

免疫遺傳學

林 劍 編著
武 光 東 審校



九州圖書文物有限公司

免疫遺傳學

林 劍 編著

武光東 審校



九州圖書文物有限公司

國家圖書館出版品預行編目資料

免疫遺傳學 / 林劍編著. -- 第一版. --
臺北市：九州圖書. 民 88
面；公分

ISBN 957-8324-18-9(平裝)

1. 遺傳學 2. 免疫學

363

88008248

本書經高等教育出版社授權九州圖書文物有限公司繁體字版。

本書之文字或圖片，如未獲得本公司書面同意，
不得以任何方式抄襲、節錄或翻印

行政院新聞局出版事業登記證局版北市業字第 1223 號

免 疫 遺 傳 學

(平裝) 定價新台幣 元

編 著：林 劍

審 校：武光東

發行所：九州圖書文物有限公司

地 址：台北市羅斯福路四段 24 巷 12 弄 8 號

發行人：詹九州

總經銷：九州圖書文物有限公司

地 址：台北市羅斯福路四段 24 巷 12 弄 8 號

電話：23652183. 23672248

傳真：23675249. 23657917

郵撥：0166042-9

Email: jcpub@ms19.hinet.net

印刷所：瑞明彩色印刷有限公司

第 一 版：中華民國八十八年七月

ISBN 957-8324-18-9 本書如有故障，請速寄回本公司更換

序

公元 1900 年，藍德士特奈(K. Landsteiner)發現了人類的 ABO 血型，首次用免疫方法來研究人類的遺傳變異，把免疫和遺傳加以聯姻。巧合的是，1900 年也正好是孟德爾遺傳原理重見天日，被歐洲三位科學家從塵封的文獻中發掘出來，從此生物學有了全新的風貌，遺傳學成了一門新興科學。因此 1900 年是遺傳學的誕生年，也是免疫遺傳學的誕生年，是廿世紀科學史上重要的一年。

所有的脊椎動物，包括人類，都在體內形成一個免疫系統，以抵抗外敵的侵犯。這些外敵為數眾多，包括生活環境中無所不在的病毒、細菌、真菌等等。簡言之，凡是非自身所有的外來巨分子物，如蛋白質、核酸、醣類等物，都有抗原(antigen)的作用，一旦進入身體，與免疫系統中的 B 淋巴球、T 淋巴球和巨噬細胞(macrophage)等接觸，就會產生免疫反應，誘發 B 細胞產生抗體(antibody)和 T 細胞產生受體(receptor)，二者就像被召集來的防禦部隊，其任務就是殲敵致勝，確保個體安全。

在自然界，抗原種類千千萬萬，數不勝數，而每種抗原都可誘發個體製造特定的抗體和受體，抗體和受體都是蛋白質，都是基因產物。許多年來，對於高等動物何以能製造千千萬萬種抗體和受體，一直十分困惑，難道細胞裡有這麼多基因在那裡待命嗎？1976 年，兩位科學家(N. Hozumi and S. Tonegawa)發現抗體基因和受體基因有特殊的構造，每個基因內都有很多被分隔開的重複小片段(repeated segments)，在受到抗原激刺後，要進行製造抗體和受體之前，這些基因片段必須先經過重組(somatic rearrangements)。因為小片段的數目很多(每個基因可有好幾百個)，可能的重組產物(抗體和受體)也就為數龐大。此一發現為抗體多樣性(diversity)提供了最主要的分子機制，當然並非唯一機制。

人類器官移植，其最大的困難就是外來的器官會受到患者免疫系統的排斥，這是因為在患者的細胞表面，有特殊的蛋白質分子存在，被稱為組織和合性(major histocompatibility complex, MHC)蛋白。它們的功能是把被巨噬細胞所吞食並分解了的抗原放到(present)細胞表面，以誘發免疫反應。MHC 是一個很複雜的基因座，其內有許多基因，每一個基因又有許多等位基因(alleles)。因此沒有血緣關係的兩個人，MHC 蛋白組成很難完全相同，若相互進行器官移植，排斥就勢不可免。

從 1980 年代開始，人類就活在愛滋病(AIDS)的陰影之中。愛滋病患者乃是因為受到病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的感染，把 T_H 細胞(helper T cells)殺死，從而使 B 細胞和 T_c 細胞(cytotoxic T cells)都不能產生免疫反應，患者的免疫系統崩潰，免疫防線全面失守，百菌長驅直入，死亡成了不可免的事。

以上在在說明，免疫反應是受遺傳控制，免疫遺傳學在醫學上是如何的重要！

林劍教授所著『免疫遺傳學』一書，內容豐富，敘述詳明，對於從事免疫學、遺傳學和免疫遺傳學研究和教學的人，應是一本很有用的參考書；對於大學部和研究所的同學們也是一本很好的讀物。現在繁體字本即將在台出版，雖在參考文獻方面難免有幾年落差，此亦為不可免之事。對作者在編寫過程中的辛勞和努力仍極感佩。有幸拜讀之餘，謹綴數語並強力推介。

