

第75回総会オープニング・レクチャー

免疫学の100年—感染症と免疫病研究の進展—

岸本 忠三

大阪大学

The 75th Annual Meeting Opening Lecture

IMMUNOLOGY IN THE 20TH CENTURY

—Progress Made in Research on Infectious and Immunological Diseases—

*Tadamitsu KISHIMOTO

*Osaka University

The new era of the modern medicine was opened 100 years ago by Robert Koch and Louis Pasteur who demonstrated that various infectious diseases were caused by their respective microbes. Koch discovered *Mycobacterium tuberculosis*, the causative agent of tuberculosis.

The first breakthrough in the modern medicine to combat against infectious diseases was the discovery of anti-diphtheria toxin antibody by E.A. von Behring and S. Kitasato. The concept of immunity—immune from disease—has thus been established.

The immune response between antigen and antibody sometimes provides the host with a harmful effect. The concept of allergy was introduced by Richet and later by Prausnitz and Küstner. Why the same immune response leads to the different outcome, immunity or allergy had not been made clear until the discovery of IgE by Drs. Kimishige and Teruko Ishizaka in 1968: The IgG antibody plays a role in immunity whereas IgE antibody is involved in allergy.

Tuberculin skin reaction which is well known as the diagnostic tool for mycobacterial infection was studied by M. Chase in 1945 demonstrating that it was able to be transferred to the healthy individual by immune cells but not by antibody. The immune response is now categorized into two; soluble immunity—immediate type allergy and cell-mediated immunity—delayed type allergy.

The rapid progress in the molecular biology in the past decades has also accelerated the progress in immunology, several of which include discovery of two types of lymphocytes; T and B cells; concept of two T cells, Th1 and Th2 cells; and the discovery of cytokines which regulate immune cell responses. The mechanism of the immune response is now understood at the gene level. Several immunological diseases can now be successfully

*〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-1

* 1-1, Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871 Japan.
(Received 6 Jul. 2000)

treated by controlling the levels of cytokines involved. For example, refractory rheumatoid arthritis is now under control by the administration of recombinant soluble TNF receptor molecules to the patients.

The complete human genome sequence is currently under investigation. We can now envisage the advent of the days when every disease can be diagnosed and intervened at the gene level.

Key words: Immunity and allergy, T and B cells, Cytokines, Genomes

キーワード: 免疫とアレルギー, TとBリンパ球, サイトカイン, ゲノム

1. 核の世紀から遺伝子の世紀へ

20世紀はいわば科学の時代であった。1953年, Watson と Crick により DNA の 2 重らせん構造がはじめて提唱された。それは近代生命科学の幕開けであった。DNA は非常に単純な A, T, C, G の 4 文字から成り, A と T, C と G がペアーを作るというのが基本の構造である。ヒトの 1 個の細胞の中には 30 億個の遺伝子が存在するが, その全解説が完了するのも間近い。

ヒトの DNA を大腸菌に組み込むことにより, 特定のヒトの遺伝子, 例えばインターフェロン (IFN) やエリスロポエチンの遺伝子等を, 短期間に大量に増幅し得るという画期的な方法の開発が, 生命科学を大きく発展させた。また, 生体で重要な生理活性を持つ物質の DNA 構造が明らかにされ, 1 カ所の部位の変異が病気を引き起こしてくるという, 多くの遺伝病の原因が明らかにされた。

普通, 生命体は雄と雌, 精子と卵子が融合して生まれ, たとえ一方の DNA の 1 カ所に損傷があっても, 普通それが病気の表現型として現れないような仕組みになっている。そして, この雌雄を組みあわせることにより生ずる多形性が, 生物を進化させてきた。ところが, この雌雄が一緒になって生命が生まれるという生物学の常識を破ったのが, 3 年前のクローン羊「ドリー」の誕生であった。1 個の分化した体細胞の核を用いて, その個体と遺伝学的に全く同一のクローン生物が誕生したのである。精子と卵子の融合によって, 生物は多様性を生み, 進化してきた。クローン技術はいわば, そのことを破る行いであり, 人為的に決して安易になされるべきではない。しかし一方, 自己と同一の遺伝子をそなえた胚性幹細胞 (ES 細胞) を用意しておく, 例えば, パーキンソン病へのセロトニン分泌性の神経細胞や, 脊髄損傷時に運動ニューロンをそれから作成して移植することができることになる。臓器移植に伴う拒絶反応を全く考慮する必要がなくなるのである。このようにこのクローン技

