

第3章 免疫、移植と再生医療

生体の防御反応としての炎症と免疫
免疫反応がもたらすアレルギー、自己免疫疾患、膠原病
免疫反応と密接な関係にある移植

1

A 免疫と免疫不全

体内に侵入した病原体を駆除し、病気の発症を免れさせるはたらきを**免疫 (immunity)**と云い、ある感染症に罹患し一旦治癒し、同じ病原体が侵入しても発病を免れることを「**免疫が出来た**」と表現する。

獲得免疫 (acquired immunity) : 個々の病原体に働く狭義の免疫

リンパ球やマクロファージが関与

自然免疫 (natural immunity)/先天免疫 (innate immunity) :

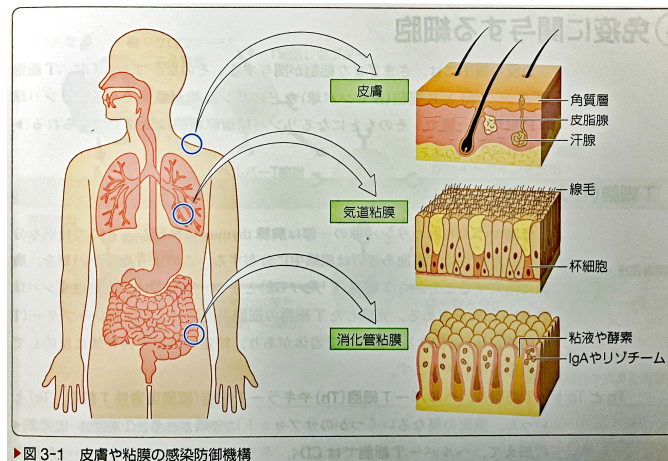
病原体を特定しない非特異的な感染防御機構

皮膚の角質層や気道・消化管表面の粘膜感染防御機構

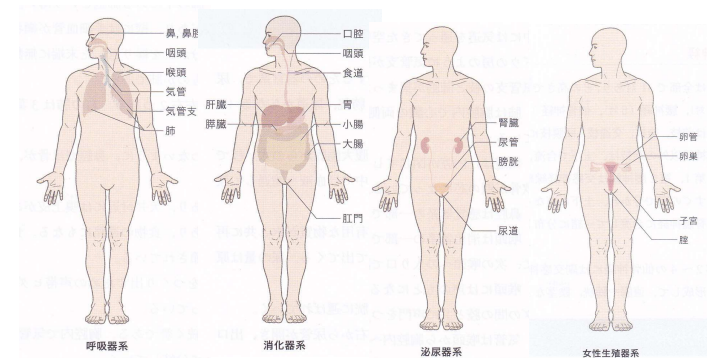
好中球・マクロファージ・

ナチュラルキラー細胞(NK細胞) の食食系細胞群

