

第61回総会特別講演

生 体 防 御 の 仕 組 み

——感染防御としての表現様式——

野 本 亀久雄

九州大学生体防御医学研究所免疫学部門

受付 昭和 61 年 10 月 30 日

The 61th Annual Meeting Special Lecture

BIO-DEFENSE-EXPRESSION IN THE PROTECTION AGAINST MICROBIAL
INFECTIONS

Kikuo NOMOTO *

(Received for publication October 30, 1986)

We have attempted to propose the bio-defense as a new entity of biological science on the basis of following senses for understanding the complicated action of various factors.

- 1) Sequence and tempo of bio-defense after invasion of microorganisms.
- 2) Differing contribution of each factor to the protection against individual microorganisms.
- 3) Mechanisms of selective expression of non-specific functions at desired sites.
- 4) Traffic of factors from the central organ to periphery in the response to emergency at the periphery.

I will discuss about expression of bio-defense in the protection to microbial infections following these four ways for understanding.

は じ め に

さまざまな慢性疾患の治療が進歩し、寿命がのびたことを背景として、さまざまな程度の生体防御機能不全をもつ人口が増加している。この生体防御不全について、本来病原性の弱い微生物や、潜伏感染の形で封じ込まれていた微生物の感染症が増加しつつある。これらのいわゆる日和見感染症の原因微生物については、細菌に限定しても抗生物質に耐性を示すものが多く、また本来従来の抗生物質は効果を発揮しない真菌、原虫、ウイルスなどが浮かび上がってきた。背景となる生体防御不全のタイプや程度を把握しなければ、十分に対応できない感染症がたちふさがり、ようやく学問としての感染防御にも関心がよせられるようになった^{1) 2)}。

一方、微生物側の病原性についても、菌体外毒素や組織障害性酵素などの側からのみでなく、生体防御の側からの攻撃に耐えて生きのびる機序も研究の対象とされ、生体内での病原性の実態も徐々に明らかにされている³⁾。

また、一時期、非自己抗原の識別を出発点とし、クローン増殖を前提とする典型的な免疫にのみ、生体側の要素に関する興味が集中され、感染防御の実態とはかけ離れた形で免疫学が展開されてきた。しかし、社会的な要求性や学問進展の必然性によって、生物学的視点にもとづく生体防御機構の研究が生まれつつある。微生物側の多様さ、病原性の多彩さに対応するには、多彩な防御因子の連続的バリアーによって対応することが必須である。

* From the Department of Immunology Medical Institute of Bioregulation Kyushu University, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812 Japan.

外来の異物,自己由来の異物的成分を,非自己抗原の有無に関わらず処理する側からの恒常性維持機構を生体防御機構としてとりあげ,新しい生物科学(バイオサイエンス)の分野として確立することが,このような感染症の変化に対応するためにも要求される。

著者らのグループでは,生体防御の確立のため,多彩な要素の動きを単純化してとらえるための統合的理論を提唱しているので,それらを軸として,感染防御の仕組みを考えてみたい。

2. 生体防御の連続的バリアー

外来の異物特に微生物を対象として生体防御の動きを考える場合,本来の生体内即ち組織内と外界とを分ける皮膚や粘膜による侵入防止が重要なバリアーとなる。皮膚には密な細胞層による機械的バリアー,角化表皮細胞の剥脱による微生物や有害化学物質の排除という強力なバリアーがそなわっている。消化管系,呼吸器系,尿路系をカバーする粘膜は,微生物の定着や増殖にとって恰好の場ともなるので,更に精巧なバリアーを必要とする⁴⁾。特に食物とともに微生物が入り,定着,増殖しやすい腸管では,さまざまな仕組みがバリアーとして働いている。その第一のものは,嫌気性細菌を中心とする常在細菌叢であり,栄養素の競合,pHの変化,抗生物質様殺菌因子の産生,胆汁酸の代謝産物などによって,新しく侵入してきた病原性細菌や真菌の爆発的増殖を抑えている⁵⁾⁶⁾。

粘膜を突破して微生物が組織内へと侵入すると,第1のバリアーとして,体液中に普遍的に存在し,ただちに殺菌作用を発揮するリゾチーム,リジン,トランスフェリンなどの活性物質が対応する。初期防御に働く活性物質群のなかには,CRPのように急性炎症に伴って増産されるものがあり,弱いながら防御の一端を担っている⁷⁾。第2のバリアーとして,異物表面でのみ選択的に機能を発揮する補体が待ち構えている⁸⁾。

補体の活性化(第2の経路)を引金とし,循環血中から感染局所へと集合する好中球が第3のバリアーを構築する。補体活性化産物であるC5aは走化性因子として働き,好中球を感染局所へと集合させ,C3bはオプソニンとして働き,好中球と微生物との間にブリッジを作り,食菌を促進する。好中球は異物侵入に速やかに対応できる点(quick response)と,寿命が短い点に特徴を示す⁹⁾¹⁰⁾。

続いて,血中の未熟型マクロファージ即ち単球が集合し,その場でマクロファージとして成熟し,異物粒子のとり込みと消化を行う。個々の細胞レベルでの殺菌活性は弱い,寿命の長い点で好中球の不利な部分をカバーしている¹¹⁾。

免疫成立前の異物処理のカギがマクロファージにあることは,好中球に比べてより幅広い異物粒子をとり込み

得る点からも理解される。コリネバクテリウムやホルモン系物質によってマクロファージの異物処理活性をたかめておくと,免疫成立前の初期防御の段階で処理される異物の量が増加し,より大量の異物が侵入して初めて免疫成立へと進むようになる。一方,カーボンやカラギーナンでマクロファージの異物処理活性をブロックしておくと,免疫成立前に処理されてしまう異物の量は減少し,より少量の異物の侵入によっても免疫成立へと進むようになる。異物赤血球やリステリアとマウスの組み合わせにおいて,この関係ははっきりと示されている¹²⁾¹³⁾。