術は非常に有効な医療としての役割とともに, 間違った方向へ進めば大問題を引き起こすことにもつながる。

2. 感染症の制圧に向けて—抗体の発見—

この 1 世紀で日本人の平均寿命は 20 世紀初頭の 40 歳代から現在の 80 歳代へと大きく延びた。このことを可能にした大きな要因の 1 つは感染症のコントロールであった。例えば, ペニシリンとストレプトマイシンの感染症治療への導入は, われわれの寿命を一気に 10 年延ばすことに貢献した。

感染症制圧に向けての近代医学のスタートは Robert Koch と Louis Pasteur による病原菌の発見であった。1882 年, 結核が伝染病であることがはじめて Koch による結核菌の発見によりもたらされた。そしてこの Koch の研究室がもたらした近代免疫学の最初の画期的な研究成果は, 弟子の北里柴三郎と Emil Adolph von Behring の二人による抗毒素の発見であった。ジフテリア毒素を注射されたウマの血清中には, ジフテリア感染の子供を死から救うことができた物質が形成されていた。毒素を中和する抗体の存在であり, それは immunity 免疫—病気から免れる—のメカニズムの解明につながっていった。

一方, 蛋白質化学あるいは分子生物学の進歩は, 抗体の構造をすべて明らかにした。自然界のあらゆる抗原となり得る物質に対応するためには 10^{11} の, 異なる抗原結合部位を持つ抗体が想定される。一方, ヒトの遺伝子の数はたかだか 10 万個である。この 10 万個の遺伝子でもって 10^{11} 個の抗体分子をいかに作り得るだろうか。この謎を解き明かしたのが利根川進であった。抗体を作る遺伝子は断片で存在し, それぞれの断片を組みあわせることによって無限の抗原レパートリーに対応できるということを示したのである。

3. 免疫とアレルギー

Behring と北里により抗体が発見されてから 10 年後

に, Richet は, イソギンチャクに咬まれると足が腫れることを予防する抗体(抗毒素)を作る目的で, 犬に少量の毒素を注射した。1カ月後に再度毒素を注射したところ, その犬はショックを起こして死んでしまった。免疫による予防 prophylaxis に対してこのショック死を anaphylaxis と呼んだ。免疫は両刃の剣であった。この概念の導入はしかし免疫学をさらに違った大きな分野へと発展させることになる。

1920年代に入り, ドイツの Prausnitz と Küstner は, このアナフィラキシー, アレルギー反応が血清により受身感作し得ることを見いだした。Küstner は青魚を食べると蕁麻疹が出る体質であった。そこでこの Küstner の血清を, そうい体質のない Prausnitz の皮膚に注射し, その部位へ魚のエキスを注射したところ, 本来青身の魚にアレルギーのない Prausnitz に蕁麻疹があらわれた。P-K 反応としてよく知られている現象である。

同じ操作をして得られた血清であるが, 抗毒素血清は中和的に働き病気を予防し, 一方, アレルギーのヒトの血清は病気(蕁麻疹)を誘発する。どちらの反応にも抗原特異性があった。この両者はいずれも抗体によってもたらされ, それが, 関与する抗体の種類が違うことによることを, 50年後の1968年に石坂公成・照子夫妻による IgE 抗体の発見が明らかにした。すなわち, 抗毒素は IgG 抗体であり, 一方, アレルギー反応には IgE 抗体が関与する。抗体分子は抗原と結合する Fab 部分とは別に, Fc 部分と呼ばれる IgG や IgE 抗体に特徴的な constant 部分を持つ。IgG と IgE 抗体分子ではこの Fc 部位の構造が異なる。IgE の Fc 部分はその受容体 (Fcε-receptor) を介して肥満細胞に結合している。そこへこの IgE 抗体が認識する抗原が結合すると, それ刺激となって, 肥満細胞内の顆粒が放出されヒスタミンが反応部位に出, 発赤腫脹が現れる。蕁麻疹である。ひどいとショック死につながる。一方, IgG 抗体はマクロファージや好中球表面にある受容体 (Fcγ-receptor) に結合し殺菌的に働く。

