfer factor conferring specific reactivity on other lymphocytes. T-lymphocytes appear to be heterogenous with respect to the identity and amount of the mediators they release. The resulting inflammation may therefore vary between pure lymphocytic infiltration with tissue destruction (as in some tumor immunity), macrophage infiltration and activation (as in most "delayed" reactions), predominantly basophilic or eosinophilic infiltrates (as in cutaneous basophil hypersensitivity and the "retest" reaction), and plasmacytic infiltration. Macrophage activation is accompanied by enhanced destruction of intracellular microorganisms and appears to be the principal effector mechanism of immunity in such infections as tuberculosis and leishmaniasis.

1. はじめに

細胞性免疫は、細菌抗原やウイルス抗原に対する遅延型過敏症、接触過敏症、同種移植片や腫瘍に対する拒絶反応、ある種の実験的自己免疫病、肉芽腫症などを含む広汎な免疫反応の領域を意味している。この領域の研究の歴史をふり返ると、大きく3つの時期に分けられる。第1の時期は、純粋に形態学的な研究が行われた時代で

ある。第2の時期には、生体内実験が主となり、細胞移入実験、胸腺摘出や抗リンパ球の投与などによる免疫抑制実験、同位元素標識サイミジンや蛍光抗体の使用による細胞レベルでの解析などが広く行われた。第3の時期は約10年以前より始まったものであり、試験管内での解析がこの研究領域に取り入れられた。

遅延型過敏症による反応または損傷の基本的形態学的変化は、血管周囲へのリンパ球とマクロファージの集合

* From the Department of Microbiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Conn., U.S.A.

であり、リンパ球数の割合は低いことが多い。典型的な例として、モルモットの実験アレルギー脳脊髄炎を紹介しよう。損傷部にみられる単核細胞の多くはマクロファージであり、一部はリンパ球である。標識サイミジンを発症している動物に投与し24時間後に観察すると損傷部の単核細胞の多くのものが標識されている。すなわち、これらの単核細胞は活発に分裂していた細胞である。

2. 遅延型過敏症と胸腺由来リンパ球

ここでは、リンパ球に関する主要な問題点をまとめてみよう。遅延型過敏症の成立における主役は、胸腺由来リンパ球またはTリンパ球と呼ばれる細胞である。二次的に関与する細胞はマクロファージであることが多いが、特殊な例では、骨髄由来の抗体産生前駆細胞(Bリンパ球)、好塩基球または好酸球がマクロファージの代りに関与する。

Tリンパ球の起源とその運命は、現在次のように理解されている。骨髄中の根幹細胞が血流を介して胸腺に入り、ここで分裂し、さらに分化する。分化成熟した細胞は、免疫適格細胞として胸腺をはなれ、脾やリンパ節で免疫応答が始まるまで再循環する。抗原刺激後、免疫応答の段階を経て感作リンパ球となり、脾やリンパ節をはなれ、再び血流中に入る。血流中の感作リンパ球は対応する抗原と結合すると、組織中に局在するようになる。

感作リンパ球は細胞表面レセプターによつて抗原と特異的に結合する。このレセプターはIgMタイプの免疫グロブリンではないかと考えられている。対応する特異的抗原と結合すると、感作リンパ球は幼若化転換へと進み、また各種の活性因子(mediator)を放出する。

そのような活性因子のうち、もつともよく知られているのは、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)である。結核菌で感作されたモルモットの腹腔細胞をとり出し、ガラス毛细管につめてカバーガラス表面に固定して培養する。免疫された動物の腹腔細胞は、抗原が培養液に加えられると、遊走しなくなる。一方、正常動物の腹腔細胞は、抗原の有無にかかわらず、毛细管の先端からガラス表面を同心円状にひろがる。正常腹腔細胞に数%の感作リンパ系細胞を加えても、抗原が存在すると正常腹腔細胞の遊走が阻止される。このこと

は、感作リンパ球が他の細胞の遊走を阻止する因子を放出することを示唆している。マクロファージの遊走阻止は、マクロファージの損傷によるものではない。マクロファージは遊走阻止因子によつて刺激され、粘着性を増し、その結果遊走できなくなつたものと考えられる。