また,Biozziらの確立したhigh-responder系,low-responder系のマウスの差も,上記のマクロファージによる異物処理の違いに依存している¹⁴⁾。ヒツジ赤血球で免疫すると高力価の抗体を長く産生するhigh-responder系では,マクロファージの異物処理活性が低いいため,マクロファージ内で長く抗原が維持され,抗原刺激を与え続けるため,この性格があらわれる。一方,low-responder系では,マクロファージの異物処理活性が高いため,より早く抗原が完全に処理されてしまうので,抗体産生量は少なくなり,持続も短くなる。

マクロファージのバリアーを突破した微生物などの異物に対しては,著者の提唱しているprimitive T cell (PT) response,続いてクローン増殖を前提とする典型的な免疫が成立する。

対象となる異物の種類が変化すると,この連続的バリアーの構成因子は変化する。多細胞動物である寄生虫が侵入すると,好中球やマクロファージの動きを好酸球が担うようになる^{15)~17)}。

3. Primitive T cell (PT) response の提唱

マウスやモルモットを例にあげると,好中球やマクロファージが免疫系の協力なしにバリアーの役割を果たすのは,異物侵入後3日間程度に限定されている。一方,クローン増殖を前提とするIgG抗体,ツベルクリン型反応を伴う細胞性免疫,典型的なキラーT細胞などが有効に働くようになるには,異物侵入後7~10日の潜伏期が要求とされる。体液性免疫の側では,IgM抗体が4~7日の中間期に出現するが,IgM抗体が有効に働く対象は一部の異物に限定される。従って,細胞性免疫の側にも,4~7日の中間期をカバーするタイプの免疫が要求されることは容易に理解されよう。

この中間期をカバーするタイプの細胞性免疫として,リンホカイン型感作リンパ球によるものと,キラー型感作リンパ球によるものが見出されているが,微生物に対する防御免疫としては,リンホカイン型感作リンパ球がより重要なものと考えられる。

多くの点でクローン増殖を前提とする典型的な免疫とは異なっているが¹⁸⁾¹⁹⁾,代表的な特徴をあげてみよう。1)

異物侵入後3～4日後に出現する、2) クローン増殖への要求性が低く、600 ラドの全身照射を受けたマウスでも誘導される²⁰⁾、3) 抗原刺激数日後に細胞分裂阻害剤を投与して誘導されるクローン除去型免疫寛容性の導入に抵抗する、4) 抗原刺激後初めて機能があらわれる点では獲得免疫の性格を示すが、抗原交叉の幅が広い、5) ヌードマウスでは出現しないが、新生時胸腺摘出マウスでは出現し、個体発生上胸腺依存性の低いT細胞亜集団に依存している²¹⁾、6) 産生するリンホカインの中心は単球走化性因子(MCF)であり、一部のマクロファージ活性化因子(MAF)も産生されるが、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)は産生されない、7) 反応局所へ集合する細胞の中心はマクロファージであり、多数のマクロファージの集合によって異物処理にあたる、8) 遅延型過敏症反応としてはマウスの遅延型足蹠反応の大部分がこれにあたり、モルモットではジョーンズ、モート型反応がこれに相当する²²⁾。

最も特徴的な点は、抗原刺激を受けた感作リンパ球が抗原特異的T細胞レセプターを過剰に血中に放出し、他のTリンパ球特に primitive T cell に関与する亜集団の表面に結合させ、その抗原に対する認識能力を与えることである。クローン増殖を垂直型増幅と呼ぶと、このタイプの増幅は水平型増幅と呼べるものである¹⁹⁾。マウスをヒツジ赤血球あるいはニワトリ赤血球で免疫し、遅延型足蹠反応を惹起させると、その血清中には正常マウスに移入したとき、抗原特異的に遅延型足蹠反応の成立をはやめ、増強する因子が出現する。また、免疫マウスの脾細胞をその抗原と培養すると、培養上清中にも出現する。また、リステリアで免疫し、更に遅延型足蹠反応を惹起させたマウスの血清中にも、リステリア抗原特異的な同様の因子が出現する。

この遅延型足蹠反応増強因子の特徴をあげる。1) 正常マウスへ移入された後、同じ抗原でレシピエントを免疫したときにのみ、増強効果がみられる²³⁾、2) 正常レシピエントへ移入する前に対応する抗原で吸収すると、抗原側に吸着する²⁴⁾、3) 移入前にTリンパ球で吸収すると、Tリンパ球表面へ吸着し、上清中の活性は消失する、特に L_3T_4 陽性細胞によって吸収される、4) 試験管内で産生させる場合、 L_3T_4 陽性のT細胞が産生する²⁵⁾²⁶⁾、5) 生体内で産生させる場合、新生時胸腺摘出マウスは産生するが、ヌードマウスは産生しない、6) レシピエントとして新生時胸腺摘出マウスを用いると増強作用は発揮されるが、ヌードマウスでは発揮されない、7) ドナー、レシピエント間にH-2の一致は要求されないが、Ighの少なくとも部分的な一致が要求される。8) 分子量20～30万の蛋白または糖蛋白である。

この増強因子は、一方では抗原特異的結合部位をもち、一方ではT細胞表面への結合活性をもっている。この増

強因子が結合したTリンパ球がリンホカイン産生能力をもつ感作リンパ球になるには、特異抗原による刺激が要求される。これらの点から、抗原特異的T細胞レセプターとしての確立を急いでいる。また、この増強因子は、試験管内での初感作においても効果を発揮するものである。

