

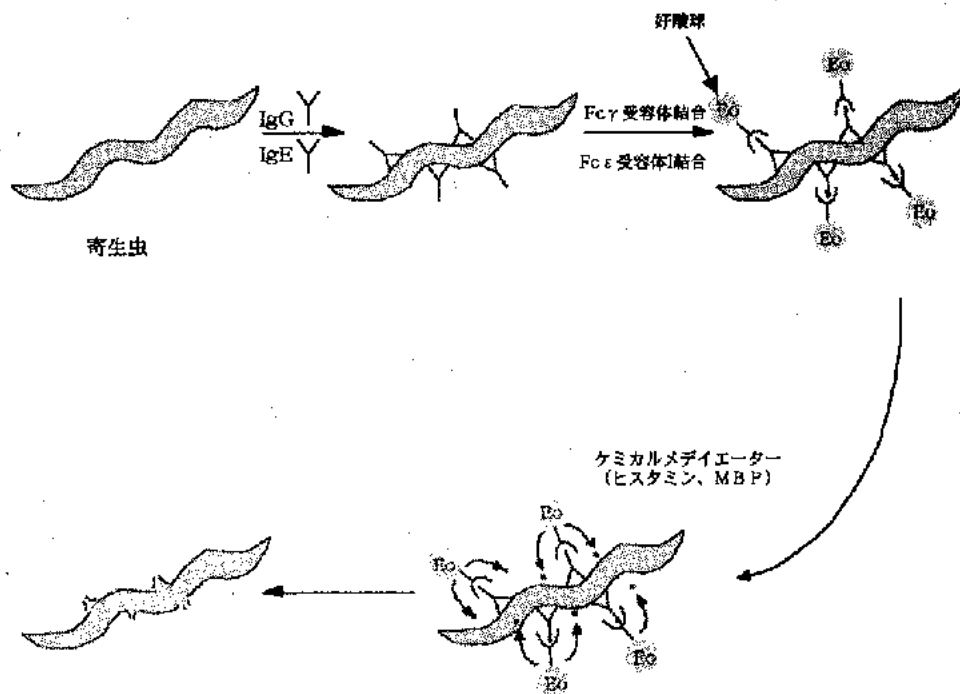


図 1-1-1-6 好酸球による寄生虫除去機構

血流から肺胞腔への好中球の浸潤過程

肺の炎症に伴い気管支肺胞洗滌液中に現れる好中球とマクロファージ数の変化

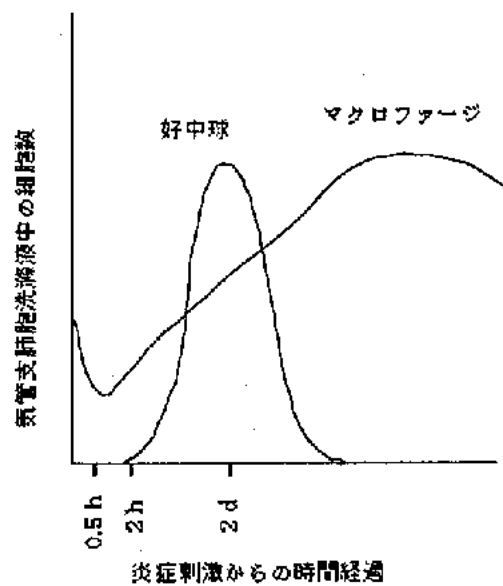
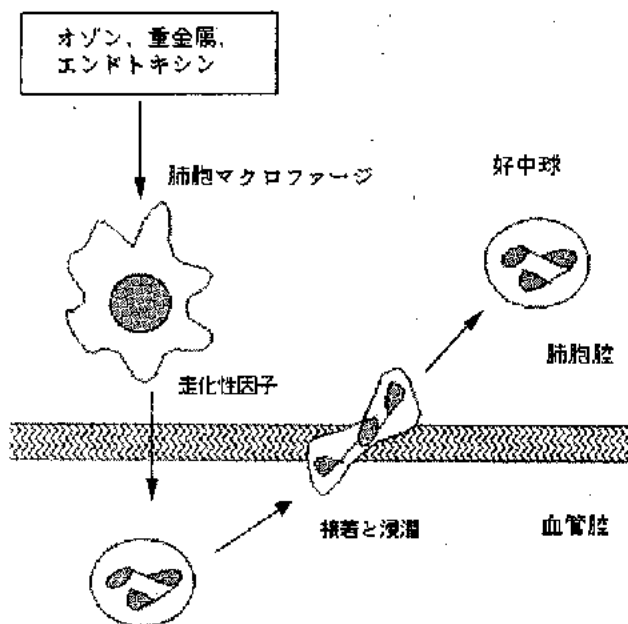


