

日本の免疫学 I

日本の免疫学編集委員会編

日本の免疫学Ⅰ

日本の免疫学編集委員会編

日本学術振興会

日本の免疫学 I

昭和 55 年 11 月 15 日 発 行

定 価 2,800 円

編 集 © 日本の免疫学編集委員会

委員長 山 村 雄 一

発 行 日 本 学 術 振 興 会

102 東京都千代田区麹町 5-3-1

電 話 03 (263) 1 7 2 1

内部交流 F154/104 (日 5-4/326-1)
日本の免疫学 1. B000210

は し が き

ここ十余年間に免疫学は目覚ましい進歩を遂げた。“疫”を免がれるという医学の問題から始まった免疫学は、いまや生体の恒常性を保つための最も高次元の生体調節系の一つとして単に医学のみならず、生物学各分野からの追求を受けている。

このような、爆発的な進歩を遂げている免疫学の国際的な動きのなかにあって、我が国においてなされたいくつかの研究が、その中心的役割を担ったことは特筆されるべきことである。

この「日本の免疫学Ⅰ」は「免疫の基礎」、「免疫応答の機構」というテーマの下に、昭和48年より昭和53年に至る6年間にわたって行われた特定研究の総括である。この特定研究組織がどれだけ我が国における免疫学の研究を推し進め、免疫学者を励ましたことか、それは筆舌につくしがたいものがある。研究はしょせん研究にたずさわる人間であるといわれる。その事実には誤りはないが、その人間の研究意欲をたかめ、エネルギー源の役割を果たすものは研究費である。日本における、国際的にも比肩しうる免疫学の進展は、この種の研究費が演ずる役割がいかに重要なものであったかを示す一つの優れた実例であり、この「日本の免疫学Ⅰ」が、それを如実に示している。

この数年に免疫学にはまた新しい画期的ともいえる手法、細胞融合法と遺伝子工学の手法が導入され、いま免疫学に新しい局面が開かれようとしている。このような目をみはる方法論の発展は、免疫監視制御機構についての分子、遺伝子、細胞レベルでの深い理解を我々にもたらすとともに、現実のヒトの疾患の制御へとつながることが期待されている。

若い学問には、若い研究者の育成と活躍が必要である。「日本の免疫学Ⅰ」は我が国の免疫学の若さのなかに生みだされた一里塚である。この記録が後に続く若い研究者を鼓舞し、彼らの研究進展の一助となり、我が国免疫学が若さ

を保ちつつ、更に発展を続け、「日本の免疫学Ⅱ,Ⅲ……」が次々と発刊されることを望みたい。

終わりに、この記録が世に出るためにいただいた関係各位の御厚情に対して、心から感謝の意を表する。

昭和55年3月

山 村 雄 一

目 次

は し が き

第 1 章 日本における免疫学のあゆみ	1
I. 免疫化学と我が国における発展	2
II. 免疫生物学と我が国における発展	3
III. 日本免疫学会の設立と特定研究の発足	5
IV. 日本における免疫アレルギー疾患に関する研究	5
V. 免疫グロブリン遺伝子に関する研究	6
VI. 細胞融合と免疫学的研究	7
VII. 免疫制御に関する研究	8
第 2 章 抗体の構造と活性	11
I. 内外の知見と問題点	11
II. C _γ 2 機能を支配する因子	22
III. C _γ 2 活性ペプチド	29
IV. 食食促進活性における IgG 機能の多重性	34
第 3 章 免疫グロブリン遺伝子	39
I. 定常部遺伝子	40
II. 定常部遺伝子と可変部遺伝子の連結機構	46
III. 可変部遺伝子	57
第 4 章 抗体産生細胞分化機構の生化学的解析	69
I. 序	69
II. Ig レセプターと B 細胞分化におけるその役割	70
III. Ig レセプターを介するシグナルの伝達機構	76
IV. 腫瘍化 B リンパ球における免疫グロブリン産生の誘導	85
V. ま と め	91
第 5 章 免疫細胞間相互作用の遺伝的調節機構	95
I. リンパ球間相互作用の遺伝的調節	96
II. ヘルパー T 細胞の多様性と遺伝子表現	99