4. T リンパ球と B リンパ球

皮膚に抗原を注射して発赤腫脹を起こすもう1つの反応にツベルクリン反応がある。この反応は血清では受身感作することができないが, ツベルクリン反応陽性の個体からの細胞で移すことができることを, 1945年 Merrill Chase が報告した。このように免疫反応には大きく2つの仕組みがあることが次第に明らかになってきた。1つは抗体が関与する液性免疫—即時型アレルギーであり, もう1つは細胞性免疫—遅延型アレルギーである。後者の代表的な疾患が結核である。

ついで1960年代から70年代にかけては, 2種類のリ

ンパ球の発見へとつながっていく。免疫不全症のうちで, Bruton 型の無γ-globulin 血症の患者ではγグロブリンは産生されないがツベルクリン反応は陽性に出る。一方, Di George 症候群は胸腺が欠如し, γグロブリンは存在するがツベルクリン反応は出ない。このことは上述の2種類の免疫反応には, 異なる2種類のリンパ球が関与しているらしいことを強く示唆している。今日の T と B リンパ球である。1968年, 小児科医であった Robert A. Good が, 先天性免疫不全症 (T と B リンパ球両者の働かない重症複合免疫不全症) の患児の治療に, はじめて骨髄移植を行いその治療に成功した。液性免疫と細胞性免疫の両方に重要な免疫細胞, T-, B-リンパ球はすべて骨髄からできてくることを明らかにしたのである。

研究の流れは2種類の細胞, B リンパ球と T リンパ球が存在し, ツベルクリン反応は T リンパ球が担うこと, 抗体を作るのは B リンパ球であるが, そこには T リンパ球 (helper T リンパ球) も不可欠であることが次第に明らかにされてきた。そして両者のリンパ球間のシグナルは液性物質で伝達されることから, インターロイキン, 後のサイトカインの発見へとつながっていく。

5. サイトカインの発見

その後の20年の分子生物学の進歩は, サイトカインを含めた免疫系を調節する分子の構造をほとんどすべて明らかにしてきた。遺伝子組み換え技法で作成したこれらサイトカイン分子を用いての研究の発展から分かったことは, これらの分子は単に免疫血液系を調節するのみでなく, 神経, 循環, 代謝, 内分泌系等のすべての生体の機能を調節し, その発生分化を制御していることである。組み換え DNA 法の開発等, 分子生物学的技法の導入により免疫学は今や分子のレベルで働きが解明されるようになった。

T リンパ球はさらにその産生するサイトカインの種類により, Th1 (T helper 1) と Th2 (T helper 2) の2つに大別されることが明らかにされた。γインターフェロン (IFN-γ) や IL-2 をつくる Th1 細胞は細胞性免疫—遅延型アレルギーに関係し, 結核のような細胞内寄生の感染症に対して防御的に働き, また, その病態に関与している。一方, 花粉症・青魚アレルギー等の液性免疫—即時型アレルギーには Th2 細胞が関与していることが分かった。

抗原で刺激した場合, 反応が Th1 あるいは Th2 のどちらに進むかは, ある程度遺伝的に規定はされているが, それ以上にわれわれを取りまく環境因子の影響が大きい。そのことは, わずか30年昔と現在を比べてみれば明らかである。この間に結核を含む感染症の減少が今

日のアレルギー疾患の増加を来したのである。感染症が減少した結果、相対的に Th2 反応が優位となりアレルギー疾患の増加を来したのである。日本人の遺伝子構造が変わったのではない。