この免疫早期に出現するタイプの PT responseを加えると、生体防御の連続的バリアーはよりすき間のない完全なものとなる。

4. 初期防御に対する微生物側の対策

初期防御に働く体液性因子群は、それ程強力なものではない。しかし、生体を定着あるいは通過の場として利用していない水中細菌などがたまたま侵入してきたときには有効に働く。しかし、日和見感染にせよ、感染症の原因となりうる微生物は、この段階のバリアーを突破する能力は獲得している。従って、本格的な防御は、補体の活性化を引金とする食細胞系の機能発現から始まると考えてよい。生体防御との関わりからみた病原性の程度は、食細胞の働きに耐えて生きのび、更に増殖する能力を反映している。

食細胞の働きに抵抗しあるいはその機能を阻害して生きのびる方式には、1) 集合してきた食細胞のとり込み(食菌)を阻害する構造を菌体表層に備える、2) 食細胞自身あるいは食菌を助ける補体を障害する物質を産生する、3) 食細胞内消化に耐えて生きのびるなどがあげられる。

食菌阻害構造の代表的なものは、多糖体性の荚膜であり、肺炎球菌、肺炎桿菌、インフルエンザ菌などに完備されている。それ程強力ではないが、緑膿菌の粘液層、レンサ球菌のM蛋白などにも食菌阻害効果が認められる²⁷⁾。

食作用機能に障害を与える物質としては、病原性ブドウ球菌の産生するロイコシジン、レンサ球菌の産生するストレプトリジンがあげられ、好中球内のリソゾーム酵素を細胞質内に放出させて自己溶解を起こさせる。緑膿菌のエラスターゼは補体成分に障害を与え、食作用を障害する。

食細胞内の消化に多少とも耐える能力を獲得した微生物に対しては、好中球の短い寿命では対応できず、寿命の長いマクロファージへと処理がうけ渡される。抵抗性の程度には大きな差がみられるが、この性格は細菌(結核菌、癩菌、非定型抗酸菌、ブルセラ、サルモネラ、リステリアなど)、真菌(カンジダ・アルビカンズ、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ、コクシジオイデス)、原虫(ライシュマニア、トキソプラズマ)、リケッチャ(発疹チフスリケッチャ)、ウイルス(サイトメガロウイルス、麻疹ウイルス、マウス肝炎ウイルス)などで知られている。

細菌, 真菌, 原虫のような独立生命体がマクロファージ内で生きのびる機序としては, 次のようなことが知られている。1) ファゴゾームを形成してとり込まれるが, リソゾームとの融合を阻害して生きのびる (結核菌, レジオネラ, トキソプラズマ), 2) ファゴリソゾーム内の殺菌作用に耐えて生きのびる (単胞菌, ブルセラ, ライシュマニア), 3) 自分の酵素を利用して, マクロファージの細胞質内へハダカでもぐり込む (トリパノゾーマ, 赤痢アメーバ) などである²⁷⁾。

5. 生体防御の関わりからみた病原性

食細胞系を軸とする初期防御をのりこえるという表現型の病原性については, その代表例を上述した。最近の分子遺伝学の実用的成果の一つとして, 病原性が物質レベルのみならず遺伝子レベルで明らかにされてきたことがあげられる²⁸⁾。そこで, もう少し, 病原性について考えてみたい。

病原性の質の面としては, 菌が産生し, 放出する蛋白性の菌体外毒素があげられる。破傷風菌の産生するテタヌトキシンは, 末梢神経線維の間をのぼり, 運動性ニューロンに達し, そのカングリオシッドレセプターに結合して, ストリキニン様作用を発揮する。ジフテリア菌の産生する毒素はフラグメントA (21, 150ダルトン), フラグメントB (37, 192ダルトン) から構成され, フラグメントBで心筋細胞や末梢神経細胞に吸着する。フラグメントAは細胞質内へと入り, 蛋白合成を阻害して細胞死を起こさせる。

感染成立のプロセスから病原性を更に一步ふみ込んで考えてみよう。1) その第1歩は, 腸管などの粘膜細胞への付着能力である。腸管粘膜表面に定着し, 組織内へ入らないタイプの病原性大腸菌には, 定着因子として, 147個のアミノ酸からなるサブユニットの重合した形をとる線毛構造が備っている。2) 侵入局所周辺で病巣を形成するものの代表は赤痢菌であろう。赤痢菌は粘膜上皮細胞内に侵入し, 増殖し, 細胞を破壊するプロセスで, 潰瘍を形成する。病原性因子としては, i) 上皮細胞膜表面の特定の部位に結合するための因子, ii) 粘膜上皮細胞内での増殖に関係のある因子, iii) 食菌阻害に働くO抗原多糖, iv) モルモットの角結膜反応惹起能によって測定される α トキシンなどがあげられる。

3) 食菌阻害に働く菌体表層構造は, 侵入局所へと集合してきた好中球やマクロファージをのがれて増殖し, 更に全身にひろがるための微生物側の重要な要素である。食細胞機能障害性物質の産生も同じような意味をもっている。

4) 食細胞内での殺菌, 消化をまねがれて, 食細胞内で生きのびる能力は, 治療に手をやく多くのタイプの微生物に備わっている。グラム陰性の桿菌であるレジオネ

ラにもこの性格が認められている²⁹⁾。クラミジア感染 (*Chlamydia trachomatis* による) でもこの性格があらわれる。宿主の細胞に吸着し, ファゴゾームとしてとり込まれるが, 宿主細胞が産生する高エネルギー分子を利用して, 自己の核酸や蛋白を合成する。むしろ, 積極的にファゴゾーム内の環境を利用している。抗体の影響をうけにくい場に棲みつ়ことになる。

6. 微生物側の抵抗をのりこえる宿主の対応

粘膜上皮細胞への付着に働く菌側の病原性因子に対しては, 分泌型IgA抗体による付着阻害が有効に働く。特に, 腸管粘膜上皮細胞に付着し, 組織内へ侵入することなく毒素を産生し, 下痢を起こさせる細菌に対しては重要な防御の因子となる。

荚膜その他の食菌阻害構造に対しては, 好中球膜表面のC3レセプターと菌表層の抗原との間にブリッジを形成させるオプソニン抗体が防御因子として働く。このブリッジは, C3bとC3レセプターとの間のブリッジによって更に強化される。