III. 増強性T細胞因子と免疫応答の正の統御	103
IV. 特異的抑制性T細胞 (Ts) とその活性因子	105
V. T細胞の抗原認識構造ユニットと細胞間相互作用	107
VI. おわりに	110
第6章 免疫応答における細胞間相互作用	115
I. 免疫系細胞の相互作用による Immune network の様相	115
II. ハプテン基反応性T細胞を用いた Immune network の解析	121
III. ハプテン基反応性T細胞活性による免疫応答の人為的制御への試み	135
IV. 免疫応答の人為制御に振り向けるT細胞 subset の選択的誘導	145
V. おわりに	147
第7章 リンパ球の構成と動態	151
I. 骨髄内のT細胞系	151
II. 胸腺リンパ球の形成	155
III. 特殊な抗原レセプターをもったT細胞	163
IV. 骨髄内のB細胞	168
V. B細胞系の形態と IgM 産生	169
VI. T, B リンパ腫とリンパ性白血病	178
VII. おわりに	188
第8章 免疫応答とマクロファージ	195
I. 抗原によるT細胞刺激のマクロファージ依存性	196
II. マクロファージによる抗原の処理とT細胞への呈示	197
III. マクロファージ-T細胞間の特異相互作用の遺伝子による制御	201
IV. T細胞の抗原特異活性化とマクロファージの活性化補助因子	214
V. マクロファージを接点とする特異免疫系と非特異防御系の相互作用	216
第9章 日本人の組織適合抗原	223
I. HLA と HLA 抗原	223
II. 日本人の HLA 系の現状	229
III. HLA 抗原の医学への貢献	236
IV. ま と め	242
第10章 免疫アジュバント	249
I. 結核菌のアジュバント活性	250
II. ミコバクテリアのアジュバント活性物質	250

III. 細菌細胞壁のムコペプチドとムラミルペプチド	258
IV. MurNAc-L-Ala-D-isoGln (MDP) の免疫学的性状	261
V. MDP のアジュバント活性とその構造相関	264
VI. アシル化ムラミルペプチド	266
VII. おわりに	275
第11章 細胞性免疫	283
I. 細菌感染症における細胞性免疫	284
II. ウイルス感染症における細胞性免疫	293
III. 癌における細胞性免疫	294
第12章 免疫機構の個体発生	299
I. 免疫に関与する細胞機能の個体発生	300
II. A細胞活性の個体発生	302
III. A細胞活性と Ia 抗原陽性細胞	310
IV. A細胞活性発現における細胞間共働作用	316
V. 食作用活性の個体発生	322
VI. 論議とまとめ	326
第13章 我が国における免疫研究に用いる動物の現状	333
I. 研究に用いる最も基本的な5系統の近交系マウス (BALB/c, C3H, A, C57BL/6, DBA/2) の選定と委託繁殖, 生産, 研究者への配布	334
II. 外国よりの種マウスの導入及び維持系統の選定	342
III. 系統種マウスの維持について	344
IV. 遺伝学的モニタリングについて	353
V. その他の実験動物について	358
VI. おわりに	361
編集後記	

第 1 章

日本における免疫学のあゆみ

JENNER が種痘法を発見してから2世紀が経過しようとしている。我が国に西洋の医学として輸入され、漢方医から洋医への転換の大きな動機となったのは種痘による天然痘の予防に関する実績であったと伝えられるが、種痘の我が国への導入から1世紀そこそこである。

免疫学が学問の体系を形作り始めるのは19世紀の終わりごろであり、このとき主役を演ずるのは抗体の発見である。1890年 Von BEHRING と我が国の北里柴三郎はジフテリア抗毒素によるジフテリア毒素中和による免疫療法を確立した。抗体の発見は抗原という概念を生み出し、免疫学は抗原と抗体の科学として誕生してゆくのである。

