

免疫は個性的な細胞たちが織りなす戦いのドラマだ

はしかは一度かかると二度かからない、インフルエンザ予防のために毎年ワクチンを接種するようにしている、うちは家族がみんな花粉症で....といったように、免疫に関する知識や出来事は私たちの日常生活にすっかりなじんでいるように見えます。

さらに「あの子は算数アレルギーなのよ」とか「大学生活ですっかり社会に免疫ができて、就職しても困らないでしょ」などと、たとえ話にまで免疫系の話が出てきます。

しかし、ひとたび、免疫のしくみの正体に近づこうとすると、舌をかみそうな難しい横文字やカタカナ文字が次から次へと目白押し、それこそ専門用語アレルギーになりそうで、思わず悲鳴を上げたくくなります。とても素人が手を出せる分野ではないと思わせる敷居の高さですが、細胞のレベルで営まれている免疫のしくみは、実は非常に人間臭いものなのです。

「自己」を守る個性豊かな免疫細胞たちの活躍

なだめたり、すかしたり、気を引くそぶりでおびきだして裏をかいたり.....。身を潜めるもの、派手に動き回るもの、変装して相手をあざむくもの、居眠りを決め込むもの、差し入れに弱いものなどなど、免疫を担当している細胞たち、それにかかわる物質たちは、敵、味方いずれも個性的なつわものぞろいです。

免疫のしくみはよく軍隊や警察にたとえられたりしますが、免疫細胞たちは確かに「私」を守るために策を練り、情報戦あり、化学兵器あり、テロ並みの奇襲あり、と大胆かつ緻密に「私」の生き残りをかけて外的と戦っています。そして、時には「私」を裏切っても、種＝人類の生き残りを選択することも.....。進化を遂げながら、DNAに情報を蓄積してきた人類の生存への執念と知恵には本当に驚かされます。

難しい名前や用語には少々目をつぶって、ここはひとつ彼らが繰り広げるドラマを楽しんでみたいと思います。多少、厄介かもしれませんが、最小限の登場人物（登場細胞？）を紹介しておきましょう。

侵入者発見！まず出動するのは食いしん坊の細胞たち

体が外の世界と接する部分で守りを固めている皮膚や粘膜のバリア、粘液の殺菌シャワーをまんまとかいくぐって皮下組織に侵入してきた外的を迎え撃つのは食いしん坊細胞、その名もマクロファージ。マクロは大きい、ファージは食べるという意味で、まさしく名は体を表すの言葉通り、なりの大きな大食い細胞です。専門的には貪食細胞と呼ばれます。敵を片っ端から飲み込んで、消化・殺菌することで戦います。生体の組織内で第一線の防衛を担当する斬り込み隊長といった役目を果たします。

マクロファージは絶えず血管から全身の組織に出てきていて、いつ外的が侵入してきてもいいように待ち構えています。十分に敵を観察し、どんな武器を持って、どんな悪さをするかを見極めるといふよりは、最低限の選別をした上で、とにかくちょっとでも怪しいと見れば、細菌、ウイルス、ダニ、ホコリ、花粉でもなんでも食べてしまいます。

仲間は多いに限りますから、外的を発見したマクロファージは自分だけでは処理しきれないとなると、他のマクロファージや、同じく貪食細胞の仲間である好中球を呼び寄せる物質によって誘い出し、応援を集めます。

傷の膿みは好中球が戦った証拠

好中球は、白血球のなかの顆粒球と呼ばれるグループに属していて、普段は血液の流れに乗って、全身をパトロールしています。マクロファージは無差別に敵を食べますが、好中球の好物は化膿性の炎症を起こす細菌です。好中球は、細胞の中にか粒状の分泌物が入ったカプセルを持っていて、敵を食べてはその分泌物を発射してやっつけます。

そして、好中球は敵を倒し、お腹がいっぱいになると、自分も死んでしまいます。化膿性の炎症というのは、最終的に膿が出て治る炎症のことですが、傷の治りかけなどによく見るあの膿は細菌を食べた、たくさんの好中球の死がい体が体の外に出てきたものなのです。

さて、これらの食いしん坊細胞たちでは歯が立たない外的ももちろんいます。その緊急事態を次なる舞台に告げるのもマクロファージの大きな役目です。

第一包囲網を突破され、いよいよ司令官ヘルパーT細胞登場

マクロファージは食べるばかりでなく、大変重要な仕事をきちんとなしています。敵を飲み込みながら、マクロファージは免疫細胞の通り道であるリンパ管に入り込み、リンパ節に向かって移動を始めます。リンパ節というのは、マクロファージをはじめとする免疫を担当する細胞たちが本格的な仕事をする場所です。そこには、敵を分析し、計画的に戦略を練って外的を倒す、免疫という戦闘のプロたちが待っているのです。

ヘルパーT細胞は情報分析を行って攻撃命令を出す

マクロファージは、外的を食いちぎったかけらを差し出して、貪食細胞による第一包囲網が突破され、こんな悪いやつが侵入したぞという情報をヘルパーT細胞というリンパ球に伝えます。