好中球への障害性物質, 補体への障害性物質に対しては, 中和抗体が有効に働くと推定されるが, 生体内で実際にどの程度有効に働いているかについては問題が残される。

マクロファージ内での殺菌作用, 消化作用に抵抗しあるいはその作用を回避して生きのびる微生物に対しては, リンホカイン型感作リンパ球を介するマクロファージ活性化が防御に要求される。リンホカインによって活性化されたマクロファージでは, さきに述べた3つの生きのび方式はいずれも無効となる。

7. ウイルスに対する感染防御の特殊性

細菌, 真菌, 原虫などのような完全な独立生命体については, 微生物自身への攻撃がそのまま防御となる。しかし, 宿主細胞に感染してその代謝系を利用して自己の再生産を行うウイルスについては, ウイルス粒子自身への攻撃のみならず, ウイルス感染細胞即ちウイルス生産工場への攻撃も防御につながることになる³⁰⁾。特に, ウイルス粒子が完成される前の初期段階での感染細胞の破壊は, 感染の終息へ向けることになる。

免疫成立前の初期防御は主としてマクロファージ, NK細胞, インターフェロンに担われている。侵入局所から所属リンパ節へと流れ込んだウイルスはまずマクロファージにとり込まれる。マクロファージ内で処理されるか, マクロファージ内で増殖するかが, 感染初期のウイルス量を決定するカギとなる³¹⁾。ヘルペスウイルス群については, 年齢に伴う抵抗性の上昇, 感染に対する抵抗性の個体差 (マウス系統差), 同一ウイルス種内の株間の病原性の差などが, マクロファージの異物処理活性との関係

で理解されている。NK細胞はウイルス感染細胞膜に早期に出現する変化を読みとり、障害を与えると考えられるが、異物識別の仕組みや感染細胞への遊走に関しなお未解決点も多い³²⁾³³⁾。

インターフェロンはウイルス感染細胞が早期に産生、放出し、近接する未感染細胞に作用して、ウイルス増殖に対する抵抗性を与えることを、作用機序の出発点としている³⁴⁾。インターフェロンの作用をうけた未感染細胞では、2重鎖RNA依存性2', 5'オリゴアデニン酸合成酵素、2重鎖RNA依存性蛋白磷酸化酵素の合成が誘導され、いずれもウイルス粒子の完成に必要なプロセスを阻害する。しかし、インターフェロンは、NK細胞やマクロファージの活性化を介しても、感染防御に関与し得る³⁵⁾。

免疫成立後では、粘膜を通してのウイルス粒子の再侵入は分泌型IgA抗体が阻止する。感染後比較的早期のウイルス血症の状態では、ウイルス粒子がフリーで移動する系でも、白血球に付着して移動する系でも、ウイルス粒子に対する抗体が有効に働く。従って、再感染に対する獲得免疫やワクチン投与後の感染防御については、ウイルス血症の段階で抗体がすでに作られるため、防御の中心は抗ウイルス抗体となる。

最終的な親和性細胞へ到達し、近接する細胞へ cell to cell の関係で伝播する場合には、ウイルス感染細胞への攻撃が防御に要求される。ウイルス感染後早期に膜表面に出現する抗原が異物識別の対象となり、キラーT細胞、ADCC効果、リンホカイン型感作リンパ球が障害効果を発揮する。キラーT細胞に中心がおかれているが、系によってはリンホカイン型感作リンパ球が中心となることも知られている³⁶⁾。

8. 免疫成立後の微生物の生きのび作戦

微生物側と宿主側との戦いの場である感染症においては、免疫が成立しても微生物が完全には駆逐されないことも少なくない。微生物側の生きのび作戦によって、1)慢性感染症、2)潜伏型、無症候性感染症、3)潜伏型、再燃性感染症、4)くり返し感染症、5)キャリアー状態などの形があらわれる。

1)抗体や感作リンパ球が産生されてしまった抗原を他の抗原に変換させ、抗体や感作リンパ球を無効にする(ウイルス、寄生虫)、2)可溶性抗原を放出して抗体や感作リンパ球に結合させ、それらの作用を遮断する(細菌、寄生虫)³⁷⁾、3)可溶性抗原の大量放出や免疫抑制因子の産生によって、アネルギー状態を誘導する(細菌、真菌)³⁸⁾、4)抗体や感作リンパ球の動きがたい場(胆嚢など)で、それらの作用をさける(細菌)、5)破壊すると宿主側が困る神経系細胞内に棲みつく(ウイルス)など多くの機序が知られている³⁹⁾。

化膿巣の形成をくり返す病原性ブドウ球菌には、多くの抵抗性の機序が備わり、免疫成立前後における食細胞の攻撃をかわしている。1)コアグラーゼを産生してフィブリンを析出させ、菌体の周囲に防御柵を作る、2)ロイコシジンを産生し、好中球自身に障害を与える、3)細菌細胞壁上のA蛋白に免疫グロブリン分子のFc部分を結合させ、抗原へと結合すべき特異抗体の結合を立体的に阻害する。その他の毒素や酵素も、生体防御因子の働きを阻害するので、免疫成立下でも感染病巣をくり返し形成することになる。

9. 好中球とマクロファージの相対的比重

感染後数日以内は、抗体や感作リンパ球の協力なしに、好中球やマクロファージが生体を守るべき期間である。まず分の単位から好中球が集合し始め、十数時間以後徐々にマクロファージの集合が目立つようになる。マウスやモルモットでは20~30時間で、マクロファージ優位へとはっきりと転換するが、ヒトでは好中球とマクロファージが重なって存在することが多い。もし、試験管内に好中球やマクロファージをとり出し、食菌、殺菌のプロセスを観察するとそれほど両者の差は浮かび上がらない。しかし、生体内の役割は大きく異なっている。