武光東

1999 年 6 月於陽明大學

前言

免疫遺傳學是遺傳學的一個新分支，主要研究免疫現象的遺傳本質和免疫反應過程的基因調控。因此，免疫遺傳學又是免疫學的重要理論基礎，也是免疫學的一個分支。M. Robert Irwin 根據當時所積累有關免疫與遺傳關係的資料，於 1936 年首次提出免疫遺傳學 (immunogenetics) 這個名詞。當然，一個名詞的提出不等於一個學科的建立。整個免疫遺傳學的建立和發展經歷了幾十年，通過許多堪稱里程碑的工作，對免疫的遺傳本質有了比較深刻的了解，逐步形成自身的體系和特定的內容。歸納起來大體上是 MHC 基因系統，免疫識別和免疫反應的基因調控，免疫球蛋白和細胞因子合成的基因調控，血型遺傳和免疫系統的進化等。隨着科學技術的發展和多學科的交叉滲透，使免疫遺傳學從個體水平、細胞水平發展到分子水平。在認識的深度和廣度上，從某些免疫現象與遺傳現象的某種聯繫的模糊認識發展到對種種免疫現象、免疫細胞的各種功能和行為的遺傳背景，對免疫識別的機制、受體的種類及其結構、淋巴細胞各種表面標誌及其作用、免疫反應的機制、各種細胞因子的基因定位及其在免疫調節網絡中的作用、免疫球蛋白生物合成的基因調控、類別轉換的基因調控等方面的深刻認識。

現在是科學技術高速發展的時代，有關免疫遺傳學新的研究成果、新的論點和見解，像潮水般湧來，令人應接不暇。由於編者水平所限，不能全面介紹給讀者，只能請讀者根據本書所介紹的線索去追索，去填補。

免疫遺傳學近十年來儘管有很大的發展，有很高的水平，但遠不是完美無缺，還有許多疑點，還有許多爭議，還有許多空白點，需要人們進一步去研究，去探索。

本書主要閱讀對象是綜合性大學和醫學院校的大學生和研究生。因此除介紹免疫遺傳學的某些近代成就之外，主要介紹作為這個學科的基礎性研究工作、基本原理和基本概念。

由於編者水平有限，錯誤一定不少，懇請專家、讀者指正。

林 劍

目 錄

第一章 緒論	(1)	不平衡	(35)
第二章 免疫器官和免疫細胞系統	(4)	(一)基因頻率和抗原頻率及其計算	(36)
一、淋巴器官	(4)	(二)單倍型頻率和連鎖不平衡	(37)
(一)中樞淋巴器官	(4)	第四章 HLA 基因系統	(40)
(二)外周淋巴器官	(7)	一、HLA 研究的由來與發展	(40)
二、免疫細胞	(10)	二、HLA 基因複合體	(42)
(一)單核-巨噬細胞系統的發育、分化和功能	(10)	三、HLA 同種異體抗原的多態現象	(43)
(二)T 細胞的發育、分化和功能	(11)	(一)多態概念及多態現象	(43)
(三)B 細胞的發育、分化和功能	(17)	(二)多態性的遺傳機理	(45)
(四)K 和 NK 細胞的特性	(21)	(三)多態性的意義及其利用	(46)
(五)NS 細胞的功能和特性	(22)	四、HLA 基因頻率的分布	(46)
(六)N 細胞、D 細胞和 A 細胞	(23)	(一)同一地區不同民族 HLA 基因頻率的分布	(46)
第三章 主要組織相容性基因複合體	(24)	(二)同一民族不同地區 HLA 基因頻率的分布	(48)
一、主要組織相容性概念	(24)	五、HLA 基因產物的檢出方法及其分型	(50)
二、人類和某些哺乳動物的 MHC 及其產物	(25)	(一)分型血清的來源	(50)
(一) I 類和 II 類抗原結構	(25)	(二)分型血清的篩選	(51)
(二)MHC 基因產物的分布及其功能	(28)	(三)HLA-A、B、C 和 DR 分型	(51)
(三)MHC 基因產物的合成與表達	(30)	(四)HLA-D 分型	(52)
三、單倍型遺傳與重組	(34)	六、HLA 配型與器官移植	(56)
四、基因頻率、單倍型頻率和連鎖		第五章 HLA 與疾病	(58)
		一、HLA 與某些疾病相關	(58)
		二、HLA 與疾病相關的機制	(61)
		(一)受體學說	(61)
		(二)易感基因與 HLA 緊密	

連鎖	(61)
(三)免疫反應基因異常	(62)
(四)分子擬似學說	(62)
第六章 H-2 基因系統	(64)
一、H-2 基因座位	(64)
二、H-2 抗原特性和功能	(67)
(一)同種異體抗血清檢出不 同的決定簇	(67)
(二)H-2 抗原分子的功能	(71)
三、同類系小鼠的培育和意義	(71)
(一)培育方法	(72)
(二)H-2 命名規則	(73)
(三)遺傳重組體	(75)
(四)同類系小鼠的利用	(75)
第七章 T 細胞受體及其 附屬結構	(78)
一、T 細胞抗原受體的結構	(78)
二、編碼 T 細胞抗原受體的 基因	(80)
(一)TCR- β 鏈基因結構	(81)
(二)TCR- α 鏈基因結構	(81)
(三)TCR 基因表達	(82)
(四)TCR 的多樣性	(83)
三、T 細胞受體的附屬結構及 其功能	(85)
(一)CD3 結構及其功能	(85)
(二)CD2 及其與 CD3-TCR 複合體的關係	(86)
(三)CD4 抗原結構及其功能	(87)
(四)CD8 抗原結構及其功能	(89)
(五)CD28 與 B7 對 T 細胞的 激活作用	(92)
四、CD4 的基因定位及其基因 結構	(92)