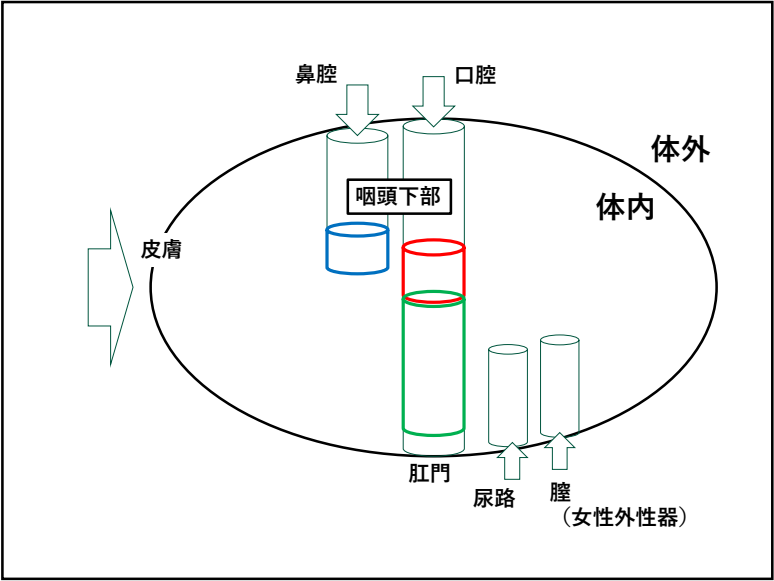
2



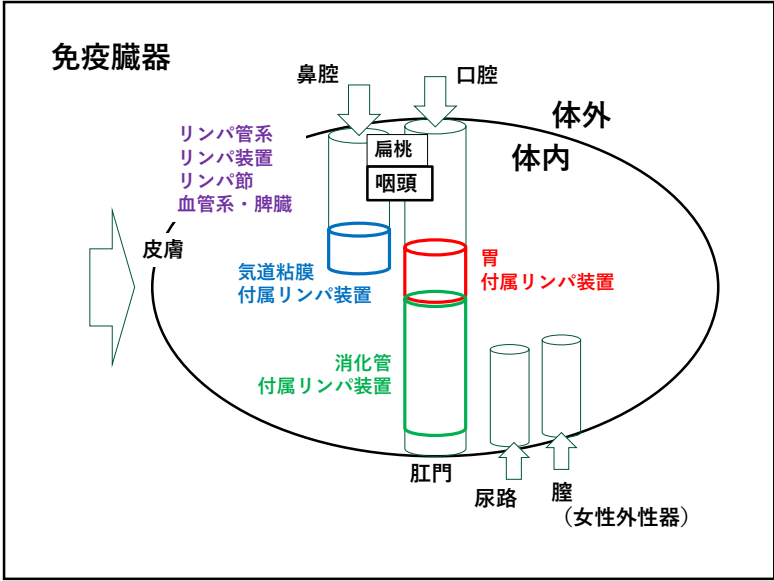
3



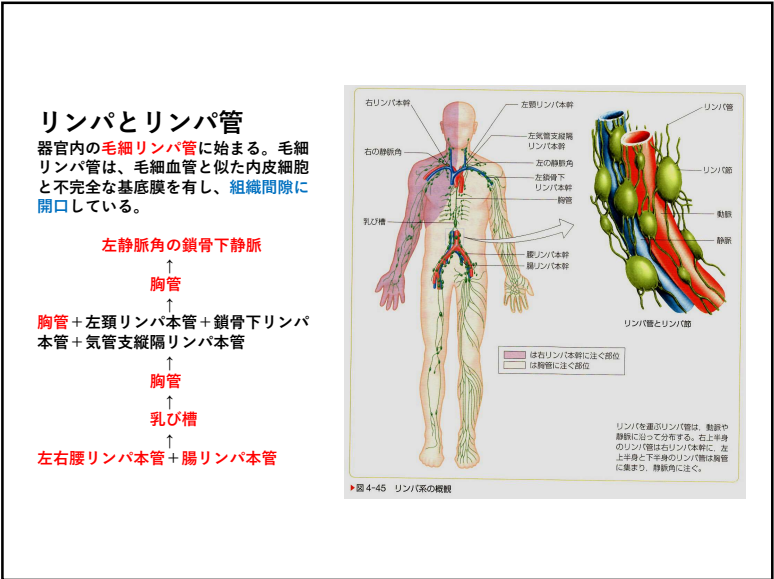
4



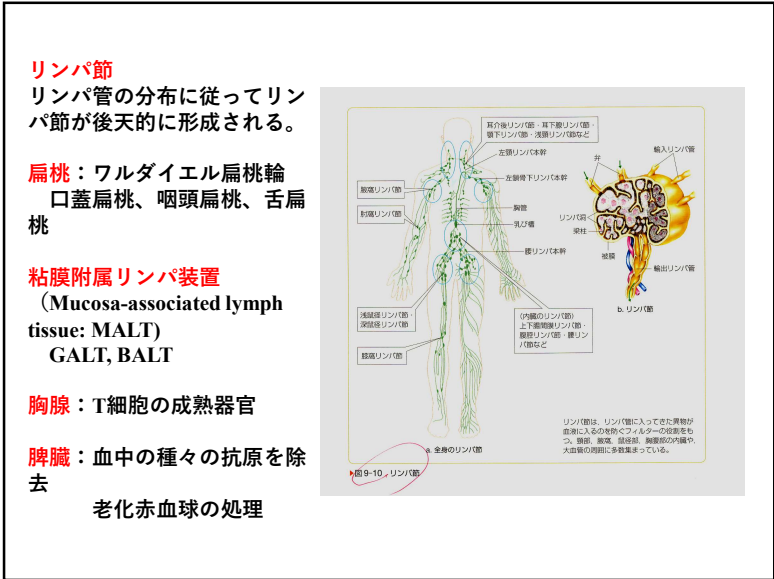
5



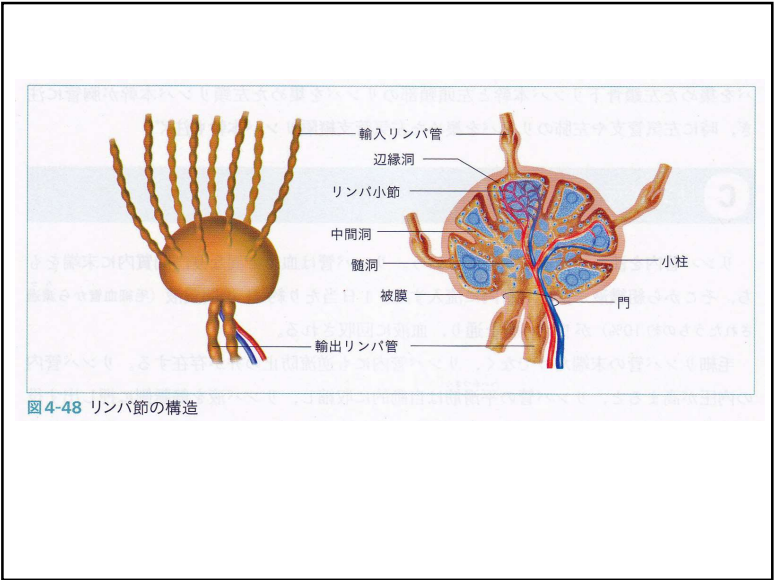
6



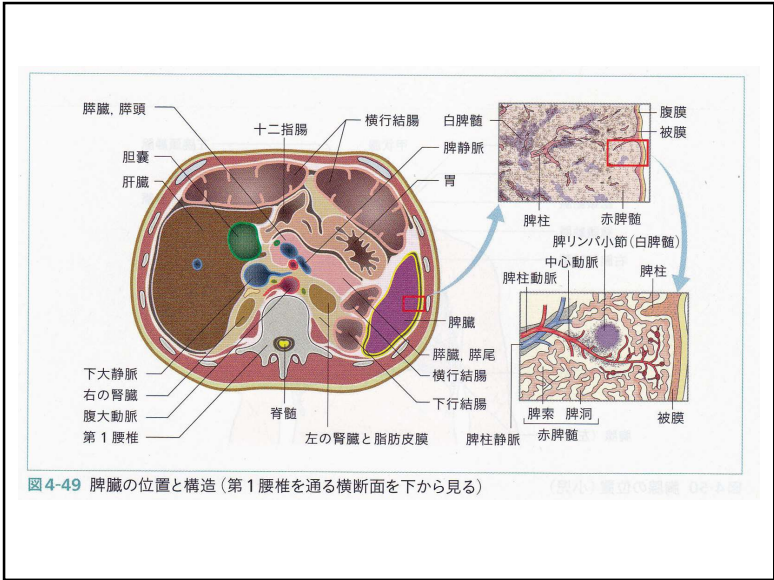
7



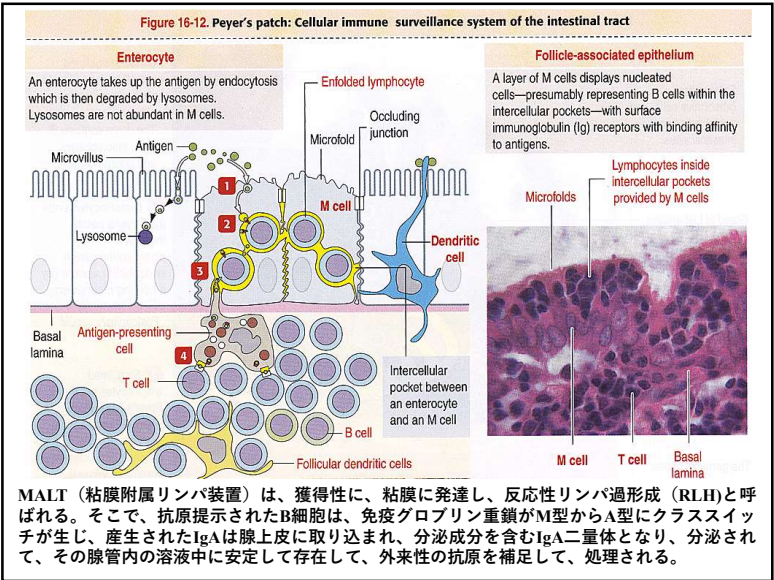
8



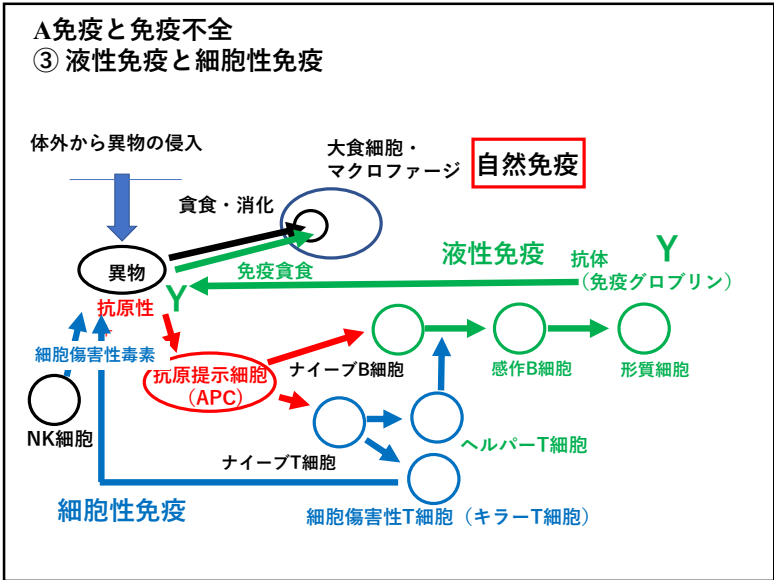
9



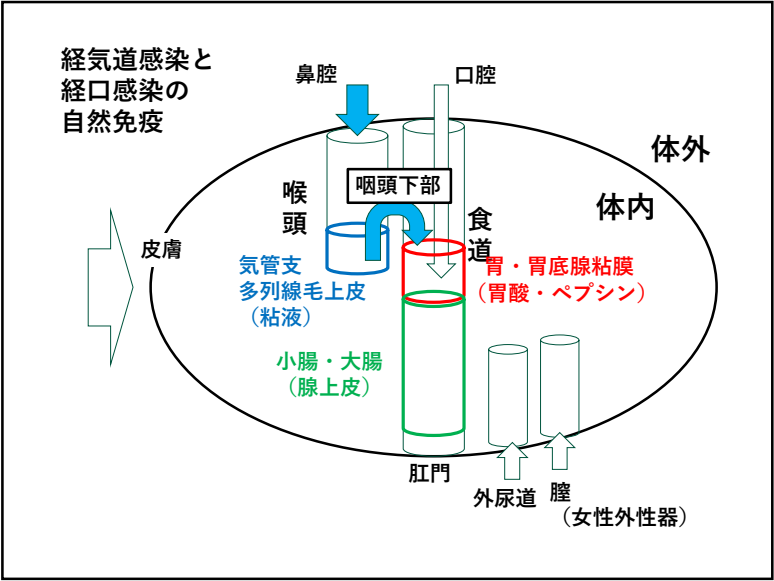
10



11



12



13

A免疫と免疫不全

① 免疫記憶と能動免疫

抗原と免疫応答：非自己と認識される病原体などを**抗原**と云い、抗原に対してはたらくリンパ球の関与した**免疫応答 (immune response)**

感作と免疫記憶：免疫は、外来性の抗原が一度体内に侵入し、免疫応答を生じて成立し、これを**感作**と云う。一度感作された抗原に、それ以降は免疫応答がより強く、より早く生じ、これを**免疫記憶 (immunological memory)**と云う。

予防接種：少量ないし疾患を引き起こさない程度の病原体を体内に入れて、免疫記憶を作っておくと、実際にその病原体にさらされた時に、すみやかに疾患の発症を免れることから**ワクチン (vaccine)** による**予防接種**が開発された。ワクチンに使用されるものには、弱毒化された病原体を用いる生ワクチン、死滅したものを使う不活化ワクチン、変性し毒性を失った毒素の成分を使うトキソイド (toxoid) などがある。

RNAワクチンやウイルスベクター利用のワクチン等がある。

能動免疫：予防接種にて獲得する**能動免疫 (active immunity)** であり、中和抗体などを投与して一時的な**受動免疫 (passive immunity)**がある。