3. 同種移植片拒絶反応と胸腺由来リンパ球

リンパ球の活性の試験管内表現の他のタイプは、同種移植片または腫瘍に対する免疫反応に関係するものである。免疫原となつた抗原を持つ培養標的細胞を、感作リンパ球は破壊する。この現象は、直接細胞障害効果と呼ばれる。またツベルクリン蛋白や卵白アルブミンなどの可溶性抗原に対する感作リンパ球も、これらの対応する抗原と反応し、細胞障害性因子(lymphotoxin)を放出し、標的細胞を破壊する。この現象は、間接細胞障害効果とも呼ばれる。

この問題を例をあげて考えてみよう。正常ラット線維芽細胞を培養すると、活発な分裂像があらわれる。しかし、この線維芽細胞の持つ移植抗原に対する感作リンパ球を加えてさらに3日間培養すると、線維芽細胞は破壊され培養用ディッシュの表面からはずれる。またラットの線維芽細胞の単層培養上に、ツベルクリンに対する感作リンパ球を加え、ツベルクリンの存在下で3日間静置培養すると、線維芽細胞は破壊される。この2つの現象は、活性因子の1つである lymphotoxin によるもので

Table 1. Factors Released upon Interaction with Antigen

Factors released upon interaction with 'a

- Migration inhibitory factor (guinea pig, mouse, rat, human)
- Macrophage spread inhibitory factor (guinea pig, mouse)
- Macrophage aggregating factor (guinea pig)
- Skin reactive factor (guinea pig)
- Products of antigen recognition (PAR) (mouse, rat)
- Lymphotoxin (mouse, human, guinea pig)
- Cloning inhibitory factor (human)
- Proliferation inhibitory factor (human)
- Inhibitor of DNA synthesis (human, mouse)
- Chemotactic factors (guinea pig)
- Blastogenic factors (guinea pig, mouse, human)
- Interferon (human)

Factors pre-existent in cells

- Transfer factors (human)
- Lymph node permeability factor (rat, guinea pig)
- Cytophilic antibody (guinea pig, rat, mouse, rabbit)

Direct lymphocyte-target cell cytotoxicity (mouse, human, guinea pig, rat)

ある。

4. 感作リンパ球の産生する活性因子

感作リンパ球の産生放出する活性因子 (mediator) は lymphokine と呼ばれ、多くの異なる作用を持つ因子を含んでいる (表1)。ここにあげられた活性因子には、個々の活性が1つ1つの分子に存在するものもあり、またいくつかの活性が1つの分子上に存在するものもある。たとえば細胞障害性因子 (lymphotoxin)、遊走阻止因子、走化性因子はそれぞれ異なる分子上に存在する。これらの活性因子の基本的性状の決定は、現在活発に進められている。

活性因子の立場から、遅延型反応の発現を考えてみよう。細胞表面に免疫グロブリンレセプターを持つ感作リンパ球が血流中を循環し、対応する抗原と接触すると、その部位にひきとめられる。感作リンパ球は遊走阻止因子その他の活性因子を放出する。活性因子は血流中を通過中の単球に作用し、活性化させる。活性化された単球は血管内膜に粘着し、さらに血管内皮細胞を通過して組織中へ移行し、成熟したマクロファージの形をとるようになる。これらのマクロファージはライソゾーム水解酵素を放出し、血管壁およびその周囲の組織に損傷をひき起す。また感作リンパ球の放出する活性因子も、血管内膜に損傷をひき起すと考えられる。

5. 免疫現象におけるマクロファージの役割

マクロファージは免疫応答の成立段階から最終的な反応発現までの過程に、いろいろな形で関与している。

a) 抗原認識：マクロファージは抗原がリンパ球を刺激するのを助けているが、その機序として次のようなことが考えられている。i) マクロファージは抗原をとり込み、細胞表面に抗原を維持し、より効率のよい方法でリンパ球にうけ渡す。ii) マクロファージが抗原物質をとり込み処理した後、非特異的 RNA または他の細胞成分に結合させ、より効率のよい抗原 (super antigen) にかえる。iii) マクロファージはリンパ球活性因子を放出し、リンパ球が抗原によつて刺激されたとき、その効果を増大させる。以上のいずれも生体内で作用しているものと考えられる。