第八章 免疫識別的遺傳背景	(95)
一、T 細胞反應過程中的雙重 識別	(95)
(一)雙重識別的遺傳限制	(95)
(二)雙重識別模型	(96)
二、識別的結構基礎	(98)
(一)TCR、Ag、MHC 三者的結 構關係	(98)
(二)識別的分子構型	(99)
(三)T 細胞與 B 細胞對抗原 識別的差異	(102)
三、識別的基因調控	(105)
第九章 免疫反應過程的基因 調控	(110)
一、T 細胞對抗原識別的遺傳 限制	(110)
(一)APC 對抗原的處理與呈 遞	(110)
(二)Th 細胞識別抗原的遺傳 限制	(112)
(三)免疫反應過程中 Th1 和 Th2 功能的異同	(115)
(四)Tc 細胞對靶細胞攻擊的 遺傳限制與非遺傳限制	(115)
二、T 細胞與 B 細胞協作的遺 傳限制與非遺傳限制	(118)
(一)載體效應	(118)
(二)遺傳限制	(120)
(三)非遺傳限制	(121)
三、T 輔助細胞(Th)與 T 抑制性 細胞(Ts)相互作用的基因 調控	(123)
(一)Ts 細胞的基本特性	(123)
(二)反饋抑制過程	(124)
(三)反抑制過程	(125)

第十章 免疫球蛋白的變異體 (130)

- 一、免疫球蛋白的基本結構及其分類 (130)
 - (一)免疫球蛋白的基本結構和性質 (131)
 - (二)免疫球蛋白分類 (134)
- 二、免疫球蛋白變異體 (137)
 - (一)同種型及其基因 (137)
 - (二)同種異型及其基因 (138)
 - (三)個體型 (148)
- 三、等位排斥 (149)

第十一章 免疫球蛋白基因 (152)

- 一、V 區和 C 區分別由兩個基因編碼 (152)
- 二、淋巴細胞在分化過程中 V 基因和 C 基因的重排 (153)
 - (一)輕鏈 V/J 基因節段重排 (153)
 - (二)輕鏈 V/C 基因重排 (156)
 - (三)重鏈 V/D/J 基因節段重排 (157)
 - (四)重鏈 V/C 基因重排 (159)
- 三、基因重排機制 (160)
- 四、基因表達的調控 (162)
 - (一)等位排斥的基因調控 (163)
 - (二)分泌型和膜型 Ig 分子表達的基因調控 (165)
 - (三)同種型類別轉換的調控 (166)
 - (四)啟動子和增強子對表達水平的調控 (167)
- 五、免疫球蛋白在細胞內裝配和分泌 (169)
- 六、免疫球蛋白基因的染色體定位 (170)

第十二章 抗體多樣性和單克

隆抗體 (173)

- 一、抗體多樣性機制 (173)
 - (一)種系基因 (173)
 - (二)體細胞突變 (174)
- 二、單克隆抗體 (175)
- 三、選擇學說是抗體多樣性和單克隆抗體的理論基礎 (176)

第十三章 補體系統及其遺傳

調節 (179)

- 一、補體激活途徑 (180)
 - (一)激活補體的經典途徑 (180)
 - (二)激活補體的替代途徑 (181)
 - (三)補體激活的調節 (181)
- 二、補體結構及其性質 (183)
- 三、補體系統的遺傳學 (186)

第十四章 血型遺傳 (193)

- 一、ABO 血型的遺傳 (194)
 - (一)複等位基因 (194)
 - (二)顯性與隱性 (195)
 - (三)父母與子女的血型關係 (196)
- 二、ABO 血型的基因支配 (197)
 - (一)血型抗原的化學組成 (197)
 - (二)血型抗原生物合成的基因支配 (199)
- 三、ABH 分泌型和非分泌型 (201)
- 四、Lewis 血型及其與 ABO 血型的關係 (202)
- 五、ABO 血型的基因頻率及其在人群中的分布 (204)
- 六、MNSs 血型的遺傳 (205)
- 七、Rh 血型的遺傳 (206)
- 八、Xg 血型的遺傳 (208)

第十五章 免疫系統的進化 (210)

- 一、無脊椎動物的免疫反應

水平.....	(210)	附錄一	氨基酸縮寫符號	(219)
二、脊椎動物的免疫反應水平.....	(213)	附錄二	細胞因子某些特性	
三、免疫球蛋白的進化.....	(216)		一覽表.....	(220)

第一章

緒 論

免疫遺傳學 (immunogenetics) 既是遺傳學的一個新分支，又是免疫學的一個新分支，它主要研究免疫現象的遺傳基礎。包括機體排斥異物的遺傳學本質，即編碼組織相容性抗原的基因複合體 (MHC) 及其多態性和基因產物的結構與作用，免疫識別的分子基礎，免疫反應過程的基因調控，抗體 (免疫球蛋白) 生物合成的基因調控，抗體多樣性的遺傳機理以及免疫系統的進化等。