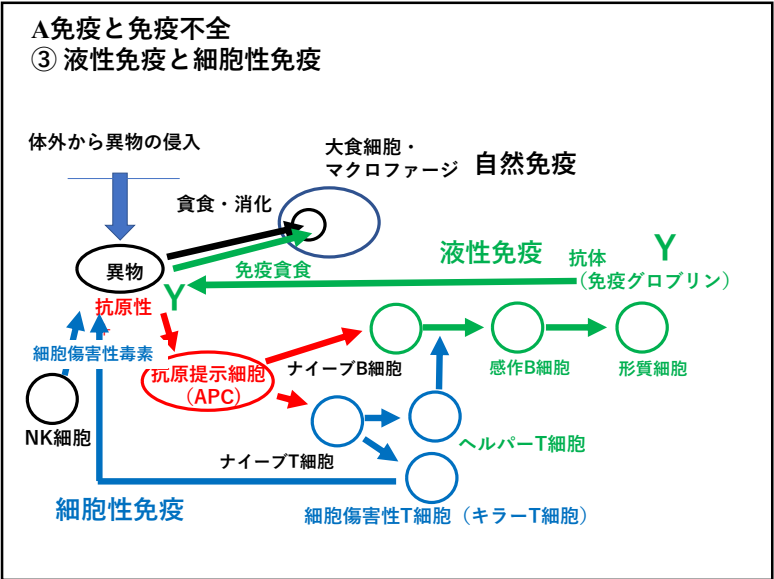
14

A免疫と免疫不全

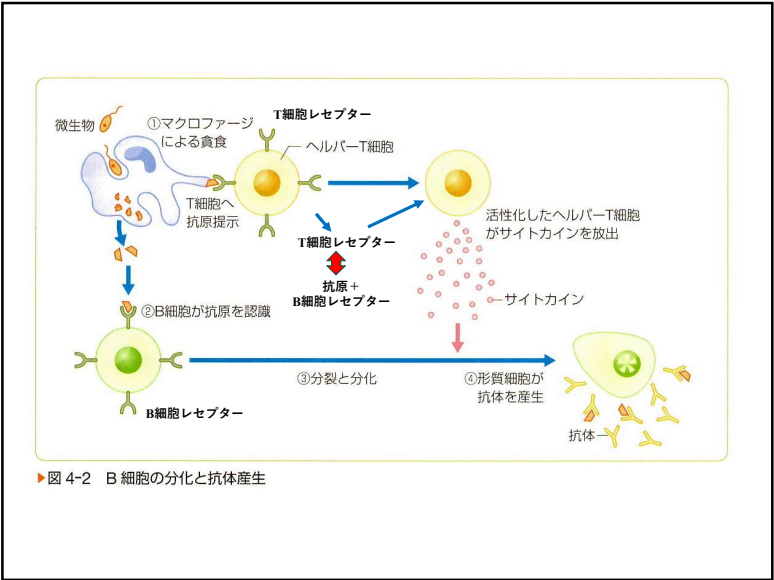
②免疫に関与する細胞

細胞	由来・末梢血中の数・特徴
T細胞 (Tリンパ球)	リンパ球 (白血球) の一部が 胸腺 (Thymus) に移動して成熟分化し、末梢血あるいは組織中に分布する。末梢血リンパ球の60~70%を占める。細胞表面に T細胞レセプター (T細胞受容体: TCR) は特定の抗原と特異的に反応し、免疫反応を引き起こす。T細胞は、主に結核菌や真菌の感染防御、ウイルス感染細胞や癌細胞の駆除、移植片の拒絶などに働く。 ヘルパーT細胞 (CD4) は、B細胞の抗体産生補助、他のT細胞の関与する免疫反応を促進する。 キラーT細胞 (CD8) は特定の抗原を認識し、ウイルス感染細胞等を殺傷する。
B細胞 (Bリンパ球)	骨髄 (bone marrow) に由来する。末梢血リンパ球の10~20%を占める。特定の抗原が特異的に細胞表面の受容体 (B細胞レセプター: 細胞表面グロブリン) と結合すると、増殖し、 抗体 を産生して分泌する。抗体はその抗原と特異的に結合する。最終的に、 形質細胞 (plasma cell) に分化し、細胞表面の受容体を欠き、もっぱら 抗体 を産生し分泌する。
ナチュラルキラー細胞 (NK細胞)	T細胞にもB細胞にも属しないリンパ球の一群。末梢血リンパ球の10~15%を占める。癌細胞やウイルス感染細胞を抗原非特異的に殺傷する能力を有している。
マクロファージ (大食細胞)	末梢血の単球が組織に移行して分化する。壊死組織や病原体を貪食して処理する。病原体などを貪食し処理してできた抗原をT細胞に提示する 抗原提示細胞 と云う。B細胞も抗原提示細胞としてはたらく。

15



16



17

A 免疫と免疫不全

③ 液性免疫と細胞性免疫

(1) 抗体：形質細胞が産生する蛋白質の一種で、血清中に存在し、電気泳動では γ グロブリン (γ -globulin) 分画に含まれ、**免疫グロブリン (immunoglobulin: Ig)** と呼ばれる。

抗体のクラス：**IgG, IgA, Ig M, Ig D, IgE**の5クラス
主な抗体は、IgG, IgA, Ig Mからなる。
最初に（初感染で）、**IgM**が産生され、次に（クラススイッチで）**IgG**が作られ、以後は、**IgG**のみが産生される。
IgAは、上皮内で**分泌成分**で**2量体**となり、分泌されて、安定して存在し、**粘膜免疫**ではたらく。**IgG**は胎盤を通過し、母乳中の**IgA**は、**新生児の免疫**ではたらく。

IgEは、**レアギン**とも呼ばれ、**1型アレルギー**ではたらく。

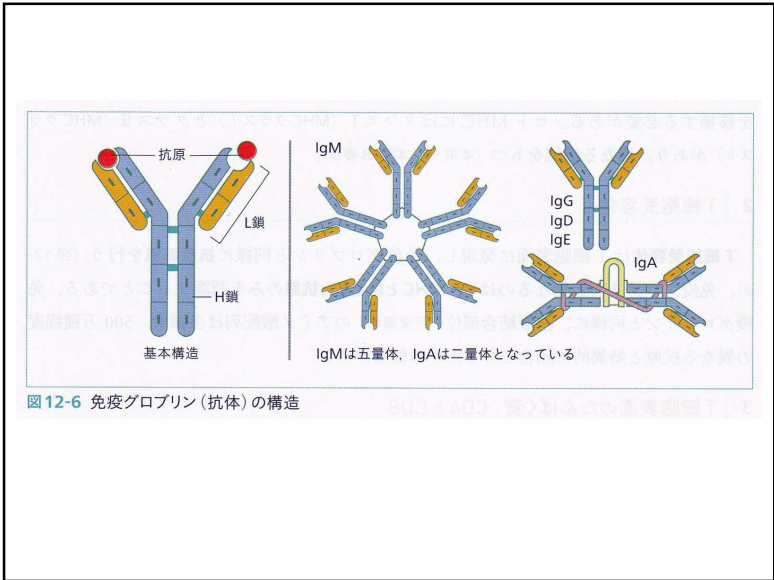
IgDは、IgMと同様に、B細胞の表面に存在して分化に関与する。

18

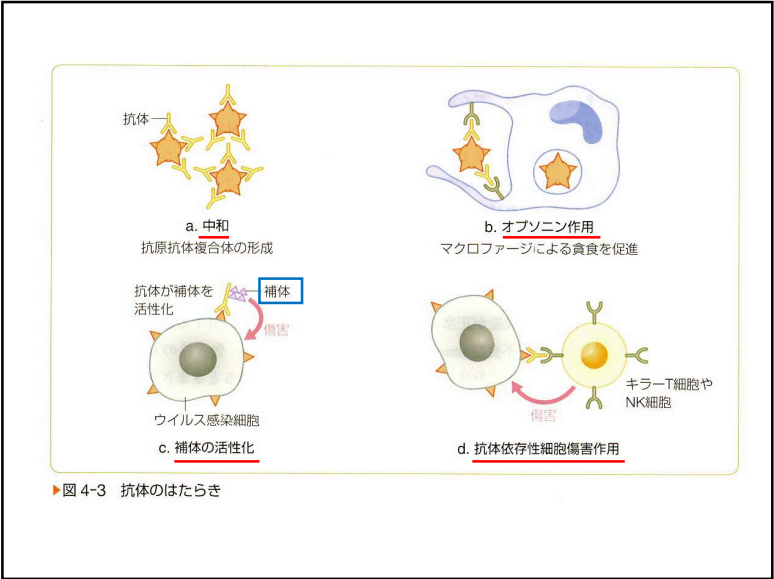
▶ 表 9-1 免疫グロブリンの機能

種類	おもな特徴	胎盤通過	補体の結合性
IgG	血液・体液中に最も多く存在する。毒素の中和も含め、液性免疫における感染防御の主役となる。	+	+
IgM	細菌を凝集させ、溶菌させる効率が低い。B細胞の表面にも存在する。	-	+
IgA	分泌液中に多くあり、管腔での免疫の主役となる。	-	-
IgE	アレルギーを引き起こす。寄生虫の感染で増加する。	-	-
IgD	B細胞の表面に存在する。	-	-