カラギーナンやカーボンを投与すると、マクロファージ系の細胞の大部分がとり込み、機能障害をうける。食作用の弱い抗原提示細胞の機能は変化しないので、マクロファージブロックマウスとして利用することができる。この条件下で好中球の機能は全く障害されず、むしろ数的に増加する。一方、800ラドのX線全身照射を行うと、好中球及び血中の未熟型マクロファージである単球はほぼ完全にたたかれる。肝のクッパー細胞など組織固定マクロファージはX線抵抗性であるが、感染局所へと集合するマクロファージは血中の単球であるので、感染局所では好中球、マクロファージともに欠損した形があらわれる。

マクロファージブロックマウスに少量のリスティアを接種すると、爆発的に菌は増殖し、数日内にマウスを死亡させる。しかし、少量の緑膿菌を接種すると、正常マウスと同じように菌を排除する⁴⁰⁾。しかし、X線照射マウスでは、リスティア、緑膿菌ともに爆発的に増殖し、数日内にマウスを死亡させる。大腸菌では、緑膿菌と同じパターンの防御の変化がみられる⁴¹⁾。即ち、初期防御における主役は、リスティアではマクロファージ、緑膿菌、大腸菌では好中球となる。

リスティアに対する防御を更に検討すると、致死量以下の静脈内接種後10分で90%の菌は肝に、10%の菌は脾にとり込まれ、それから防御の流れが始まる。肝ではクッパー細胞の動きによって10時間内に約1/10まで菌数は減少するが、その後徐々に増加し、3日目にピークに達

する。脾では減少することなく徐々に増加し、3日目にピークに達する。この3日以内をゆるやかな増殖におさえているのが、血中の単球の集合である。4日以後は、細胞性免疫の成立に伴って菌は減少し、14日目には検出されなくなる⁴²⁾。

これらの役割分担を示す成績から、更に一步進め、好中球を代償し得る活性化マクロファージの誘導を試みている。活性化し、組織へ定着したマクロファージは放射線や制癌化学療法剤の障害効果に抵抗するので、そのような活性化マクロファージを十分に作って置いて、制癌療法時の顆粒球減少症をしのぐというものである。まず従来マクロファージ活性化の作用が知られているコリネバクテリウムやBCGでマウスを前処置して実験を行った。リステリアを接種すると抵抗性の著しい上昇がみられ、大量の菌の接種にも耐えて生きのびるという効果が認められた。一方、緑膿菌、大腸菌の大量接種では、むしろ抵抗性の低下がみられ、菌の増殖は促進され、マウスは死亡した^{43)~45)}。菌の増殖促進は、マクロファージのリソゾーム膜のLPS感受性がたかまり、リソゾーム酵素の細胞質内放出が引き起こされ、マクロファージが破壊されるためと推定される。死亡の原因としては、エンドトキシンショックへの感受性の上昇も加わっている。これらの活性化マクロファージは試験管内で食菌、殺菌させると、好中球の代役がつとまるように活性化されているが、LPSを加えると細胞死へと進みやすくなっている。

これらのマクロファージ活性化マウスでは、少量の菌の接種に対しては、グラム陰性菌、グラム陽性菌ともに抵抗性の上昇を示す。LPSが大量に産出されない条件下では、活性化マクロファージは好中球の機能を代償している。そこで、LPS感受性をたかめないで、マクロファージ活性化をひき出す物質、製剤を検討しているが、乳酸菌由来の製剤である程度の成果が得られつつある⁴⁶⁾。

10. 免疫への要求性

一次感染時の菌の排除や再感染抵抗性に細胞性免疫即ちリンホカイン型感作リンパ球によるマクロファージの集合と活性化が要求されるものとして、リステリアとカンジダ・アルビカンスをあげてみよう。リステリアの再感染時の獲得抵抗性は強力なものであり、非免疫マウスでははるかに致死量を超える菌量を接種しても、菌は速やかに排除される。しかし、カンジダの再感染時の獲得抵抗性は比較的弱いものであり、強力な免疫を行っておくと死亡率の低下、腎での菌増殖の抑制が何とか検出される程度である⁴⁷⁾。しかし、カンジダに対しては抗体は殆ど関与しないので、弱いながらも細胞性免疫に頼ることになる。カンジダに対する防御因子の比重を解析すると、好中球、マクロファージ、細胞性免疫が等比重で関与し、

いずれを強力に活性化しても、オールマイティーにはならない像が浮かび上がってくる。

リステリアにおける感染防御のパターンは、結核菌、癩菌における細胞性免疫依存型の防御へと進む一つの過程とも考えることができる。組織内で感染病巣を作るタイプのサルモネラたとえばネズミチフス菌では、リステリアから、一步結核菌に近い感染防御のパターンがみられるようである。

初期防御が好中球に依存しているタイプの細菌では、免疫成立後の防御は、抗体・補体・好中球の組合せが中心となる。少量の接種では補体協力下の好中球の働きで対応していた緑膿菌についても、大量接種では抗体の関与が要求されるようになる。抗体・補体の働きによって、より多数の好中球が集められ、食菌が促進される。ヒトの場合でも、敗血症となった緑膿菌感染では、生死を分けるのは食菌され、限局型感染となるか否かにかかっている⁴⁸⁾。菌側の食菌阻害能力によってきめられるが、一方宿主側が抗体を産生できればそれをのり超えることができる。

肺炎球菌と肺炎桿菌のうち、莢膜を完備している株に対しては、少量の接種でも食菌を助けるオプソニン抗体が防御に要求される。緑膿菌、大腸菌におけるよりも、抗体の比重が大きいといえる。この抗体のオプソニン効果をうけて食菌し、殺菌する役割は好中球に担われている⁴⁹⁾。感染防御の大筋の流れとしては、初期防御においてマクロファージが主役を演じた微生物に対しては細胞性免疫が、好中球が主役を演じた微生物に対しては体液性免疫が、後期の防御をカバーしている。