b) 活性因子の作用の対象：遊走阻止因子、マクロファージ凝集因子、マクロファージ活性化因子などの作用の対象となり、正常マクロファージの機能は変化する。感作リンパ球の放出する活性因子によつて刺激されて変化するマクロファージの性状は、次のようなものである。i) 大きさの増大と運動性の変化。ii) ライソゾーム水解酵素の放出。iii) 反応の場での上皮様細胞や巨細胞 (giant cell) への変化。iv) 各種の細胞内寄生性微生物に対する抑制作用。v) インターフェロンの産生。

vi) 細胞親和性抗体 (cytophilic antibody) が存在すると、これらの活性化マクロファージの異物排除機能はさらに増大される。

正常腹腔マクロファージを培養すると、ラットの場合球状のままガラス表面に付着していることが多い。この培養液に、感作リンパ球と対応する抗原との混合培養上清を加えると、マクロファージは大きくガラス表面にひろがるようになる (spreading)。

また活性化マクロファージでは、食作用も亢進していると報告されている。

c) 感染防御免疫：活性化マクロファージは、その細胞内での微生物の増殖を抑制する。リステリア菌をマウスに静注すると、マクロファージにとり込まれて増殖を開始する。数日後には遅延型過敏症が成立し、同時に腹腔内や脾のマクロファージの活性が上昇する。この活性がピークに達するとマクロファージ内のリステリア菌は減少する。

活性化マクロファージによる細胞内微生物感染の抑制効果は、抗原特異性のないものである。活性化マクロファージでは糖分解が亢進している。感作リンパ球と対応する抗原との培養上清を作用させると、正常マクロファージは微生物の細胞内増殖に対し抑制作用を持つようになる。このような作用の対象となる微生物は、結核菌、黴菌、ブルセラ、リステリア、ヒストプラスマ、トキソプラスマおよびある種のウイルスである。

ツベルクリンに対し遅延型過敏症の成立している動物に、ツベルクリンを全身投与すると、発熱が生じることがある。この現象は、感作リンパ球が対応する抗原と結合し活性因子を放出し、この活性因子によつて刺激されたマクロファージが発熱因子 (pyrogen) を放出したためと考えられる。

d) 肉芽腫形成：生体内で容易に処理されず永く貯留するような抗原が投与され、抗原刺激が持続すると肉芽腫形成へと進む。抗原周囲に集まったマクロファージは、やがて上皮様細胞へ変わり、典型的な肉芽腫の形成へと進む。安藤、志摩博士のダンネンベルグ博士の研究室における BCG を用いたウサギの免疫実験によれば、遅延型過敏症の現れ始めるころには、抗原の周囲の分裂像を示すマクロファージのライソゾーム酵素活性は低いことが多い。約2週後には分裂像を示すマクロファージの酵素活性は高まり、過敏症がおさまるにつれて、分裂像を示すものは少なくなる。

細胞外寄生体である住血吸虫の長期間の感染でも、肉腫形成へと進むことがある。回虫の感染では、肉芽腫形成はみられない。

6. 特殊な細胞の関与する遅延型様の反応

典型的遅延型反応の発現において、Tリンパ球とマク

Table 2. Antigens, Thymus-dependence and Participating Cells in Various Types of Cell-mediated Reactions

Antigens	Thymus dependence	Participating cells	Prominent histologic elements	Common names
Insoluble Ags?	+	T alone	Lymphocytes	Rejection of homograft, tumor
Proteins, conjugates	+	T + M	Histiocytes	Delayed skin reaction
Proteins, other?	+	T + M	Hemorrhage	Hyperacute delayed reaction
Persistent, insoluble Ags	?	T + M	Epithelioid cells	Granuloma, GVH
Proteins	+	T + B	Plasma cells	Jones-Mote skin reaction
SIII, KLH	-	B alone	Plasma cells	Jones-Mote skin reaction
Proteins, conjugates	?	T? + B?	Basophils	Cutaneous basophil hypersensitivity
Proteins (retest site)	?	T? + B?	Eosinophils	Retest skin reaction

T: Thymus-derived lymphocytes.

B: Bone marrow-derived lymphocytes.

M: Bone marrow-derived monocytes.