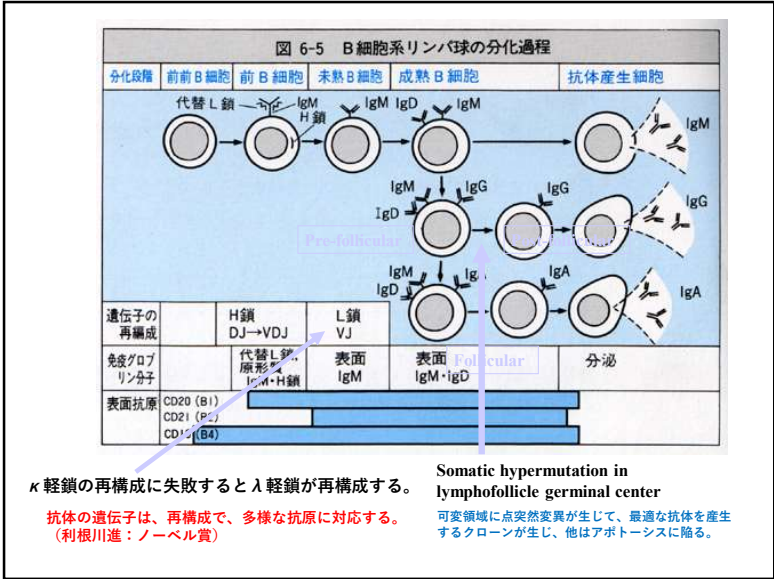
19



20



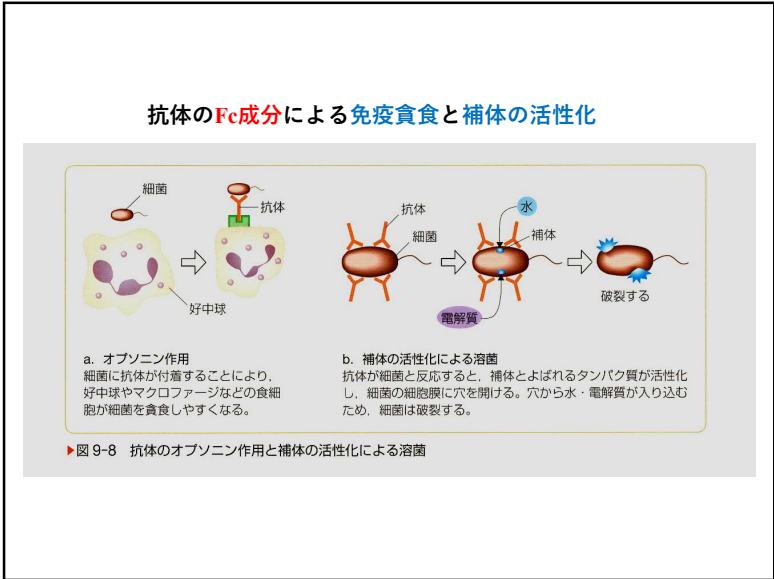
21



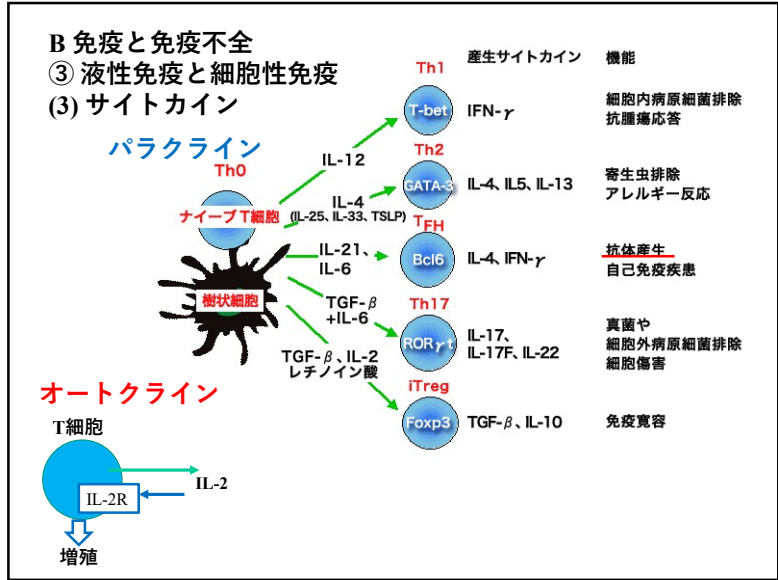
22



23



24



25

サイトカイン		細胞間の相互作用に關与するポリペプチド。炎症細胞や免疫細胞の表面に突出した受容体（レセプター）と結合し、微量で効率よく情報を伝える。 インターロイキン （リンパ球やマクロファージにより産生される）、 インターフェロン （ウイルス感染を阻止する物質として発見）、 増殖因子 （細胞の増殖や分化を促す物質）、 炎症性サイトカイン （主に炎症に關与するもの）には、 腫瘍壊死因子（TNF-α） などがある。
局所ホルモン	オータコイド	炎症に關与する、 サイトカイン以外の低分子量の生理活性物質 を局所ホルモンないしオータコイドと呼ばれる。
	エコサノイド	ロイコトリエン（LT） 、 プロスタグランジン（PG） 、 トロンボキサンチン（TX） は、 アラキドン酸に由来 し、エコサノイドと呼ばれる。

26

A免疫と免疫不全
③ 液性免疫と細胞性免疫
(4) **免疫不全症（immunodeficiency disease）**：免疫系の機能が正常にはたらかないために、病原体に対する抵抗力が低下した状態。さまざまな感染症に罹患し易くなる**易感染性**が見られる。通常は病気を起こすはずのない弱毒性の病原体、病原性のないウイルスや細菌により**日和見感染症**を生じる。

原発性（先天性）免疫不全症：特定の遺伝子の異常や欠損による遺伝性疾患。

重症複合免疫不全症：T細胞とB細胞の両者が欠損し、母体から移行するIgGが消失する生後6ヶ月ころから易感染性が見られる。アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症では、これを補う療法や骨髄移植が行われる。

続発性免疫不全症（とエイズ）：ほかの疾患に伴うものや、薬物（免疫抑制剤）投与や放射線照射によって生じる。

エイズ（後天性免疫不全症候群：acquired immunodeficiency syndrome: AIDS）：ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の感染による**ヘルパーT細胞の死滅**により生じる。

27

B アレルギーと自己免疫疾患
生体に有害な免疫反応を**アレルギー**と云う。外来性の抗原に過剰な免疫反応が生じて生体を傷害するものを**過敏症（hypersensitivity）**と云う。生体の組織が免疫の標的になる**自己免疫**で、その病態を**自己免疫疾患**と云う。

▶表 4-2 アレルギーの分類(クームズ分類)