図 1-1-1-7 肺における免疫細胞の炎症応答

1.1.2. 鳥類

(高橋慎司)

鳥類は免疫担当器官としてファブリシウム（Burusa of Fabricius, BF）を持ち、液性免疫の機構解明に有利な面を持っている。また、細胞免疫の中核器官としては胸腺があり、頸椎に対称して存在し肉眼での摘出も容易である。すなわち、鳥類は免疫機能の進化のうえで哺乳類の次にランキングされており、環境生物の免疫機能を研究するうえでも重要な位置にあると考えられる。

そこで、鳥類の免疫機能について、以下に概略する。

免疫機能に関する細胞

単球とマクロファージ：鳥類では哺乳類と異なり、ガラス粘着性が低く、形態学的にも区別できる。また、MHC抗原（B-L antigen）がマクロマクロファージの60～80%に表現されている。MHC構造は、クラスⅠ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳに分類できるが、哺乳類のMHC（クラスⅠ、Ⅱ）とは分子量・染色体分布などで差異がある。また、鳥類でもニワトリ（Bシステム）は、特異的に進化しており、家禽化された歴史が長いと考えられている。

リンパ球：鳥類にもT及びB細胞が識別できる。T細胞は、鳥類でも胸腺にバックされ、ニワトリでは孵化後24週令までには、各臓器に出現するようになる。T細胞の機能（ヘルパー、サプレッサー、細胞毒性）を調べるには、GVH（Graft-Versus-Host）反応が有用であり、脾臓の肥大化を指標にする。

B細胞は、鳥類特有のBFで、発達し、液性免疫を発現する。例えば、発生13日令のニワトリ胚では、末梢血中のB細胞はIgM⁺となる。BFは孵化後20～30週令で退化し、液性免疫の中核器官としての役目を終了すると考えられている。リンパ球のマイトゲン（mitogen）活性は、哺乳類と同様に認められ、T細胞は、PHAやCon Aに反応する。また、LPSにはB細胞が特異的活性を示す。

細胞毒性T細胞は、骨髓、胸腺及び脾臓に出現し、BFには認められない。NK細胞の存在は鳥類でも報告されており、少なくと

も数種類はリンパ球の形態を示している。

リンパ器官

骨髓：ニワトリでは、発生12日令胚に骨髓由来細胞（Bone marrow cell）が存在することが報告されている。胸腺由来細胞（Tcell）への分化の特徴が詳細に研究され、特に、ウズラとニワトリとのキメラを用いた実験から、T細胞は発生12日令に抗原認識能を獲得することがわかった。

BF：Glickら（1956）は、BFが免疫担当器官の中核であることをBF摘切ニワトリで証明した。現在では、BFが液性免疫の中核器官であり、胸腺が細胞性免疫の中核器官であることが認識され、それらの機能性や免疫応答機構が解明されつつある。

脾臓：鳥類の脾臓は、やや複雑な働きをしており、発生初期には顆粒球や赤血球の造成を行う。赤色髄質と白色髄質とからなり、TおよびB細胞が両質を移動している。

液性免疫

鳥類の抗体産生は、可溶性・不可溶性抗原に拘らず良好に行われ、T細胞非依存性抗原でも充分に応答する。これらの抗体産生能は遺伝支配にあることが知られている。鳥類は哺乳類と比較して、抗体産生は急激に起こり早めに抗体が消失する。この理由として、鳥類では体温が40℃と高いことであるとされている。