マクロファージの協同作業が行われるが、この関係は抗体産生におけるTリンパ球とBリンパ球との協同作業に類似点を持つている。ともにTリンパ球(感作リンパ球またはヘルパーT細胞)が抗原と結合し、活性因子を放出し、第2の細胞すなわちマクロファージまたはBリンパ球を刺激する。

主としてTリンパ球と抗原との反応が引き金となり、なんらかの機序によつて第2の細胞がひきよせられる遅延型様の反応を列挙しよう(表2)。

典型的遅延型過敏症では、その成立段階において、マクロファージとTリンパ球と抗原とが相互に反応し、Tリンパ球は分裂すなわち幼若化転換へと進む。これらのTリンパ球は感作リンパ球として血流中に入るが、遅延型皮内反応のテストのため抗原が注射された部位で、再びマクロファージとTリンパ球(感作リンパ球)と抗原との相互の反応が生じる。そこで再び幼若化転換が現われるが、この場合には同時に活性因子が放出され、単球への働きかけが現われる。

マクロファージの未熟型である血中の単球は、骨髄の前駆細胞から由来するが、ここでは、単球の代りに、Bリンパ球、好塩基球、好酸球などの骨髄由来細胞が関与する反応やその他の特殊なパターンを示す反応を考えてみよう。

a) 一部の損傷や組織適合性抗原に対する反応
これらの抗原はTリンパ球に対し親和性が強く、Tリンパ球だけで抗原標的細胞は破壊される。

b) Bリンパ球の集まる反応

形質細胞が多数浸潤する反応が知られているが、このタイプの一部のものはマクロファージの代りにBリンパ球が集まつたものと考えられ、反応発現の基盤はTリンパ球にある。このタイプの変化は、自己免疫による甲状腺炎やジョーンズ・モート型皮内反応でみられる。一方、肺炎球菌荚膜多糖体についても遅延型反応が記載されているが、この抗原は胸腺非依存性であるので、この例での形質細胞の浸潤はBリンパ球のみによつて生じたものと考えられる。

c) 好塩基球の集まる反応

化合物結合蛋白抗原によつて、皮膚好塩基球性過敏症と呼ばれる変化がひき起されることがあり、この場合には、好塩基球の前駆細胞が単球の代りをしていると考えられる。

ある種のウイルスとくにワクシニアウイルスの感染において、好塩基球の皮膚反応部位への浸潤が重要な因子であると報告されている。

腸管由来の寄生虫感染において、好塩基球性反応は重要な意味をもっている。毛様線虫の感染したラットでの変化は、好塩基球あるいは肥胖細胞様の細胞の浸潤を主

Table 3. Mechanisms Affecting Viruses

CMI: Lymphocytes + macrophages (mousepox)
Lymphocytes kill virus-infected cells (mumps, adenovirus)
Antibody + complement kill infected cells (rabies, arboviruses)
Antibody + macrophages destroy virus (yellow fever)

体とする。この反応はTリンパ球に依存するものであり、Tリンパ球の活性因子によつて浸潤細胞が集められ、アナフィラキシーの発現と同じようにこれらの細胞の脱顆粒現象によつて最終的可視的变化へ進むと考えられる。

d) 好酸球の集まる反応

蛋白抗原に対する遅延型皮内反応を行つた部位で再びテストを行つと、好酸球を含む細胞浸潤がみられることがある。

7. ウイルス感染症と細胞性免疫

ウイルスも細胞内寄生性を示すものの1つであるが、ウイルス疾患には単一のパターンはなく、個々のウイルスについてそれぞれ個有の疾患としてのパターンがみられる。そこで典型的な例をあげて考えよう(表3)。

a) 耳下腺炎ウイルスやアデノウイルス

これらのウイルスで感染され免疫の成立している動物のリンパ球は、試験管内でウイルス感染培養細胞を破壊する。

b) マウスポックスウイルス

免疫動物のリンパ球とマクロファージとがウイルスなしウイルス感染細胞の破壊に関係するものと考えられる。

c) 狂犬病ウイルスやアルボウイルス

これらのウイルスに感染された細胞は、抗体と補体の働きによつて破壊される。

d) 黄熱ウイルス

このウイルスの場合、ウイルス感染細胞はマクロファージと抗体の働きによつて破壊されることが示唆されている。

e) 個体への損傷がウイルス自身の働きによるのではない例

アルボウイルスの1つであるシンドビスウイルスをマウスの脳内に接種し、24時間後にリンパ系細胞に抑制的に働く cyclophosphamide を投与すると、脳炎の発症が抑えられ、マウスは生きのびる。この場合、ウイルスは体内に存在する。したがつて、これらの発症から免がれたマウスに正常リンパ球を移入すると、脳炎が発生し死亡する。すなわち、脳炎は免疫反応の結果、生じたものである。ウイルスは免疫反応をひき起すことで脳炎発症の引き金をひくが、ウイルス自身の細胞障害効果によつて症状をひき起すのではない。同様の現象は、マウスのリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCM) の感染についても報告されている。