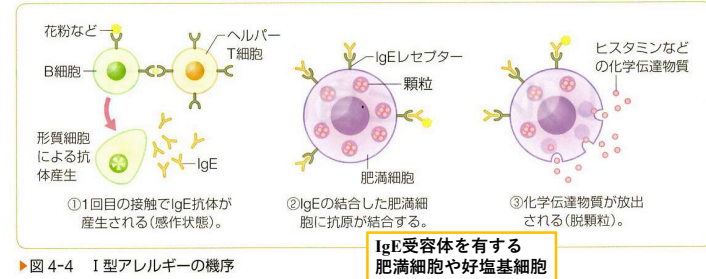
アレルギーの型	関与する因子	おもな疾患
I型アレルギー（即時型）	IgE抗体、肥満細胞、好塩基球	アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、ペニシリンショック
II型アレルギー（細胞傷害型）	抗体、補体	血液型不適合輸血、重症筋無力症、特発性血小板減少性紫斑病、バセドウ病
III型アレルギー（免疫複合体型）	免疫複合体	急性糸球体腎炎、膠原病
IV型アレルギー（遅延型）	Tリンパ球	接触皮膚炎、ツベルクリン反応

28

Bアレルギーと自己免疫疾患

① アレルギー

(1) **I型アレルギー**（即時型アレルギー）：一旦感作された抗原（アレルギー）に、2回目以降に接触した際に即座に生じる免疫反応で、**即時型アレルギー**ないし**アナフィラキシー型アレルギー**と云い、**IgE**が関与している。



1型アレルギーの炎症には**多くの好酸球**を認める。好酸球は、肥満細胞の脱顆粒を抑制し、顆粒を貪食する一方で、そのサイトカインは炎症を促進し、ある種の組織傷害に関与する。

29

Bアレルギーと自己免疫疾患

① アレルギー

(1) **I型アレルギー**（即時型ないしアナフィラキシー型）

アレルギーと疾患：吸入性アレルギー（ダニ、花粉、真菌、動物の毛など）や食物性アレルギー（卵、牛乳、魚、カニ、エビなど）がある。その疾患には、アレルギー性鼻炎、花粉症、気管支喘息、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎などがある。また、造影剤で**ヨウ素（ヨード）アレルギー**、ペニシリン系抗生剤での**ペニシリンショック**

アナフィラキシー（ショック）：1型アレルギー反応が全身性に生じ、呼吸困難や循環不全が急激に起こったショック状態と云う。例）ペニシリンショック

予防：アレルギーを避けることから、皮膚テストや血液での特異的gE抗原の検出で、アレルギーを特定する。

治療：**超早期**：抗ヒスタミン剤（脱顆粒したヒスタミンが血管平滑筋のヒスタミン受容体と結合する前に有効）。一般的な治療：アドレナリンや気管支拡張剤の注射。重症化してアナフィラキシーショックを生じた場合：気管確保とステロイド剤の点滴（処置が遅れると窒息死することも少なくない。）

30

Bアレルギーと自己免疫疾患

① アレルギー

(2) **II型アレルギー**（細胞傷害型アレルギー）

細胞や組織への特異的な抗体が生じ、その抗体が細胞等と結合し、補体や抗体依存性細胞傷害作用を介して、細胞や組織の障害を引き起こす。

血液型不適合輸血と新生児溶血性疾患：異種の血液型に対する抗体が生来あり、血液型不適合輸血では溶血が生じる。新生児溶血性疾患は、母親（Rh-）と新生児（Rh+）で、母親が、Rh型への抗体が生じることで、流産や生後（経胎盤移行IgG抗体）での**新生児溶血性疾患**で、ひどい黄疸が生じる時には治療を要する。胎児型ヘモグロビン（HbF）の生後の急激な現象に伴う**生理的黄疸**とは異なる。

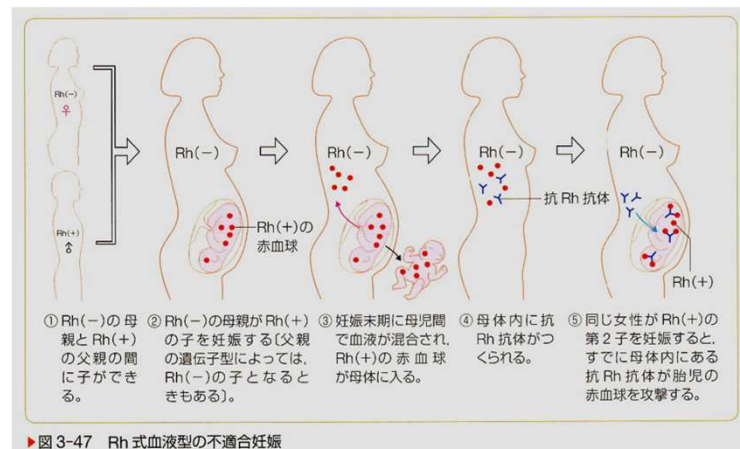
自己免疫性溶血性貧血と特発性血小板減少性紫斑病：自己の血液型や血小板への自己抗体が生じて、発症する。

グッドパスチャー症候群（Goodpasture syndrome）：腎臓や肺の基底膜に対する抗体が生じ、重症の糸球体腎炎を生じる。

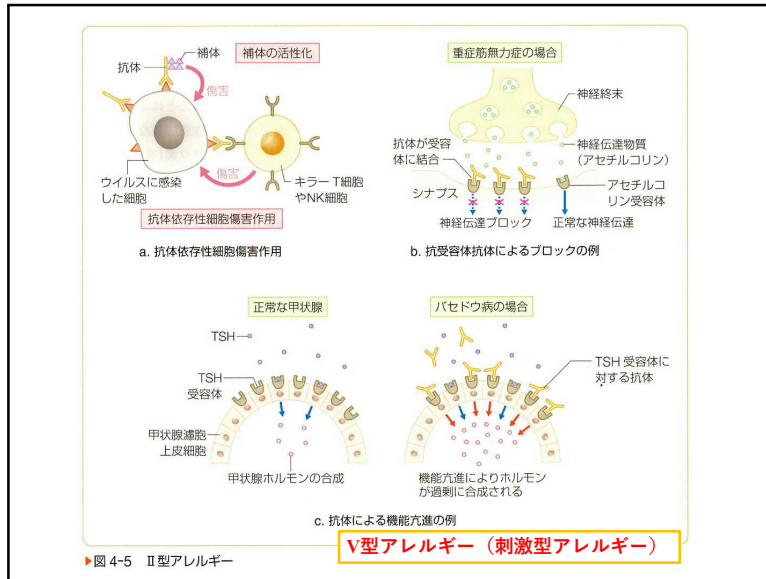
重症筋無力症（myasthenia gravis）：筋組織の神経終末の**アセチルコリン受容体**への抗体が生じ、シグナルを遮断して、筋が弛緩する。炎症は伴わない。