マクロファージ以外にも、樹状細胞やB細胞という細胞も敵の侵入に気づき、同じようにその情報をヘルパーT細胞に届けようと、リンパ節へ急ぎます。

これらの細胞が情報を伝えようとしているヘルパーT細胞というのは、免疫の司令官と

もいうべき細胞で、彼が敵を確認し、しかるべき作戦にのっとって指令を出さない限り、ここから先の戦闘は進みません。

ヘルパーT細胞は自分の持つアンテナを使って、マクロファージや樹状細胞たちが持ってきた敵の情報を元に、攻撃してよい相手かどうかを、まず判断します。そして、その外的が戦うべき相手だと分かれば、攻撃を仕掛けるべく周囲の細胞たちに次の行動の指令を出すのです。同時に、一気に自分も分裂増殖を始めて数を増やし、他の細胞兵士たちを戦闘モードにさせる物質（さまざまなサイトカイン）を作って、臨戦態勢を整えます。

この司令官の面白いところは、味方が自分の体（たんぱく質）の一部と外的の体（たんぱく質）の一部を結合させて作った情報によってしか、外的を確認できないことです。すぐそばを通っても、ヘルパーT細胞は外的を認識できません。彼が外的の侵入を知るには、あくまでも自分のアンテナが受信できる形に情報が加工されていなければならないのです。

抗体というミサイルで敵を倒すB細胞

ヘルパーT細胞によって、戦闘意欲をかき立てられたB細胞は、敵を倒すにはまず敵を知らなければ、とばかりに侵入してきた敵をつぶさに観察します。それもそのはず、B細胞は生まれながらにして戦うべき相手はただ一人と、運命的に決められているのです。実は一つのB細胞が作れる抗体は1種類。つまり、あるB細胞がつくる武器（抗体で倒すことができる敵（抗原）は1種類と決まっています。

例えば、はしかウイルスを倒せるのははしか担当B細胞のつくる抗体だけ、おたふくかぜのムンプスウイルスを倒せるのはムンプス担当のB細胞のつくる抗体だけ、というように、敵を迎え撃つ武器は1対1の対応関係になっています。これが、よく鍵と鍵穴の関係にたとえられる抗原と抗原レセプター（B細胞が敵を見分けるのに使うアンテナ、B細胞抗原受容体）の関係であり、免疫の大きな特徴とされる「特異性」なのです。

ヘルパーT細胞の命令によってB細胞はたくさんの仲間をつくる

そして、われこそは、この敵を倒す武器をつくるB細胞だと確認したなら、すぐに抗原とドッキング、敵の一部を差し出して「私が倒すべき敵が侵入しました（抗原提示）」とヘルパーT細胞に情報を伝えます。すると、ヘルパーT細胞は「では、思う存分攻撃を仕掛けよ」とB細胞をさらにその気にさせる物質を作り出します。その刺激で、B細胞はどんどん分裂して自分のクローンをたくさんつくり、同時に、武器（抗体）を作り出しては、次々とミサイルのように飛ばし始めます。抗体がくっつくことで抗原は悪さができなくなります。こうして、血液の流れに乗りながら体内の抗原を片っ端から倒していくのです。

戦いが終わると、一部の仲間を残して、B細胞兵士たちは死んでいきます。残されたB細胞は、免疫記憶細胞と呼ばれるもので、戦い方を記憶して隠れ潜み、同じ敵がまた侵入

してきたときに備えるのです。この記憶細胞兵士たちは、次に同じ敵が現れたなら、早速臨戦態勢に入り、最初より効率よく武器を作って素早く攻撃を開始し、病気の発症を食い止めるのです。

大胆にも遺伝子のカット&ペーストでまだ見ぬ敵に備えるリンパ球

T細胞とB細胞のもっとも大きな役割は、侵入した外的の正体（構造）を見破ることです。抗原の情報をキャッチするアンテナのような役割をするのが受容体で、T細胞が持つアンテナをT細胞抗原受容体、B細胞が持つアンテナをB細胞抗原受容体といいます。これらのアンテナを使って、2種類の細胞は抗原の正体を識別しています。

そして、ここが、免疫というしくみの極めてユニークな特徴なのですが、一つの受容体が認識できる抗原はある1種類と決まっており、人間の体の中には、地球外生物(?)も含めて、過去に現れ、あるいは未来に現れるかもしれないまだ見ぬ敵の侵入に備えて、少なくとも100万種類に及ぶ多数の受容体のレパートリーが用意されています。

数万個の遺伝子から100万種類の受容体がつくられる魔法

長い間、1たんぱく1遺伝子、つまり一つの遺伝子情報によってある一つのたんぱく質がつくられるというのが生物学や医学での常識であったために、たかだか人間が持っている数万個程度の遺伝子から、どのようにしてこれだけ多種類の受容体がつくり出されるかは、大きな謎でした。