免疫は読んで字のごとく「疫」を免がれる学問である。この場合の「疫」は伝染病である。天然痘、コレラ、ペスト、チフスなど世界の各地で、計り知れないくらい、数多くの人たちが伝染病によって死亡したことであろう。したがって19世紀から20世紀の前半にかけて伝染病の病原微生物のハンティングの時代が続き、数々の優れたハンターの輝かしい業績による伝染病の病因が次々に明らかにされ、細菌学やウイルス学の強固で巨大な構築物が完成されていった。

免疫学は「疫」を免がれる学問の性質上、微生物学と無縁のものではあり得ない。しかし免疫学の進歩の足どりをたどると、大きく二つの流れに分かれる。一つはアメリカ、イギリス、オーストラリアなどのように微生物学と密接な関係は保ってはいるが、次第にこれから独立して一つの新しい学問の体系を

形作っていった流れである。例えば アメリカの免疫学会は 1913 年に既に独立した学会として誕生し、Federation of American Society for Experimental Biology の一つの分科会として 68 年の歴史と伝統を誇っている。

他の一つの流れは微生物学とは分離されることなく、一体となって近年に至ったものである。我が国の免疫学はこの流れの型であって近年に至るまで免疫学講座は独立して存在したことはなく、わずかに昭和 17 年に東京大学に病理学教室から独立して創設された血清学講座があるのみである。

だが現在の免疫学は衆知のごとく微生物学の一部ではない。微生物学のみならず医学の枠の外へ大きくはみ出して、医学と生物学の両方にまたがる学際的な科学に大きく成長してきている。そのことを考えると免疫学を早くから独立した学問として取り扱ってきた英米学派の流れのほうが優れていたといえよう。だが我が国においてはその他の学問の分野と同様に、先進諸国の免疫学に追い付き、これを追い抜こうという、たゆまない努力が行われるようになる。

I. 免疫化学と我が国における発展

免疫学に化学的研究が導入されたのは、一つは抗原に関する化学的研究であり、他の一つは抗体や補体の化学的性状を明らかにする研究であった。前者は赤血球の血液型の発見者である LANDSTEINER らのハプテンに関する研究によってその糸口が開かれた。すなわちパラアミノ安息香酸や合成ペプチドのような小分子の有機化合物を蛋白質分子に導入し、このような構造の簡明な化合物を抗原として抗原と抗体との反応のメカニズムを明らかにしようという試みが行われた。K. LANDSTEINER らの著書、“The Specificity of Serological Reactions”や J. MARRACK の著書、“The Chemistry of Antigens and Antibodies”などはその間の事情を物語っている。

もう一つの免疫化学の大きな流れは、免疫グロブリンに関与するものであった。抗体は長い間、ガンマグロブリン画分に存在するものとして研究が進められてきたが、多発性骨髄腫の産生分泌するモノクローナルな免疫グロブリンやベンス・ジョーンズ蛋白の 1 次構造の研究や免疫化学的研究から抗体を構成す

る免疫グロブリン（以下 Ig）の実態が急に明らかになり、1960年代はその頂点に達した。現在 Ig の各クラス（G, M, A, D, E）への分類、その基本構造、抗体活性部位や補体結合部位などが解明されており、IgG, M, A, E などその全 1 次構造が決定されるに至っている。

Ig は H と L 鎖の 2 本ずつから成り、アミノ基末端に近い、非常に多くの種類のアミノ酸から成る V 領域と、カルボキシル末端に近い、ほぼ一定のアミノ酸から成る C 領域とから成っている。そこで分子生物学的に V 領域の多様性に対応するだけ遺伝子があるのか、V と C 遺伝子はそれぞれ独立した遺伝子であるかどうかが問題となる。

これらの問題に対しては既に一応の解答が出されている。すなわち、V 領域遺伝子は体細胞突然遺伝によって多様性を増大させたこと、V 領域遺伝子と C 領域遺伝子は独立した遺伝子であるが、発生の過程で組み換えを起こして連結し 1 個の遺伝子になるというのである。このような遺伝子の再構成によって初めて遺伝子が発現するということは他の遺伝子系でまだ知られておらず、注目と関心を集めている。