11. 細胞性免疫と体液性免疫の相対的比重

ヒトを中心に二つのタイプの免疫の役割の違いが、どのように表現されるかを考えてみよう。癩菌に対して有効に働くのは、リンホカイン型感作リンパ球であり、感染局所へマクロファージを集合させ、活性化し、更に再拡散を阻止して、マクロファージによる防御壁内に菌を封じ込めて、長期戦で対応する。多くの症例ではこの方向へと免疫応答が進むため、菌の増殖は抑えられ、治癒へ向う像が認められる。しかし、宿主側の要因によって、免疫応答が抗体産生優位へと進むと、この防御免疫は出現せず、菌の増殖は野放しとなる⁵⁰⁾。このレプローマ型と前者のツベルクロイド型の違いが、もっともはっきりと各防御因子の役割の違い、比重の違いを反映したもののいえよう。

カンジダ・アルビカンスの一般的な感染症は表在型をとるが、慢性粘膜皮膚カンジダ症(Chronic mucocutaneous candidiasis, CMCC)では更に広範な感染病巣が作られる。この感染症では細胞性免疫特にマクロファージの再拡散を阻止するマクロファージ遊走阻止因子

(MIF)の産生が低下しているが、ある割合の症例では抗体が高力価に産生されている⁵¹⁾。この抗体は防御には役立たず、むしろ、過敏症反応をひき起こし、病像を悪化していると推定される。適切な方向へ向ったときのみ、免疫が防御に有効に働く例の一つであろう。

ウイルスのうち、消化管から侵入するもの(ポリオ)に対しては、腸管周辺での分泌型IgA抗体の産生と腸管粘液の中への分泌が侵入の遮断に働く。ワクチンの作用も、腸管粘膜局所で分泌型IgAを産生させるものが要求される。侵入局所のリンパ節の細胞で増殖し、感染細胞を融解させて、血中に入り次のリンパ節へ到達し、更に増殖して感染細胞を破壊して再びウイルス血症の形で全身に広がるタイプのウイルスについては、ウイルス粒子に対する抗体が有効に働く。ウイルス侵入の初期には、いずれのタイプのウイルスでもフリーの状態で体液中に存在するので、ワクチンの効果はウイルス粒子に対する抗体産生を誘導することにある。

抗体が出現するより前の時期にウイルス血症によって全身へと広がるタイプの初感染では、ウイルス粒子は初感染の中断には有効に働き得ない。肺などの上皮細胞へ感染した後、感染細胞を細胞性免疫によって破壊することが治癒につながる麻疹感染はこの例である。この麻疹ウイルスについても、再感染に対する獲得免疫は抗体に依存している。ウイルスのタイプのみならず、局面によって体液性免疫と細胞性免疫の比重は異なってくる。

12. ツベルクリン型反応を伴う獲得免疫とPT response の役割分担

初期防御が好中球に依存する系では、免疫へ展開すると体液性免疫が防御効果を増強するようになる。一方、初期防御がマクロファージに依存する系では、免疫へと展開するとリンホカイン型感作リンパ球による細胞性免疫が防御に働くようになる⁵²⁾。

結核菌や癩菌などのようにきわめてタフな微生物に対しては、マクロファージの集合をひき起こす単球走化性因子(MCF)、集合したマクロファージの再拡散を阻止する遊走阻止因子(MIF)、集合したマクロファージの殺菌活性をたかめるマクロファージ活性化因子(MAF)やガンマ・インターフェロンの産生を伴う遅延型過敏症反応即ちツベルクリン型反応の成立が要求される。活性化マクロファージによる強固な壁のなかにタフな微生物を封じ込めて、微生物の全身への広がりを防ぎ、ゆっくり処理する仕組みが働くことになる。

一方、PT response タイプのリンホカイン型感作リンパ球は、MCFを大量に産生してマクロファージの集合をうながすとともに一部のマクロファージ活性化因子を産生して、防御に働く^{53)~56)}。微生物侵入の場合にマクロファージが集合するが典型的な肉芽腫形成には至らず、

一過性のマクロファージ集合をひき起こす。一方、微生物侵入後3~4日で成立するので、増殖の速やかな微生物に対しても防御効果を発揮し得ることになる。リステリアに対する防御が、初感染からの治癒のみならず、再感染抵抗性においても、このPT response に依存するのは、リステリアがマクロファージ内の殺菌作用に比較的弱いこと、一方組織内侵入後の増殖速度が速いことを背景としている。

ツベルクリン型を伴う獲得免疫の成立には微生物侵入後7~10日以上潜伏期が要求されるので、増殖のゆるやかな結核菌、癩菌などの防御には時間的に間に合うが、増殖の速いリステリアには間に合わないことになる。一方、マクロファージ内での殺菌作用により強力に抵抗する結核菌に対しては、新生時胸腺摘出マウスでも成立するPT response タイプの獲得免疫は有効に働きえない⁵⁷⁾⁵⁸⁾。

初期防御のマクロファージの役割(1~3日)、免疫早期のPT response の役割(4~7日)、免疫後期のツベルクリン型反応を伴う細胞性免疫の役割(7~10日以後)という形に再構築すると、性格の異なる微生物に対して、マクロファージ系の働く防御はすき間のない連続的バリアーとなる。

13. 感染防御の軸となる生体防御の理論体系

多彩な宿主側の防御因子、多様な微生物側の要因の関わりを把握するには、単純化するための統合的理論体系が必要となる。1)生体防御の連続的バリアー(Sequenceとtempo)をより完成するための新しい防御因子の掘り起こしと確立(例:PT response)、2)対象や局面による各防御因子の比重の変化(比重論的位置づけ)、3)必要とされる場でのみ機能が発揮されるための制御機序(場選択性)、4)末梢における生体防御の持続的活動のための生産中枢、成熟中枢への要請の伝達と防御因子の増産、動員(例:T cell traffic)などのとらえ方によって、新しい局面の切り出しと体系化を試みている。