對上述問題的認識經歷了幾十年，很難說誰是免疫遺傳學的創始人。衆多的免疫學家、微生物學家、化學家和其他方面的學者，在免疫學和遺傳學的深厚基礎上通過若干堪稱為里程碑的工作，共同創立、發展了免疫遺傳學。

1900—1901 年 K.Landsteiner 發現，一個人的血清可以凝集自身以外的某些個體的紅細胞，從而發現人類存在 A、B、O 三種血型。不久，他的學生又發現第四種血型，即 AB 型。由於血型存在個體特異性，即紅細胞中存在同種異體抗原 (allo-antigens)，並且發現這種抗原非常穩定，終身不變，因而認為血型抗原可能是遺傳的。至 1910 年，由 Emil Von Dungern 和 Ludwik Hirszfeld 確證和弄清血型的遺傳模式，至此，第一次把抗原、抗體和遺傳聯繫起來。K.Landsteiner 的發現引起了許多學者對人的各種血型和各種動物的血型及其遺傳規律研究的興趣。1936 年 Gorer 在研究小鼠血型時發現血型抗原-II 與小鼠對異體腫瘤移植的相容性存在某種關係。Snell 和 Gorer 又證明機體對異體移植物的相容性是遺傳的，是由基因決定的，並把這種基因稱為組織相容性基因 (histocompatibility gene)，這就把組織相容性基因與編碼小鼠血型抗原-II 聯繫起來。Gorer 便把小鼠血型-II 改稱為組織相容性-II (histocompatibility-2, H-2)。不久，Snell 和 Gorer 又進一步證明 H-2 基因不是單一基因，而是支配移植排斥的若干個緊密連鎖的基因群。50 年代末，J.Dausset 等發現人類和其它動物類似 H-2 的基因系統，統稱為主要組織相容性複合物 (major histocompatibility complex, MHC)。MHC 除決定免疫排斥外，還決定許多主要的免疫反應。MHC 的遺傳模式完全符合孟德爾定律。此時遺傳學已經深深介入免疫學領域。早在 30 年代，遺

傳學家就發現許多免疫現象具有遺傳特徵：如免疫反應的強弱與動物的血緣遠近有關；不同品系的小鼠對同一抗原具有不同的反應水平，提示免疫反應與遺傳性有關；抗體形成機制都具有深刻的遺傳學機理。遺傳學家也發現許多免疫學方法可以應用於遺傳學研究。因此，M. Robert Irwin 早在 1936 年就提出免疫遺傳學這個名詞，當然一個名詞的提出不等於一個學科的建立。整個免疫遺傳學的建立和發展大體上是沿着三個領域逐步發展的。

第一，關於 MHC 基因複合體認識的深化。這裏包括人和各種動物 MHC 基因座位的確立，染色體定位，多態性，各民族和不同地區人群 HLA 基因頻率的分布，各基因產物的結構和功能，組織配型的應用，HLA 與疾病相關，MHC 與免疫識別和免疫調節的關係等等。特別值得一提的是，從 1958 年 Dausset 得到人類第一個白細胞抗原開始，1964 年召開第一屆國際性的“組織相容性專題討論會”（international histocompatibility workshop, IHW），至 1995 年已召開了 12 屆專題討論會，會議交流血清、統一技術、統一命名，極大地推動了 MHC 的研究，取得了豐碩成果。就以 HLA 分型技術來說，從血清學分型方法、細胞學分型方法，發展到 DNA 分型，研究工作迅速進入分子水平。

第二，關於免疫球蛋白的遺傳學研究，包括免疫球蛋白的遺傳變異體，即同種型、同種異型和個體型及其相應的基因和基因定位，個體型識別網絡，抗體多樣性的遺傳機理，編碼免疫球蛋白基因的表達等。這是繼承 Burnet (1959) 的克隆選擇學說，並在 R. R. Porter (1959) 對免疫球蛋白分子結構研究的基礎上發展而來的。對免疫球蛋白分子遺傳學的研究，N. Hozumi, S. Tonegawa 和 T. Honjo 等作出了卓越的貢獻。

第三，關於免疫識別和免疫調節的遺傳學方面的研究。應該說，免疫的核心問題是識別，是機體對病原體或其它異物的識別。過去人們對這個問題的認識比較簡單，更未與遺傳機制聯繫。1974 年，M. Zinkernagel 等通過實驗提出雙識別模型，即淋巴細胞既要識別外來抗原（病原體），又要識別被感染的細胞 MHC 抗原，淋巴細胞才能被激活，從而提出識別的遺傳限制，或稱遺傳約束（genetic restriction）的概念。

1948 年，George D. Snell 第一次培育出一種遺傳背景相同唯獨 H-2 不同的同類系小鼠（congenic mouse line），後因意外事件被毀滅，10 年後再次培育出同類系小鼠。這類小鼠對研究免疫識別的遺傳限制和研究免疫調節的基因控制提供了重要工具。

80 年代，對 T 細胞受體的研究使免疫識別的研究進入分子遺傳學水平，使對雙識別和識別的遺傳限制等問題有了更深入的了解。

免疫識別與免疫調節兩者不可分割，主要在 70 年代深刻地揭示了抗原呈遞細胞激活輔助性 T（Th）細胞。Th 細胞激活 B 細胞這一免疫反應過程，自始至終存在識別的遺傳限制。Th 細胞受抑制性 T（Ts）細胞的制約，使機體免疫水平處於平衡狀態。80 年代又發現反抑制細胞（contrasuppressor）制約 Ts 細胞，環環相扣。在免疫反應和免疫調節過程中要依賴各種淋巴因子的介導。80 年代對各種淋巴因子的功能，