これらの Ig に関する化学的及び分子生物学的研究には、尾上、清水、内海など我が国の研究者が寄与していることが少なくない。免疫化学に関するシンポジウムが我が国で初めて行われたのは 1967 年で、その後、日本免疫学会の設立まで 4 年間にわたって続いた。

このほか補体に関する研究もかなり古くから我が国において活発に行われた。天野一門や西岡一門など、欧米の一流の補体に関する研究室に留学、帰国した人々によって、補体の化学的及び生物学的研究を中心に補体シンポジウムが 1966 年よりもたれ、現在に及んでいる。

II. 免疫生物学と我が国における発展

免疫応答の主役は、ヒトの場合全身に分布している 10^{12} 個に及ぶリンパ球であり、このほかマクロファージと呼ばれる細胞である。

免疫応答の細胞学的機構の解明のきっかけをつくったのは、これまで神秘的

臓器と考えられていた胸腺の働きが明らかになったことである。そして免疫応答のキーを握るとされる T リンパ球 (T 細胞) の存在が明らかになり、これに対して Ig 産生にかかわる B リンパ球 (B 細胞) の存在も明らかになった。

免疫応答は、抗原と呼ばれる原則として非自己成分の認識とその増幅、伝達によって始められる。このときマクロファージと T 細胞が主役を演ずるが、この抗原情報を基に、T・B 細胞間作用または T 細胞から出される可溶性の T 細胞因子を媒体として B 細胞の機能が調節される。すなわち、T リンパ球は B リンパ球に対し、ときにはこれを助け (ヘルパー T 細胞)、ときにはこれを抑える (サブプレッサー T 細胞)。

一方、T リンパ球は自らも免疫応答に直接に関与し、移植された臓器組織片に対する拒絶反応や、癌細胞に対する傷害作用を発揮する T 細胞や、遅延型アレルギーに関する T 細胞などがこれに当たる。このような多彩な分化した機能をもつ T 細胞はその機能の面からのみではなく、その表面抗原の性状によっても区別されるようになり、T 細胞サブセットと呼ばれるようになった。

このような免疫応答に関する細胞生物学的研究は、最近の 10 年間に驚くべき進歩を遂げたが、多田らによるサブプレッサー因子の発見など我が国の研究者の果たした役割は大きい。

このような状況の中に、1967 年より免疫生物学シンポジウムが開かれ、日本免疫学会の設立まで続けられた。

免疫生物学的研究のなかで免疫応答の遺伝的制御に関する研究も近年驚くべき進歩を遂げた。

免疫応答は、主要組織適合抗原と連鎖した 1 個の優性遺伝子によって支配されている事実がマウス及びモルモットについて最近の 10 年間ばかりに明らかにされてきた。更にヒトについてもヒトの主要組織適合抗原である HLA 系を中心として臓器移植や疾患に対する罹患の難易性について詳しい研究が行われるようになった。このような研究の中に日本人独特と思われる HLA のタイプも見いだされている。

III. 日本免疫学会の設立と特定研究の発足

昭和46年それまで別々に開かれていた免疫化学シンポジウムと免疫生物学とが合同して日本免疫学会を設立することを決定し、会の組織と運営の大綱が定められた。我が国における免疫学の進歩発展を期して第1回の日本免疫学会が昭和46年(1971)11月30日から3日間大阪で開催された(会長・山村雄一)。その後免疫学会は毎年1回開催されているが、会員数の増大のみならず、研究内容の充実に著しい発展が見られた。我が国における急速な免疫学の発展に伴い、研究費の増額と研究者間の密接な情報交換の必要性が生じ、これにこたえるべく文部省科学研究費の中に特定研究「免疫の基礎」が昭和48年度(1973)より3年間にわたって設立された(世話人・山村雄一)。この特定研究は予想以上の成果を挙げ、日本における免疫学的研究は飛躍的に進歩し国際的にも高い評価を受ける多くの研究がなされた。このような背景の下に、昭和51年度(1976)より更に3年間にわたって特定研究「免疫応答の機構」が構成された。本特定研究は、日本における多くの若い免疫学者を育て、我が国における免疫学研究の推進の中核となり、日本の免疫学研究が国際的にも高い評価を受けるに至る大きな原動力となった。