サイトカインの働きはまず細胞表面のその受容体に結合し、細胞内のシグナル伝達系を介して核に達し特定の遺伝子が発現される。で、この受容体はどのサイトカインでもよく似た構造をし、成長ホルモンの受容体と同じファミリーを形成している。また、サイトカインが受容体に結合すると細胞内では共通の信号伝達分子が働く。IL-6 では GP 130 の分子が重合して信号が伝わるが、この GP 130 は脳では運動ニューロン、心臓では心筋のアポトーシスを防止する信号などあらゆる細胞に分布し、従って IL-6 の刺激は共通の作用を発揮する。リンパ球では IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 は共通の γ 鎖を持つ受容体に結合する。そこでこの γ 鎖に 1 つ変異があるとこれらすべてのサイトカインが作用しなくなる。これが重症複合免疫不全症であり、R. A. Good がはじめて骨髄移植に成功した症例であった。

サイトカインの信号伝達のしくみは上述のように細胞表面の受容体を介するが、その受容体がお互いに似た構造をしている。それではなぜ同じ信号伝達系を使いながら、それぞれのサイトカインに特徴的な作用を発揮するのか。それは受容体からの信号が、細胞内の STAT と呼ばれる転写因子に伝わるが、この STAT 分子が複数個あることによる。STAT 1 は IFN- γ 刺激で、STAT 6 は IL-4 の刺激で活性化される。そこで例えば、STAT 6 をノックアウトすると、マウスは正常に生まれ健康であるが、IL-4 による信号が伝わらないために、IgE 産生は低下し、好酸球や好塩基球の増加がストップする。従って、この STAT 6 の機能を抑制する化合物が見つければ根本的なアレルギーの治療につながっていくだろうと考えられる。

6. 免疫系を調節することによる病気の治療

通常、生体はある種のサイトカインが局所で増えすぎると、それを抑える系が存在することが分かっている。ところがこのフィードバック機構を持っていても、それを越える大量のサイトカインが出てくる仕組みがあると病気が起こってくる。キャッスルマン病というリンパ節が腫大する病気がある。この病気ではサイトカインのフィードバック機構が働かないために大量の IL-6 が産生されている。そこでヒト型化抗 IL-6 receptor 抗体を投与

すると、IL-6 の働きが抑制され、リンパ節腫大や発熱等の症状は完全に消失した。では、この病気ではなぜ IL-6 の異常産生がみられるのか。キャッスルマン病はしばしばエイズに合併する。エイズにはまた、カポジ肉腫が合併しやすいが、そこには必ずヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8) が感染している。この HHV-8 は viral IL-6 を持っており、この viral IL-6 がヒトの IL-6 産生を誘導し、またカポジ肉腫の増殖に関与するサイトカインの誘導にも関係しているらしいことが分かってきた。

リウマチは IL-6 や TNF の産生が異常に高い疾患である。そこでリウマチ様関節炎に対して soluble TNF receptor が非常に効果的であり、臨床にひろく使われている。また、通常の抗リウマチ薬の効かない患者に抗 IL-6 receptor 抗体を投与すると、痛み、関節の腫脹、朝のこわばり等の症状が消失する。現在、この抗体によるリウマチ治療についてイギリスと日本で II 相の治療がなされている。

7. 終わりに

以上、抗毒素抗体の作製に端を発した液性免疫の発見から、結核を中心とした細胞性免疫の発見、T と B リンパ球の存在が明らかにされ、それらを調節するサイトカインの研究へとつながり、分子生物学の進歩はこれらすべてを分子のレベルで明らかにしてきた。現在はこの免疫系を調節することによる病気の治療法の開発に進んできたという、この 100 年の歴史を振り返りて述べた。

これからの将来の研究の道筋の 1 つとして、ヒトの genome がすべて解読されると、アレルギーになりやすさが genome のレベルで明らかにされよう。1 つ 1 つの表に現れた症状が分子のレベルで明らかになる。現在は、発病に関与する分子を先に見つけてその働きをブロックする分子を作り、治療につなげてきたのであるが、これからは網羅的にすべての genome が明らかになることによって、それぞれが規定する分子が果たしている役割が分かる。その上で、その働きをブロックする、あるいは刺激をする、そうすることによって、あらゆる病気の治療法の開発につながっていくだろうと思われる。

終わりに座長の労をおとりいただいた蝶良英郎先生に感謝する。

(本文はご講演の録音テープに基づき、露口がまとめた文章を岸本先生が加筆・訂正されたものである。)