受體和編碼各種淋巴因子基因的克隆有重大進展。90 年代初，對激活 T 細胞的條件、共刺激、信號傳遞等又有更深入研究。這些巨大的成就在人們面前展示了一幅錯綜複雜的，然而條理大體清晰的免疫反應及其基因調節的圖像。預計在 90 年代後期還會在這寬廣的領域裏有重大突破性進展。

此外，補體的遺傳學，雄性特異抗原，免疫系統的進化等方面的研究都大大豐富了免疫遺傳學的內容。

前面所提到的 Landsteiner, Burnet, Medawar, Benacerraf, Snell, Porter, Dausset, Tonegawa 等人由於他們的卓越貢獻先後獲得了諾貝爾獎。

生物技術的發展，如免疫螢光技術、酶聯吸附技術、雜交瘤技術、DNA 重組技術和 X 光衍射技術，極大地促進了免疫遺傳學的發展。

免疫遺傳學是免疫學的重要理論基礎，是免疫學的深入，使許多免疫現象的理論解釋深入到遺傳本質。免疫遺傳學的發展又豐富了遺傳學理論，成為現代遺傳學的一個分支。

由於對免疫現象的深入研究為生物進化提供了重要的材料。從變形蟲簡單的吞噬作用發展到高等生物複雜的免疫系統，每一個進化階梯都伴隨着免疫系統的進步。免疫球蛋白、MHC 分子、T 細胞受體和各種淋巴細胞表面標誌具有同源關係，形成一個龐大的免疫球蛋白超家族。它們似乎來自一個共同的原始的基因，在進化過程中基因發生了重複、缺失、顛換等各種變化，使機體獲得了多種免疫機能。

免疫遺傳學深刻揭示生命的一些重要特徵：有序性和對立統一性。從病原體的侵入開始，免疫系統的基因經其編碼產物發出各種指令，識別、調節、裂解或排斥，表現出各種因素準確配合，井然有序，體現生命活動嚴格的有序性。免疫過程中，上調與下調、輔助與抑制、抑制與反抑制，免疫系統機能總是處在對立統一狀態。一個系統如此，甚至一個細胞也存在相互對立的因素。例如，巨噬細胞既分泌促進免疫反應的因素（IL-1），又分泌抑制免疫反應的因素（前列腺素 E2）；Th 細胞分泌 B 細胞生長因子，又分泌具有抑制 B 細胞增殖能力的 γ 干擾素。對立雙方視條件而轉化。

免疫系統這種雙向的調節能力是在進化過程中逐步發展和完善的重要生理機能，進化過程是 DNA 增殖、突變、重組的積累過程。

免疫遺傳學已成為免疫學，遺傳學，分子生物學等學科的組成部分，然而，免疫遺傳學又可以自成系統，成為一門獨立的學科，國外已出版多本專著，也有專門的刊物，還有定期召開的專門的國際會議。可以肯定，隨着研究的深入，免疫遺傳學的內容將更豐富，更深入。在我國，在生命學科範圍內，廣泛介紹免疫遺傳學是具有重要意義的。

第二章

免疫器官和免疫細胞系統

動物和人的各種生理功能都由相應的器官、組織和細胞的活動來完成。免疫功能也不例外。執行機體免疫功能的主要有兩大類細胞：吞噬細胞（phagocytes）或稱單核-巨噬細胞系統（mononuclear phagocyte system）和淋巴細胞（lymphocytes），統稱為免疫細胞（immunocytes）。這兩大類細胞的發生、發育、分化和成熟所定位的器官稱為免疫器官，或稱淋巴器官（lymphoid organs）。免疫器官、免疫細胞和免疫細胞的產物（如抗體、補體和各種淋巴因子）組成機體的免疫系統（immune system）。免疫系統和神經系統是機體內最為複雜的系統。要了解免疫識別和免疫反應的遺傳調節等問題，需要對免疫器官的結構和功能，以及免疫細胞的發生、特性、表面標誌和功能等方面具備基本的知識。

一、淋 巴 器 官

根據淋巴器官的功能或作用不同，分為中樞淋巴器官和外周淋巴器官。前者包括骨髓、胸腺和法氏囊，後者包括脾、淋巴結、黏膜和皮下分散的淋巴組織。

（一）中樞淋巴器官

中樞淋巴器官（primary lymphoid organs）是免疫細胞發生、發育、分化和成熟的場所。各種淋巴樣細胞（lymphoid cells）均來源於骨髓的幹細胞（stem cell），幹細胞在中樞淋巴器官分化發育為成熟的淋巴細胞。在此階段，細胞的分化和成熟不需要抗原的刺激，而是在淋巴器官的各種活性物質的作用下發育分化。

1. 骨髓

骨髓（bone marrow）實際上是一種造血器官，但因為骨髓細胞主要成分為多能幹細胞（multipotential stem cells），或稱生血幹細胞（hematopoietic stem cells），可以分化為髓樣幹細胞和淋巴幹細胞，後者發育成淋巴細胞，故此從免疫學角度把骨髓列