IV. 日本における免疫アレルギー疾患に関する研究

免疫アレルギー疾患に関して多くの日本人研究者によって優れた研究がなされてきた。

1912年に橋本策によって見いだされた慢性甲状腺炎は、後になって抗甲状腺抗体等が見いだされ、現在では自己免疫疾患の中でも最も数多くの研究がなされてきたものの一つであり、「橋本氏病」として国際的に広く知られている。

1933年、馬杉は、ウサギをラット腎で免疫して得た抗血清をラットに投与すると腎炎が誘発されることを報告した。この研究は以後、免疫複合物によって誘起される慢性糸球体腎炎の実験モデルとして世界的に知られ、馬杉腎炎の名

で多くの教科書に記載されている。

アレルギー学の分野においてなされた最も大きな研究は、石坂博士夫妻による IgE の発見であろう。PRAUSNITZ-KÜSTNER によって 50 年以上も前に、アレルギー患者の血清中にはアレルギーを引き起こす液性因子が存在することが示されていたが、石坂博士は 1967 年ブタクサアレルギー患者の血清中からアレルギーを起こす物質（レアギン）を精製し、それが新しい免疫グロブリン IgE であることを示した。翌 1968 年スウェーデンにおいて新しいミエローマが発見され、IgE と同じ抗原性をもつことが確認され、IgE の存在が決定付けられた。

その後、IgE 産生のメカニズム、その細胞学的制御が次々と解明されつつあり、即時型アレルギーの発症機序、その治療について優れた研究が我が国の研究者によって多くなされている。

V. 免疫グロブリン遺伝子に関する研究

哺乳動物細胞の遺伝子の構造を明らかにするということは、ほとんど到達不可能な夢と考えられてきた。しかし最近に至って、逆転写酵素の発見、制限エンドヌクレアーゼの発見、そして遺伝子クローニングの技術の進歩は、これを可能にし、利根川や LEDER らによって、免疫グロブリン L 鎖の遺伝子の構造が解明された。

利根川らは、マウス胎児由来の DNA と K 鎖産生ミエローマ由来の DNA を制限エンドヌクレアーゼによって切断し、K 鎖遺伝子の含まれる断片の大きさを比較したところ、胎児 DNA では V 遺伝子と C 遺伝子とがそれぞれ 3.9×10^6 ダルトンと 6.0×10^6 ダルトンの別々の断片として得られたが、ミエローマ DNA では両者が 2.4×10^6 ダルトンの 1 本の断片に含まれていることが分かった。すなわち、胎児 DNA 中では V と C 遺伝子は別々の場所に局在しているが、この K 鎖遺伝子が発現されているミエローマ DNA 中では、V と C 遺伝子は 2.4×10^6 ダルトンという極めて近傍の DNA 上に相接して存在することが証明されたわけである。この研究によって免疫グロブリンの V と C 領域はそれ

それぞれ独立した遺伝子によってコードされていること、免疫グロブリン産生細胞においてこの遺伝子の情報が発現されるためには、遺伝子の変換、再構成が起こるということが明らかにされた。免疫グロブリン遺伝子の構造の解析はL鎖からH鎖に進展し、利根川、本庶らにより、 γ_1 , γ_2a H鎖の遺伝子の構造が明らかにされ、H鎖の各ドメインはそれぞれ独立の遺伝子によりコードされていること、各ドメインを支配する遺伝子の間には無意味な塩基の介在配列が存在することが明らかにされた。更に本庶らは、IgM産生からIgGやIgA産生へとスイッチする機構のモデルとして対立遺伝子の一方において、 μ , γ_3 , γ_1 …遺伝子が順々に欠損していくという、対立遺伝子欠損モデルを提唱したが、アロタイプをうまく利用することにより、実際にこれが起こっていることを証明した。