臨床面で生体防御の考え方を活用するには、臓器、組織固有の防御の仕組みを更に明確にする必要がある⁵⁹⁾⁶⁰⁾。呼吸器系、腸管系、尿路系、肝、脳それぞれの臓器に固有な防御の仕組みをベースとして、循環血中の防御因子が異物侵入の場に集中攻撃をかけることになる。著者らのグループでも、微生物環境のコントロールが要求される腸管系については、常在細菌叢の役割も含め、検討を進めているが、多くの臓器、組織の固有の防御の仕組みについては、それぞれを守備範囲とする臨床研究者の本格的なアプローチにゆだねている。

おわりに

後天性免疫不全症候群 AIDS にみられるように、生体

防御不全のパターンに従って、細菌、真菌、原虫、ウイルスなど多種類の微生物が同時に感染をひき起こすという難治性感染症が増加している。微生物側の性格、宿主側の生体防御の両サイドの十分な理解が、今後更に必要となろう。

文 献

- 1) Dick, G. (ed.): Infections in the Compromized Host. MTP Press Limited, Falcon House, Lancaster, England, 1979.
- 2) Grieco, M. H. (ed.): Infections in the abnormal host, York Medical Books, 1980.
- 3) ミムス, C. A. (甲野禮作, 水谷裕通訳): 感染症—感染と免疫のしくみ—, 講談社サイエンティフィック, 1976.
- 4) 中谷林太郎: 粘膜の感染防御機構, 病態生理, 2: 560, 1983.
- 5) Sasaki, S., Ozawa, A. and Hashimoto, K. (ed.): Recent advances in germfree research. proc. VII Internat. Symp. on Gnotobiology, Tokai Univ. Press, 1981.
- 6) 野本亀久雄: 腸内フローラと感染と生体防御, 微生物, 1 (4): 21, 1985.
- 7) Peys, M. B. and Baltz, M. L.: Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related protein (Pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv Immunol, 34: 141, 1983.
- 8) Loos, M. (ed.): Bacteremia and complement. Curr Top Microbiol Immunol, 121: 1985.
- 9) Quastel, M. R. (ed.): Cell biology and immunology of leukocyte function. Academic Press, 1979.
- 10) Weismann, G. (ed.): The cell biology of inflammation. Elsevier / North-Holland Biochemical Press, 1980.
- 11) van Furth, R. (ed.): Mononuclear phagocytes. Functional aspects. Part I and II, Martinus Nijhoff Publishers, 1980.
- 12) Yoshikai, Y., Miake, S. et al.: Effect of stimulation and blockade of mononuclear phagocyte system on the delayed type footpad reaction to SRBC in mice, Immunology, 38: 577, 1979.
- 13) Yoshikai, Y., Miake, S. et al.: Relationship between nonspecific activity of macrophages and immune responses to *Listeria monocytogenes*, Immunology, 40: 295, 1980.
- 14) Biozzi, G., Mouton, D. et al.: A major role of the macrophage in quantitative genetic regulation of immunosuppressiveness and anti-infectious immunity, Adv Immunol, 36: 189, 1984.
- 15) 石川 哮: 好酸球の活性化機構, Immunoadvance, 14 (1): 1, 1985.
- 16) Butterworth, A. E.: The eosinophil and its role in immunity to helminth infection, Curr Top Microbiol Immunol, 77: 141, 1977.
- 17) Playfair, S. H. L.: Effective and ineffective immune response to parasite: Evidence from experimental models, Curr Top Microbiol Immunol, 80: 37, 1978.
- 18) 野本亀久雄: 生体防御の成り立ち—微生物侵入後の生体防御の流れ, 生体防御, 1: 9, 1984.
- 19) Nomoto, K., Mitsuyama, M. et al.: Role of primitive T cell (PT) response in the protection against intracellular parasite types of bacteria. Twenty-first Joint Research Conference on Tuberculosis, US-Japan Cooperative Medical Science Program, Osaka, p. 217, 1986.
- 20) Nomoto, K., Taniguchi, K. et al.: Relationships among differentiated T-cell subpopulations. III. Radioresistance of delayed hypersensitivity to heterologous erythrocytes, Immunology, 34: 517, 1978.
- 21) Shimamoto, Y., Taniguchi, K. et al.: Differences in thymus-dependency among various T-cell functions, Immunology, 41: 167, 1980.
- 22) Nomoto, K., Yoshida, S. et al.: Comparability of delayed hypersensitivity in various rodents. II. Jones-Mote type hypersensitivity in guinea-pigs immunized with sheep erythrocytes and its modification by cyclophosphamide or BCG pre-treatment, Immunology, 41: 83, 1980.
- 23) Himeno, K., Yamada, A. et al.: Antigen-specific augmentation of delayed-type hypersensitivity by immune serum factor in mice, Cell Immunol, 95: 35, 1985.
- 24) Yamada, A., Himeno, K. et al.: Antigen specific augmentation factor involved in murine delayed-type footpad reaction. I. Nature of augmentation factor, Cell Immunol, 88: 184, 1984.