入淋巴器官（組織）。

骨髓的多能幹細胞的分化是十分複雜的，它有多向的分化路線，一個分化方向是形成粒細胞的幹細胞（granulocyte stem cells），再由此分化為嗜鹼性粒細胞、嗜酸性粒細胞和中性粒細胞；另一個分化方向是形成淋巴幹細胞，由此再分化為 T、B 淋巴細胞（也簡稱為 T、B 細胞）。骨髓幹細胞還可以分化成單核-巨噬細胞，以及 N 細胞等。在骨髓形成的淋巴幹細胞進入胸腺發育、分化為成熟的 T 細胞，再遷移至外周淋巴器官，在抗原刺激下分化為效應淋巴細胞。哺乳動物在胚胎發育的早期，生血幹細胞發生在卵黃囊、胚肝，再遷入骨髓。鳥類淋巴幹細胞從骨髓進入法氏囊（bursa of Fabricius），分化為 B 細胞，再遷入外周淋巴器官，在抗原刺激下分化為漿細胞，產生抗體。人類和哺乳動物沒有法氏囊，淋巴幹細胞在骨髓中分化為 B 淋巴細胞。

骨髓中的各種前體細胞（precursors）是在各種細胞因子作用下發育和分化為紅細胞、巨核細胞、粒細胞、單核細胞和淋巴細胞等。其中集落刺激因子（colony-stimulating factor, CSF）起了重要的作用。例如，白細胞介素-3（IL-3）又稱多能-CSF，它作用在所有幹細胞，又如，GM-CSF 可刺激形成粒細胞和單核細胞。骨髓的基質細胞和巨噬細胞產生 GM-CSF，還可以產生 IL-1 和 IL-6，它們可以進一步增強生血細胞的前體細胞集落的形成。骨髓基質細胞產生的 IL-7 可以刺激 B 細胞的前體細胞分化成熟為 B 細胞（圖 2-1）。

2. 胸腺

哺乳動物的胸腺（thymus）位於胸骨柄後方，在胚胎期由第 3、4 對咽囊衍化而來。胸腺分左右兩葉，呈扁平狀的腺體。豚鼠和鳥類的胸腺呈條索狀，沿頸靜脈處分布。胸腺有被膜，被膜向內伸展把胸腺分隔成許多小葉。小葉的外層為皮質，內層為髓質。

皮質主要有兩種細胞，即網狀上皮細胞和密集的由骨髓遷移來的前 T 細胞（pre-T-cell），在胚胎時期亦有來自卵黃囊和胚肝的幹細胞。淋巴細胞在胸腺逐步分化成熟，體積由大變小，由器官表層向深層位移，80%～85% 的淋巴細胞分布於皮質。除以上兩種細胞外，還有少量的巨噬細胞散布其間。

髓質內有較多的網狀上皮細胞，較少的淋巴細胞（約佔 10%～15%）和巨噬細胞，此外，還有哈氏小體（Hassall's corpuscles），又稱胸腺小體，是由數層退化網狀上皮細胞環繞而成，是胸腺的特殊結構，其功能不詳。

胸腺對機體免疫功能的建立起着十分重要的作用。胸腺網狀上皮細胞可以分泌多種胸腺激素，主要有胸腺素（thymosin）、胸腺生成素（thymopoietin）、淋巴細胞刺激激素（lymphocyte stimulating hormone）、胸腺體液因子（thymic humoral factor）等。來自骨髓的幹細胞在這些激素的作用下，絕大部分淋巴細胞死亡，極少部分（～1%）分化成熟，最後離開胸腺進入血管，通過血液和淋巴進入外周淋巴器官。這一過程普遍認為是一個免疫自穩過程，即消除對自身細胞或組織具有攻擊作用的禁忌細胞株。