このように、免疫グロブリンの遺伝子構成は、ほぼその全容が明らかにされたが、今後に残された興味ある問題は、何が遺伝子の変換を起こすのか、どのような機構によりこの遺伝子情報が発現されるのかという問題であろう。

VI. 細胞融合と免疫学的研究

免疫系の解析に際して難しい問題は、免疫細胞及び効果発現を担っている抗体などの効果分子の多様性をどうして克服するかということである。岡田らによって1950年後半に発見されたウイルスによる体細胞の細胞融合の現象は、その後、体細胞遺伝学に細胞工学的手法をもたらし、多くの知見が得られた。1975~1976年に細胞融合法がリンパ球の研究に導入され、免疫学的研究に大きな飛躍をもたらした。特にモノクローナル抗体産生性ハイブリドーマを比較的容易に確立することができるようになったので、多くの種々の抗原解析を単一特異性の高力価の抗体を用いて行うことが可能となった。また、細胞融合の手法を用いることにより、免疫グロブリン遺伝子の解析、免疫細胞の分化過程の分子論的解析に一段の飛躍がもたらされることが期待される。我が国におけるこの分野の研究では、渡辺(武)らの研究が注目に値する。一方、細胞融合法の手法はT細胞の解析にも応用される。すなわち、モノクローナルなT細胞ハイ

ブリードマの確立は、T細胞因子、T細胞レセプターの研究に多くの情報をもたらすことが期待される。実際、渡辺(武)、谷口らにより、サプレッサーT細胞ハイブリッドが確立され、それらのT細胞が合成分泌しているサプレッサーT細胞因子の免疫学的生化学的研究が推進されている。

VII. 免疫制御に関する研究

先にも述べたように、免疫応答は種々の機能を異にするリンパ球の巧妙な相互作用により調節されている。したがって、これら免疫系を構成するリンパ球サブセットのいずれかの機能の低下あるいは異常亢進は、当然生体の免疫系のバランスを崩し免疫学的疾患を招来する。このような免疫異常がどのようなリンパ球サブセットの異常に起因するかを明らかにし、人工的にそれらリンパ球の機能異常を是正する方法を開発し、免疫系を人為的に制御しうる方法を確立することが今後の免疫学の大きな課題であるが、既にこの方向を目指した研究は我が国でも幾つか行われてきた。山村、東らは、結核菌細胞壁(BCG-CWS)がマウスにおいて著明にキラーT細胞の誘導を増殖し、抗腫瘍効果を発揮することを見だし、その作用機作を細胞レベルで明らかにするとともに、これをヒトの肺癌の治療に応用し、推計学的に有意な生存率の延長をみている。またCWSに類似の化合物を数多く化学的に合成し、その中に抗腫瘍活性を発揮するものを見だしつつある。岸本らは、IgEクラスに特異的なヘルパーやサプレッサーT細胞が存在すること、IgE抗体の産生はこれらのヘルパーとサプレッサーのバランスにより制御されていることを明らかにしたが、彼らはこの原則の上に立って、IgE抗体産生のみを選択的に抑制するサプレッサーT細胞の誘導を試み、それに成功している。すなわち、抗原決定基を結核菌に結合させて、マウスに与えるとその抗原決定基に特異的にIgEクラスの抗体産生のみを抑制するサプレッサーT細胞が誘導されてくることが見いだされた。更に結核菌そのものを用いずとも、合成したミコロイルムラミルジペプチドに抗原を結合させ、これを投与してもIgEの産生が選択的に抑えられることが見いだされており、即時型アレルギーの新しい免疫療法の可能性を示すものとして

期待される。

これらはほんの一例にすぎないが、ヒトにおいてリンパ球サブセットの機能が分別して測定しうるようになり、その異常がどこにあるかを明らかにしうるようになれば、自己免疫疾患をはじめとして種々の免疫異常を人為的に制御しうることも可能になると期待される。