バセドー病（Basedow disease、グレーブス病：Graves disease）：抗TSH受容体抗体が生じ、刺激が常に生じる状態で、**V型アレルギー（刺激型アレルギー）**とされることもある。

31



32



33

B アレルギーと自己免疫疾患

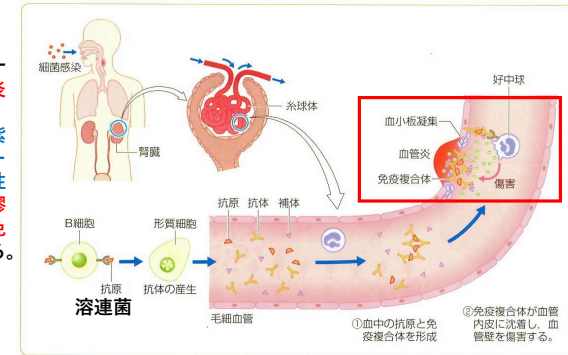
① アレルギー

(3) **III型アレルギー**（免疫複合体型アレルギー）：免疫複合体が関与する。

急性糸球体腎炎：溶血性レンサ球菌（溶連菌）の感染後に生じ、抗溶連菌抗体と溶連菌の免疫複合体が、腎臓の糸球体の血管に沈着して生じる。

その他の疾患：

膠原病のSLEの一部や、IgA血管炎（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、アレルギー性紫斑病、血管性紫斑病）などの膠原病類似の自己免疫疾患が含まれる。



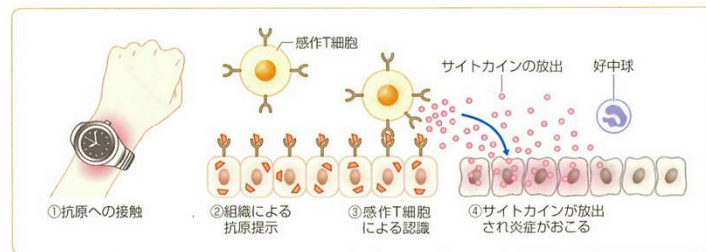
34

C アレルギーと自己免疫疾患

① アレルギー

(4) **IV型アレルギー**（遅延型アレルギー）：感作されたT細胞により、抗原に接触後48時間以降に、生じる免疫反応。ツベルクリン反応は、これを利用し、細胞性免疫が低下していると、陰性化する。

接触性皮膚炎：皮膚に直接触れるもので生じる炎症。アレルゲンの検査では、貼付（ちょうふ）試験（パッチテスト）が行われる。



35

B アレルギーと自己免疫疾患

② **自己免疫疾患**：自己の細胞や組織に対する自己免疫 (autoimmunity) による病態を自己免疫疾患 (autoimmune disease) と言う。

自己寛容とその破綻：免疫系は、自己の細胞や組織に反応しない自己寛容が、骨髄や胸腺でのリンパ球の成熟・分化の段階で自己の細胞や組織と反応するリンパ球が除かれて、成立しているが、その詳細はまだ解明されていない。この自己寛容の破綻で、自己免疫疾患が生じる。

自己免疫疾患：全身の種々の臓器や組織が障害される全身性自己免疫疾患と特定の臓器のみが侵される臓器特異的自己免疫疾患がある。

自己抗体：自己の組織に対する免疫反応が生じると、血液中に自己抗体 (autoantibody) が出現する。それぞれの自己免疫疾患では、特有な自己抗体が出現する。

研究レベル：骨髄での赤血球造血で、脱核が生じ、その脱核された核成分は、迅速に、骨髄マクロファージで貪食処理されるが、この骨髄マクロファージの機能が低下すると、脱核された核成分に対して、抗体が生じる、これが抗核抗体の生じる機序の言われている。

36

▶表 4-3 膠原病と類縁疾患(全身性自己免疫疾患)

膠原病	〔リウマチ熱 rheumatic fever〕 関節リウマチ rheumatoid arthritis(RA) 全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematosus(SLE) 進行性全身性硬化症 progressive systemic sclerosis(PSS) (強皮症 scleroderma) 多発性筋炎 polymyositis・皮膚筋炎 dermatomyositis 結節性多発動脈炎 polyarteritis nodosa(PAN)
類縁疾患	ウェゲナー肉芽腫症 Wegener granulomatosis シェーグレン症候群 Sjögren syndrome

▶表 4-4 臓器特異的自己免疫疾患

疾患	特徴的な自己抗体
慢性甲状腺炎(橋本病)	抗マイクロソーム抗体、抗サイログロブリン抗体
自己免疫性溶血性貧血	抗赤血球抗体
特発性血小板減少性紫斑病	抗血小板抗体
悪性貧血	抗壁細胞抗体

37

C アレルギーと自己免疫疾患

③ 膠原病と類縁疾患

全身性エリテマトーデス (SLE: systemic lupus erythematosus)

種々の自己抗体、多量の免疫複合体が諸臓器に沈着し侵襲する。
抗核抗体は特有である。フィブリノイド変性を伴う血管炎を認める。
蝶形紅斑、ループス腎炎。腎症は生命予後に影響する、若年女性に多い。

関節リウマチ (RA: Rheumatoid arthritis)

関節滑膜の慢性炎症による関節痛と運動障害を示す。進行すると関節を破壊し、手指関節の変形を示す。肺線維症の合併。リウマトイド因子(変性IgGへの自己抗体)や陽性が多い。

39

B アレルギーと自己免疫疾患

③ 膠原病と類縁疾患

膠原病 (collagen disease)/結合組織病 (connective tissue disease): クレンペラー (Klemperer)が提唱した概念で、全身の結合組織が侵される一群の疾患。結合組織のフィブリノイド変性が共通した特徴的な病変と考えられていた。現在、特徴的な自己抗体が証明され、全身性自己免疫疾患とされている。

古典的膠原病: リウマチ熱、関節リウマチ(RA)、全身性エリテマトーデス (SLE)、進行性全身性硬化症 強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎、結節性多発動脈炎。
リウマチ熱は溶レン菌感染後の自己免疫疾患であるが、他は原因不明。

膠原病類縁疾患: 膠原病に似た全身性自己免疫疾患。
全身性自己免疫疾患は、種々の自己抗体が出現し、複数の病態を示したり、病態の移行が見られる。

治療: ステロイド大量療法: 原疾患の予後は劇的に改善、しかし、免疫抑制による感染症、消化性潰瘍などの副作用が問題。
ステロイドパルス療法: 副作用の感染死亡例が減少した。