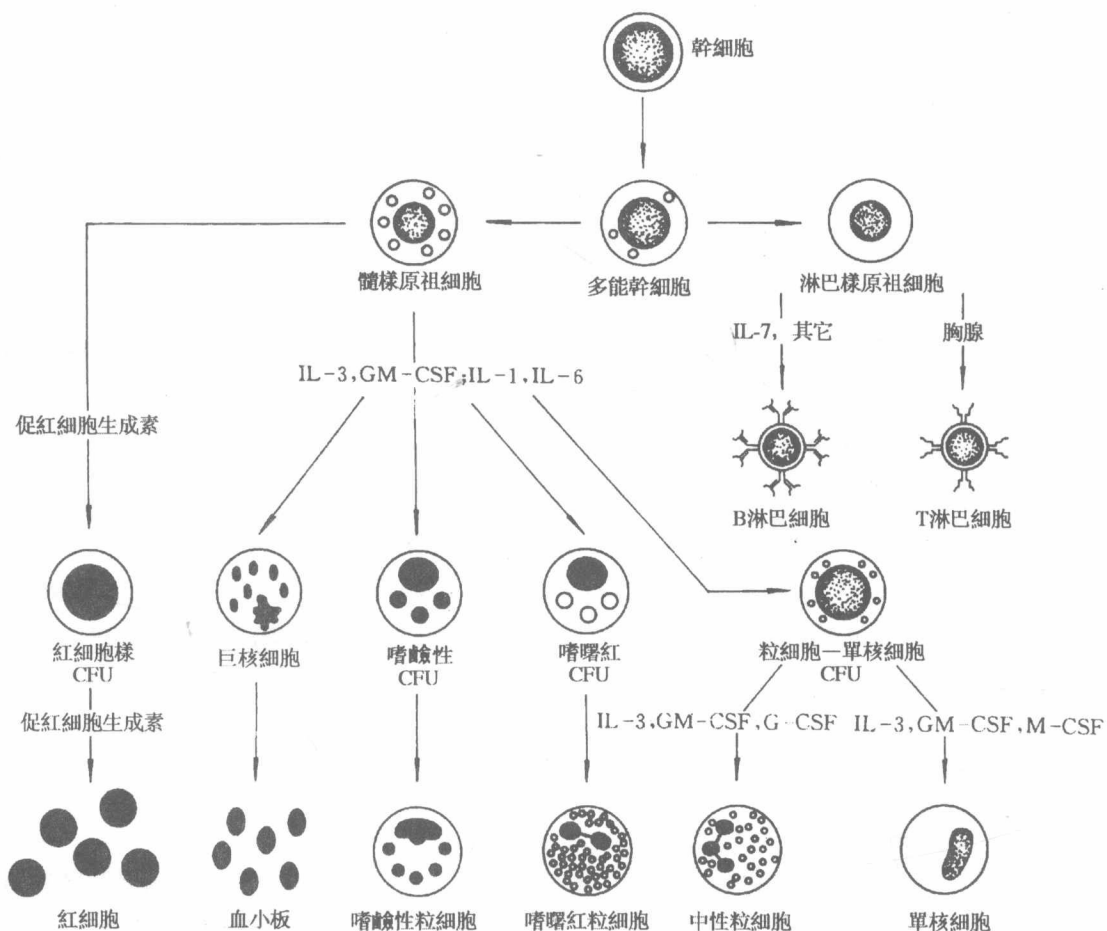


圖 2-1 血細胞分化過程中各種細胞因子的調控

CFU. 集落形成單位; IL. 白細胞介素; GM-CSF. 粒細胞單核細胞集落刺激因子;

M-CSF; 單核細胞集落刺激因子; G-CSF. 粒細胞集落刺激因子

摘除新生鼠的胸腺，T 淋巴細胞（thymus-derived lymphocytes）發育受到嚴重影響，甚至在外周淋巴器官出現 T 淋巴細胞空竭，脾和淋巴結變小。此時，同種異體甚至種間小鼠皮片移植有較好的耐受性，數月不至脫落，說明 T 細胞功能發育不全。

胸腺相對重量（胸腺重量與體重比）在出生時達到最大值。絕對重量不斷增加，直至青春可重達 30 餘克，此後隨年齡的增長，重量和體積逐步減小，青春後開始退化，至老年期已明顯萎縮。胸腺細胞從皮質開始減少以至消失，間隔不斷擴大，這似乎是由胸腺激素所調控。

3. 法氏囊

法氏囊是以意大利胚胎學和解剖學家 Hieronymus Fabricius Ab Aquapendente (1537—1619) 的名字命名的，是鳥類特有的器官。它是泄殖腔頂部的一個梨狀腔囊，故也稱腔上囊。有一短的管道與泄殖腔相通。腔上囊的內層上皮細胞衍化成淋巴濾泡

(lymphoid follicle)。濾泡外層為皮質，內層為髓質。在胚胎發育的第 7 或第 8 天，來自卵黃囊的淋巴幹細胞移行入囊內，第 10 天進入濾泡而分化為淋巴細胞，在濾泡的髓質增殖，然後再進入皮質。除部分是新移入的淋巴幹細胞外，主要還是濾泡內的淋巴細胞迅速增殖，平均 7~9 小時可以增殖一代細胞。遷入的淋巴幹細胞在囊激素的影響下分化為 B 淋巴細胞 (bursa-derived lymphocyte)，然後通過血流進入外周淋巴器官，主要是脾。切除法氏囊，體液性免疫受到嚴重影響，即抗體水平低下。但對細胞性免疫影響不大。法氏囊亦隨年齡的增長而逐步退化，大約在孵化後的第 7~13 週隨着性的成熟而逐步變小。

人和哺乳動物沒有法氏囊，B 細胞是在骨髓完成分化過程的，故認為骨髓相當於“類囊器官”。

(二) 外周淋巴器官

外周淋巴器官 (secondary lymphoid organs) 從淋巴細胞運行的程序上接受來自中樞淋巴器官的淋巴細胞，從功能上它不是淋巴細胞發生的場所，而是接受抗原刺激產生免疫反應的場所。因此，在淋巴器官系統中是屬於外周性的，或次級性的淋巴器官。