Table 4. Possible Patterns of Microbial Parasitism

1.	Microbial Ag like host Ag: "Antigenic mimicry"	
	No immune response, danger of autoimmunization	
2.	Microbial Ag induces Ab but not CMI (most CHO's)	
	No cure of intracellular infection	
3.	Microbial Ag induces:	
	a. CMI	
	b. Tolerance	Specific "anergy"
	c. Blocking of CMI by Ab	
	d. Destruction of lymphoid TDA	Non-specific "anergy"
	Tuberculosis (3 a)	
	Leprosy: tuberculoid (3 a)	
	lepromatous (3 b, c, d ?)	
	Leishmaniasis: cutaneous (3 a) (3 b, c, d ?)	
	kala-azar (1 ? 2 ? 3 b, c, d ?)	
	Histoplasma, coccidioides, blastomyces (3 a) (rarely 3 c)	

8. 免疫応答のタイプと細胞内微生物感染症の経過

免疫応答の軸である抗原刺激とそれに対応する個体側の反応を中心に、細胞内微生物感染症を考えてみよう(表4)。

抗原性の強さと抗原物質の性状によつて、生じる免疫応答は異なってくる。a) 微生物が個体側と類似または同一の抗原性を持ち、免疫応答が生じない場合 (antigenic mimicry)。

b) 微生物の抗原が抗体産生のみひき起し、細胞性免疫をひき起さない場合。このような現象は、胸腺非依存性である多糖体抗原について観察されている。このような場合、細胞内寄生性微生物を排除することができない。

c) 多くの微生物抗原は細胞性免疫を成立させ、それによつて治癒へと進むが、同時に免疫寛容性の導入、抗体産生による細胞性免疫の阻害あるいは胸腺依存リンパ系領域の破壊による非特異的な免疫抑制状態などをひき起すことがあり、このような場合には疾患の増悪へと進む。

結核感染は細胞性免疫を成立させやすい例であり、それによつて結核菌の細胞内増殖が抑制される。癩感染の場合にも、結核感染と同じような疾患の発現へと進むタイプ (tuberculoid) があるが、免疫寛容性や抗体による細胞性免疫の阻害と思われるような抗原特異的無反応性 (specific anergy) へと進むタイプ (lepromatous) も存在する。さらに癩感染の末期には、胸腺依存領域の広汎な破壊が生じ、免疫能力の全般的低下 (nonspecific anergy) へと進むことがある。

皮膚ライシユマニア症の場合、典型的な tuberculoid 型変化を示すタイプと lepromatous 型変化を示すタイプに分かれる。Kala-azar の場合には、遅延型過敏症は成立しないが、その原因は明確ではない。

遅延型過敏症が十分に成立している癩感染 (tuberculoid) の場合、リンパ球の浸潤が細菌増殖の抑制へとつながると考えられている。一方、進行性の癩感染 (lepromatous) の場合には、ほとんど遅延型過敏症は成立せず、抗体産生のみ十分に行われ、細菌の増殖は持続し、やがて非特異的免疫抑制へと進む。

非特異的免疫抑制 nonspecific energy の場合、血清中にリンパ球の機能を抑制する因子が存在すると報告されているが、その本態は不明確である。最近、免疫現象の多くの例で、免疫応答に対し抑制的に働く特殊なTリ

ンパ球の存在が報告されている (Suppressor T cell)。この抑制作用を持つTリンパ球の放出する因子によつて免疫応答のあるものは抑制されると考えられる。lepromatous 型の癩患者の血清中に認められるリンパ球に対する抑制因子も、このタイプのTリンパ球の放出したものである可能性が考えられる。

9. おわりに

細胞性免疫は、なお神秘にみちた複雑な自然現象である。現在、われわれはその秘密をとき明かすことに着手したばかりである。学問的な立場からも、疾患の治療に関する実際的な立場からも、多くの発展が期待され、また約束されている領域であろう。

(抄訳・文責：野本亀久雄，武谷健二)