- 25) Yamada, A., Himeno, K. et al. : Antigen-specific augmentation of delayed-type hypersensitivity by a humoral factor in the culture supernatant of immune spleen cells, *Cell Immunol*, 84: 206, 1984.
- 26) Yamada, A., Himeno, K. et al. : Antigen-specific augmentation of murine immediate hypersensitivity-like footpad reaction by a T cell factor in the culture supernatant of immune spleen cell, *Cell Immunol*, 92: 350, 1985.
- 27) 野本亀久雄 : 感染防御のしくみ, 西日本皮膚科, 47 : 415, 1985.
- 28) 吉川昌之介 (編) : 細菌の病原性—その分子遺伝学, 丸善, 1984.
- 29) 中浜 力他 : レジオネラ症, モダンメディア, 31 : 366, 1985.
- 30) 熊谷勝男他 : 特集, ウイルス感染, 免疫薬理, 3(1), 1985.
- 31) Mogensen, S. C. : Role of macrophages in natural resistance to various infectious, *Microbiol Rev*, 43: 1, 1979.
- 32) Herberman, R. B. (ed.) : NK cell and other natural effector cells, Academic Press, 1982.
- 33) Haller, O. (ed.) : Natural resistance to tumors and viruses, *Curr Top Microbiol Immunol*, 92, 1981.
- 34) 熊谷勝男他 : 特集, インターフェロン, 免疫薬理, 1(1), 1983.
- 35) Friedman, R. M. and Vogel, S. N. : Interferons with special emphasis on the immune system, *Adv Immunol*, 34: 97, 1983.
- 36) Tsuru, S., Kitani, H. et al. : Mechanism of protection during the early phase of a generalized viral infection. I. Contribution of phagocytes to protection against ectromelia virus, *J Gen Virol*, 64: 2021, 1983.
- 37) Parkhouse, R. M. E. (ed.) : Parasite antigens in protection, diagnosis and escape, *Curr Top Microbiol Immunol*, 120, 1985.
- 38) Bullock, W. E. : Mechanisms of anergy in infectious diseases in *Immunological Aspects of Infectious Diseases* (D. George ed.), p.269, MTP Press, 1979.
- 39) 野本亀久雄 : 感染と生体防御機構, 臨床泌尿器科, 38 : 499, 1984.
- 40) Tatsukawa, K., Mitsuyama, M. et al. : Differing contribution of polymorphonuclear cells and macrophages to protection of mice against *Listeria monocytogenes* and *Pseudomonas aeruginosa*, *J Gen Microbiol*, 115: 161, 1979.
- 41) Tsuru, S., Nomoto, K. et al. : Importance of polymorphonuclear leucocytes in protection of mice against *Escherichia coli*, *J Gen Microbiol*, 122: 335, 1981.
- 42) Mitsuyama, M., Takeya, K. et al. : Three phases of phagocyte contribution to resistance against *Listeria monocytogenes*, *J Gen Microbiol*, 106: 161, 1979.
- 43) Yoshikai, Y., Miake, S. et al. : Effects of *Corynebacterium parvum* on *Escherichia coli* infection in mice, *J Gen Microbiol*, 128: 2857, 1982.
- 44) Yoshikai, Y., Miake, S. et al. : Increased susceptibility to *Escherichia coli* infection in mice pretreated with *Corynebacterium parvum*, *Microbiol Immunol*, 27: 273, 1983.
- 45) Shamlal, Mitsuyama, M., Ogata, N. et al. : BCG-induced susceptibility of mice to challenge with *Pseudomonas aeruginosa*, *J Gen Microbiol*, 129: 93, 1983.
- 46) Miake, S., Nomoto, K. et al. : Protective effect of *Lactobacillus casei* on *Pseudomonas aeruginosa* infection in mice, *Infection and Immunity*, 48: 480, 1985.
- 47) Miyake, T., Takeya, K. et al. : Cellular elements in the resistance to candida infection in mice. I. Contribution of T lymphocytes and phagocytes at various stages of infection, *Microbiol Immunol*, 21: 703, 1977.
- 48) Southern, P. M., Jr. Toda, Y. E. et al. : Bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa* : Can we predict survivors? *Infectious Diseases : Current Topics* (D. N. Gilbert and J. P. Sanford ed.), Grune and Stratton, p.85, 1979.
- 49) Fukutome, T., Mitsuyama, M. et al. : Importance of antiserum and phagocytic cells in the protection of mice against infection by *Klebsiella pneumoniae*, *J Gen Microbiol*, 119: 225, 1980.
- 50) Godol, T. : Immunological aspects of leprosy—present status, *Prog Allergy*, 25: 211,

1978.

- 51) Takeya, K., Nomoto, K. et al. : Chronic mucocutaneous candidiasis accompanied by enhanced antibody production, Clin exp Immunol, 25: 497, 1976.
- 52) Takeya, K., Shimotori, S. et al. : Cellular mechanisms in the protection against infection by *Listeria monocytogenes* in mice, J Gen Microbiol, 100: 373, 1979,
- 53) Mitsuyama, M., Nomoto, K. et al. : Enhanced elimination of *Listeria monocytogenes* at the site of delayed footpad reaction, Infection and Immunity, 30: 1, 1980.
- 54) Mitsuyama, M., Nomoto, K. et al. : Direct correlation between delayed footpad reaction and resistance to local bacterial infection, Infection and Immunity, 36: 72, 1982.
- 55) Miyata, M., Mitsuyama, M. et al. : Two steps in the generation of acquired cellular resistance against *Listeria monocytogenes* : accumulation and activation of macrophages, Immunology, 47: 247, 1982.
- 56) Handa, T., Mitsuyama, M. et al. : A significant role of the macrophage accumulation induced by MCF in the production of mice against *Listeria monocytogenes* *in-vivo*, Cell Immunol accepted.
- 57) Takeya, K., Mori, R. et al. : Experimental mycobacterial infectious in neonatally thymectomized mice, Amer Rev Resp Dis, 96: 467, 1967.
- 58) Nomoto, K., Shimamoto, Y. et al. : Development of immunity against *Listeria monocytogenes* in athymic nude versus neonatally thymectomized mice, Cell Immunol, 75: 134, 1983.
- 59) Wade, A. W. and Szewezuk, M. R. : Aging, idiotype repertoire shifts, and compartmentalization of the mucosal associated lymphoid system, Adv Immunol, 36: 143, 1984.
- 60) 小沢 敦 : 常在細菌叢と感染症, 感染症学—基礎と臨床—, メジカルビュー社, p.14, 1981.