1. 脾

脾 (spleen) 既是淋巴器官，又是血液循環的過濾器，有濾血、破血和儲血等作用，在胚胎時期還有造血作用。成年動物如果大量失血，還會恢復胚胎時期的造血功能。兩棲類、嚙齒類等動物的成體，脾仍有造血作用。因此，在結構和成分上脾有發達的血竇，發揮血庫的作用，有豐富的微血管網和血竇構成的紅髓 (red pulp)。含有各種淋巴細胞、巨噬細胞、單核細胞的脾索 (splenic cords) 穿行於紅髓區。脾索主要功能是過濾血液。從脾小動脈來的血液絕大部分通過脾索再入血竇。巨噬細胞吞噬血流中的微生物顆粒和死細胞，監視每一個通過成分。脾還有由密集淋巴細胞組成的白髓 (white pulp)，白髓有中央小動脈，周圍有緻密淋巴細胞形成動脈周圍的淋巴鞘，主要成分是 T 細胞。白髓外緣有以 B 淋巴細胞和巨噬細胞為主要成分的脾淋巴濾泡或稱脾淋巴小結 (splenic lymphoid follicles)，當受到抗原刺激，小結中央出現生發中心 (germinal center)，這是產生抗體的主要場所。紅髓、白髓、脾淋巴小結等的組織學關係見圖 2-2 和表 2-1。

紅、白髓的比例視機體的免疫狀態而定。一般情況下，白髓約佔整個脾體積的 20%，若處於高度免疫狀態，可達整個脾體積的 50%，這種改變的標誌是淋巴鞘出現母細胞化，細胞增殖，生發中心出現年青的漿細胞。中度和成熟的漿細胞移向邊緣區並進入紅髓。可以說，脾為淋巴細胞和巨噬細胞提供了一個接受抗原刺激的場所。細胞增殖和分化產生抗體或淋巴因子，作出免疫反應，並在這個場所進行清除異物，防衛病原體的侵入。切除脾會導致 B 細胞減少，嚴重影響體液免疫，吞噬功能下降，

甚至引起局部或全身感染。

脾中 B 細胞約佔 60%，T 細胞約佔 40%。

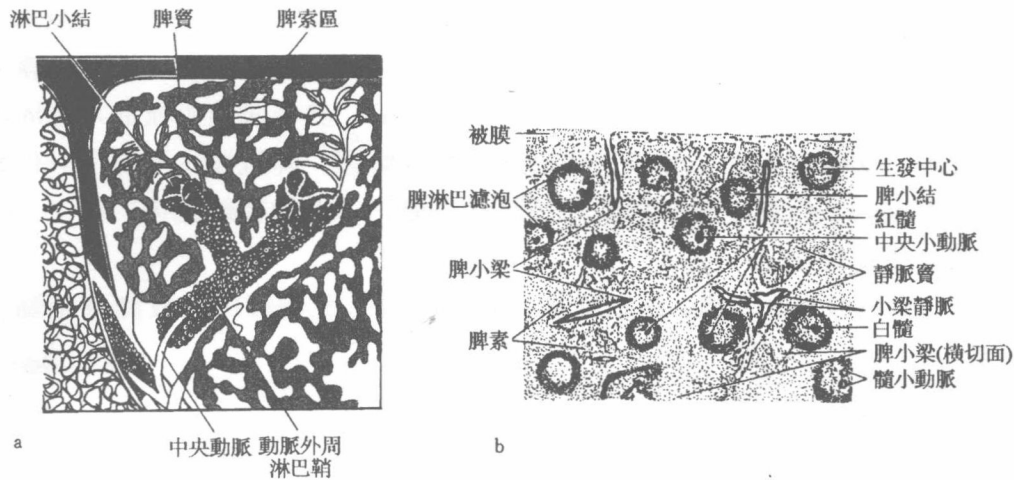


圖 2-2 脾組織切片，示脾臟各種成分的關係

a. 示中央小動脈淋巴鞘和脾淋巴小結的關係；b. 示紅髓、白髓、脾小結和生發中心的組織學關係

表 2-1 脾實質的主要結構成分

白髓	{	動脈外周淋巴鞘：T 淋巴細胞
		淋巴小結 { B 淋巴細胞、巨噬細胞、樹狀突細胞 生發中心：B 淋巴細胞、母細胞
紅髓	{	脾索：生血細胞、漿細胞、B 淋巴母細胞、巨噬細胞
		血竇：遷入的血細胞，包括 T、B 淋巴細胞
		白髓邊緣區：B 淋巴細胞、少量 T 淋巴細胞

2. 淋巴結

人體的淋巴結 (lymphnodes) 形如球狀或豆狀，大小不一，大如核桃，小如針頭，分布于全身各處的淋巴通道上。大淋巴結主要分布在頸部、腋下、腹股溝、腸系膜等處。內臟的淋巴結多沿血管排列和位於器官門脈附近。人體全身淋巴結數量非常可觀，約有 500~600 個，嚴密監視各處通道，清除異物或作出各種免疫反應。

淋巴結外包一被膜，被膜內伸形成小梁。淋巴結的實質分為皮質和髓質，被膜下為皮質區，靠近被膜部位為淺皮質區，靠近髓質部位為副皮質區。淺皮質區分布有淋巴濾泡或稱淋巴小結，主要密集 B 淋巴細胞。通常情況下，淋巴細胞不活躍，稱為初級濾泡 (primary follicles)。受到抗原刺激後，濾泡中央出現生發中心，稱次級濾泡 (secondary follicles)。生發中心 B 淋巴細胞分裂活躍，分化為漿細胞進入髓質。此外，生發中心還有巨噬細胞，樹狀突細胞和極少量 T 細胞。皮質區分布有網狀細胞、巨噬細胞和樹狀突細胞，這些細胞能捕捉抗原。

副皮質區與皮質區無明顯界限，濾泡之間和皮質深層都屬副皮質區，來自胸腺的