この謎を解明したのが、利根川進博士です。利根川博士は、受容体の遺伝子は、いくつかの遺伝子の断片を切り貼りした状態（遺伝子再構成）であることを発見し、そのしくみを科学的に実証しました。

例えば、トランプで印の違う4枚のカードを使って組み合わせをつくるとします。一つの印に13枚のカードがありますから、組み合わせは全部で $13 \times 13 \times 13 \times 13$ （ 13 の4乗） $= 28561$ 通り、52枚のトランプからこれだけの組み合わせができることになります。

この理屈で、リンパ球は、必要な情報を複数の遺伝子からカット&ペーストして、天文学的数字にのぼる種類の受容体をつくり出していたのです。生命の基本情報である遺伝子にハサミを入れるという予想もつかぬ大胆なふるまいに、誰もが衝撃を受けました。利根川博士はこの研究によって、日本人で初のノーベル生理学医学賞を受賞しています。

白血球の血液型で、時空を超えたご先祖様がわかる

免疫のしくみを考えるとき、おそらく誰もが抱く素朴な疑問、いったい、攻撃すべき相

手（非自己）と攻撃すべきでない相手（自己）をどうやって見分けているのか。その目印となっているのが、HLA(human leukocyte histocompatibility antigen) といって、もともとは白血球の血液型として発見された物質です。HLAは、個人によって一人一人違った立体構造を持っていて非常にバラエティ（個体差）に富んでいます。その性格を生かして、「私＝自己」の目印として、細胞の名札のような役割を果たしているのです。

私たちは約 60 兆個の細胞でできていますが、ほぼ全ての細胞にこの名札がついています。この名札が「敵に乗っ取られた私です」とつけ替えられた細胞は、「私ではない非自己」とみなされ、免疫（キラーT細胞）の攻撃を受けることになります。

HLAは人類の記憶そのものだ

たとえば、心臓移植などで臓器を移植して拒絶反応が起こるのは、移植された臓器のHLAの型の違いを見破って、自分でないと判断した免疫細胞が攻撃を開始するからです。臓器移植では、このようにHLAの型の一致率（完全に一致することはないので、なるべく似ているHLAを探して臓器提供者とする）によって結果が左右されることから、HLAを主要組織適合抗原（MHC）と呼ぶこともあります。

HLAは自己の目印であるのと同時に、日本人と欧米人ではかなりの違いが見られるなど人種によって大きく異なり、人種の目印ともなりえます。HLAを手がかりに、ある民族が歴史的にどのような移動をしてきたか、民族の起源はどの地であるかなど、その民族のルーツをたどることもできます。

さらに、ある人が得意な外敵、不得意な外敵といった免疫の個性を決めているのはHLAの型であることも大いに注目されます。たとえば、ダニアレルギーであるのにスギ花粉アレルギーではないというようなことは、HLAの型によって決まってくるのです。つまり、HLAの型次第で、ある外敵（微生物やその他の異物）に対しては上手く攻撃できるが、ある外敵には上手く攻撃ができないということが起きてくるのです。

アフリカ生まれのサルは花粉症にならない

ある実験によると、アフリカから輸入されたチンパンジーを大量のスギ花粉にさらして花粉症を起こさせようとしても、なかなか、発症しなかったといえます。

ところが、このチンパンジーに駆虫薬、いわゆる虫下しを繰り返し与えて、腸に住みついてた寄生虫をすべて追い出してしまうと、ほどなくくしゃみや鼻水などのアレルギー症状が現れ、花粉症を発症したそうです。

アレルギー症状が起こるには、花粉に対するIgEという抗体が作り出され、それが肥満細胞とドッキングして、さまざまな化学伝達物質がばら撒かれなければなりません。肥満細胞は、IgEとともにアレルギー反応で主役となる細胞で、皮膚、器官や腸管の粘膜などに

存在しています。肥満細胞はその名が示す通り太ったように見えるのは、色々な症状を引き起こす物質がつまった顆粒をいっぱい細胞の中にもっているからです。

アフリカ生まれのチンパンジーの体の中では、確かに **IgE** が大量につくられているのですが、これはお腹にいる寄生虫に対する抗体です。

肥満細胞の表面はこの寄生虫に対する **IgE** 抗体でいっぱいになっていて、スギ花粉に対しての抗体が多少つくられても、ドッキングできる余裕がないのです。

ですから、チンパンジーはいっこうに花粉症を発症しなかったのです。

花粉症のもととなる抗体は哺乳類だけがもつ

一方、開発途上国の子どもたちにはアレルギー症状が少ないという報告があり、これも寄生虫との関連が予想されます。

今の日本人では、アレルギー症状を引き起こすだけで、およそ役に立っているとはいえない **IgE** ですが、まだまだ寄生虫の多い国々では立派に役目を果たしているのです。**IgE** は、寄生虫に対する有効な防御法として、哺乳類だけがもっている進化のたまものともいえる抗体です。

そのおかげで人類はいまなお生存していられるのであり、マラリアなどの恐ろしい病気にも対抗して生き延びてこられたのです。