生物学的製剤: RAの炎症性サイトカインを標的とした治療で、疼痛緩和、関節破壊の防止。

38

C 移植と再生医療 免疫学は移植医療に大きく貢献してきたが、近年の幹細胞の研究とその応用は移植を含む再生医療を更に大きく変貌させる。

① **移植と拒絶反応:** 生きた臓器、組織、細胞を、他の部位や他の個体に移し植えることを移植 (transplantation)と云う。同種と異種の組織の移植の試みは行われて来たが、高等動物では、他の個体から移植片の永続的な生着は、免疫の根源的な非自己を排除することによる。

(1) **拒絶反応:**

自家移植、同系移植(遺伝子型が同じ一卵性双生児)では、移植可能。

同種移植(同種の他の個体から)、異種移植(異なった動物種から)では、移植片は生着せずに、壊死に陥り脱落する拒絶反応(rejection)を示す。急性拒絶反応と慢性拒絶反応がある。

(2) **組織適合抗原:** 同種でも各個体で遺伝子の違い(遺伝子多型 genetic polymorphism)がある。遺伝子多型の結果、分子のわずかな違いが抗原となり、移植片が拒絶される。この移植片の拒絶に関与する抗原を組織適合抗原(histocompatibility antigen)と云う。

主要組織適合遺伝子複合体: MHC (major histocompatibility complex)は、免疫系に密接に関与した主要組織適合抗原の遺伝子であり、MHC抗原ともいう。T細胞のT細胞レセプターは、自己のMHC抗原と一緒に提示された抗原を認識する。

ヒトにおけるMHC抗原をヒト組織適合白血球抗原(human histocompatibility leukocyte antigen: HLA)と云う。

40

C 移植と再生医療

② **臓器移植**：**皮膚の自家移植**、**角膜の同種移植**にはじまり、**腎臓、心臓、肺、肝臓、膵臓などの臓器移植 (organ transplantation)**が行われて来た。免疫機構の解明に従い、**免疫抑制剤**が開発されると、拒絶反応をある程度コントロール出来て来た。

ドナー donor：臓器提供者 レシピエント recipient：臓器の受け取り者

- (1) **死体臓器移植** 死体からの臓器移植は、かなり成功率が低い。
臓器移植法 (1997) 脳死者からの臓器移植
当初は、子供の脳死者からの移植は除外
その後、外国での子供の移植に倫理的問題が生じて、日本でも子供の脳死者からの移植が行われるよう改正された。
- (2) **腎移植**
生体腎移植：2つある腎臓の1個を、HLAの似かよった同胞から移植。
免疫抑制剤の利用：拒絶と感染に常に注意を払う必要がある。
死体腎移植：脳死者からを含めても少ない。
- (3) **肝臓移植**
肝臓の強い再生能力から、ドナーの肝臓は、数か月で、元の大きさに戻る。
- (4) **肺移植**
脳死移植の場合、両肺、片肺、心肺同時移植が行われている。

41

D 移植と再生医療

③ **骨髄移植 (bone marrow transplantation)**：正常な造血機能が失われている患者の骨髄を死滅させて、造血幹細胞を含む骨髄組織を新たに注入することで、造血能を再生させる療法。
対象) 白血病、再生不良性貧血、原発性免疫不全症

移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVH)：移植片に含まれるリンパ球等による宿主を非自己として攻撃する反応。

骨髄バンク：GVHを避ける為に、HLAのより一致率の高い移植片を供給する為に設立された機構。

末梢血幹細胞輸血：末梢血から造血幹細胞を取り出して輸血 (移植)。担癌体では、この性格を利用して、残留癌細胞の抑制効果を期待して、末梢血幹細胞輸血 (移植) が行われることもある。

臍帯血輸血：造血幹細胞を多く含む臍帯血の輸血 (移植)。臍帯血バンクネットワークが設立されている。しかし、一部の臍帯血バンクの崩壊で、社会問題を生じたこともある。

42

C 移植と再生医療

④ **再生医療 (regeneration medicine)**：外傷や疾患で広範囲に生体内の細胞や組織が脱落・消失して機能が維持できなくなった時に、新たな細胞や組織、臓器を移植して、その機能を回復させる医療。

(1) **幹細胞 (stem cell)**：自己複製能と分化能を持った細胞。

多能性幹細胞 (pluripotent stem cell)：複数の細胞種に分化することが出来る幹細胞。発生過程の胚細胞に近い性質を持つことから、単に幹細胞と云うこの多能性幹細胞を意味することが多い。

ES細胞 (embryonic stem cell)：発生初期の胚に由来する細胞で生殖細胞を含むあらゆる細胞に分化する能力を有する細胞を全能性幹細胞と呼び、その細胞培養株をES細胞と云う。**ES細胞は、受精卵から作成され、分化誘導培養では悪性腫瘍を生じ、子宮に戻すと胎児を生じることから、倫理上の問題があり、国内では、現在、ほとんど研究に用いられていない。**

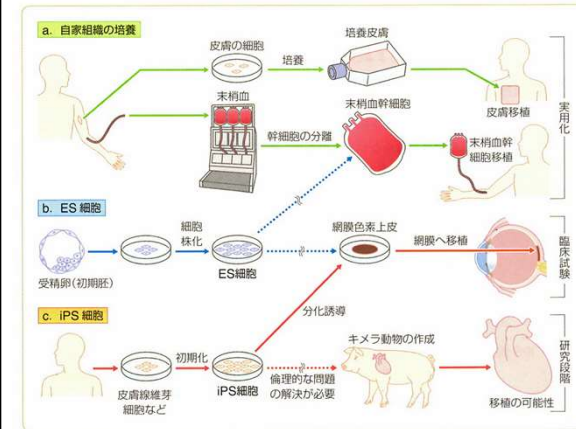
iPS細胞 (induced pluripotent stem cell)：既に分化した成人の皮膚や血液細胞に、特定の遺伝子を導入することで作製される。分化段階で遺伝子が失われていない細胞からは全能性幹細胞が得られるが、分化段階での選択的に遺伝子の再構成された細胞からはその細胞の幹細胞を得る。

43

C 移植と再生医療

④ **再生医療 (regeneration medicine)**

(2) **再生医療の現状と展望**



▶ 図 4-8 再生医療の現状と展望

培養自家表皮 (組織幹細胞)

末梢血幹細胞の抽出分離後の輸血・移植

脳卒中での自己骨髄輸血・移植 (まず血管が生じ、その後に神経組織の再生を期待)

心筋細胞シート移植 (血管の乏しくなった梗塞後組織に血管新生)

自家iPS細胞
HLAの障壁を乗り越えたiPS細胞の作製 (倫理問題の解消、対癌キラーT細胞iPS)

44