T細胞依存性抗原は1次応答としてIgM抗体を産生させ、後は2次応答として分子量の低いIgY（IgG相当）を産生させる。

免疫グロブリン分類

鳥類の免疫グロブリンを分類すると、IgA（IgB）、IgM、IgY（G）、IgDが報告されている。

移行抗体の消長

鳥類では移行抗体が卵黄から発生胚へとIgYとして供給される。IgMとIgA（IgB）は、卵白分泌物としてアルブミンから移行さ

れる。これらの移行抗体は、常染色体によって制御されていると報告されている。

細胞性免疫

細胞毒性 T 細胞とサイトカインは、哺乳類よりも急激で急性的に動く。ニワトリの GVH 反応は、MHC (B システム) の統制下にあり、MHC 抗原とリンクしている。また、GVH 反応は宿主の免疫機構の発達を促進すると報告されている。

遅延型過敏症は鳥類でも報告されており、ヒトのガンマグロブリンの免疫で、無ガンマグロブリン血症鳥でさえも、過敏症になる。

免疫寛容

免疫寛容は鳥類でも出現する。例えば、BF 摘除ニワトリでは、抗体産生が阻止されて免疫寛容となる。

MHC 複合体

ニワトリの MHC は B 複合体と呼ばれ、クラス I (B-F) とクラス II (B-L) 遺伝子にコードされている。また、B-G とクラス IV の複合体が細胞表面に出現し、ダイマー抗原とリンクしている。クラス I・II は哺乳類と同様の動き (キラー T 細胞・ヘルパー T 細胞) を行い、クラス IV (B-G) は役割が分かっていない。

サイトカイン

抗ウィルス性及び抗腫瘍性のインターフェロンがニワトリ細胞より検出されている。また MIF (Migration Inhibiting Factor) もニワトリと七面鳥の細胞から分離できた。インターロイキン (IL) -1 と 2 もニワトリ細胞から分離され、各々 Mitogen 活性が種特異的に認められた (哺乳類では無作用であった)。

過敏症

アナフィラキシー反応が、蛋白抗原で免疫されたニワトリで認められている。この感受性は血清に移行され、好塩基球と IgE または IgY の存在下で、I 型アナフィラキシー反応

を引き起こした。なお、この反応にはヒスタミンが関与している。

II 型細胞毒性過敏症は、補体関与が鳥類では必須となる。また、IV 型細胞毒性過敏症も同様に認められ、無ガンマグロブリン血症鶏でさえも、ヒトのガンマグロブリン (完全 Freund's adjuvant 免疫) で引き起こされている。

自己免疫症

肥満鶏は、自然発症的な甲状腺自己免疫症であることが研究されている。この自己免疫症は、ヒトの橋本病と類似している。自己免疫抗体は卵を経由して母体から移行する。この疾病は IL-2 により増進される。

国立環境研究所では環境生物としてニホンウズラに注目し、1980 年以来 20 年に亘って遺伝学的及び微生物学的純化を推進している。近年、ニホンウズラの有用性は OECD でも認められ、環境有害化学物質の生態影響評価試験を推奨されている。そこで、国立環境研究所動物実験施設で系統維持されている近交系ウズラを例として免疫学的特性を以下にまとめた。

- ①親からの移行抗体は卵黄を通してヒナに与えられ、ヒナから約 3 週間で消失する。
- ②ワクチン接種による免疫抗体は哺乳類と同様に、1 次応答 (IgM) 及び 2 次応答 (IgY) が認められる。
- ③細胞性免疫も哺乳類とほぼ同様であるが、T 細胞の詳細はマウスほどには明らかにされていない。
- ④ウズラではロゼット形式 T 細胞の存在が羊・家兎赤血球との間で認められているが、マウスのそれとは異なっていることが示唆されている。なお、Mitogen 活性は ConA 及び LPS などでマウスと同様に認められる。
- ⑤マクロファージは哺乳類と同様に生体内に分布しているが、ガラス粘着性が少ないことや形態学的にも異なっていることで、哺乳類とは区別して考える必要がある。
- ⑥NK 細胞が存在することは確かであるが、ウズラでの報告例は少なく、NK 細胞の詳細

細には今後の展開が必要である。

⑦感染抵抗性はニワトリよりも高いと考えられている。例えば、ニューカッスル病ウイルス感染に対しては LD_{50} 値がウズラでは2倍以上も高い。ウズラでは、鳥類の感染実験モニターとして有用性が高く、また人畜共通伝染病も少ないことより、感染モデル動物として有望と考えられる。

このように、ウズラは鳥類の実験動物としての有用性が高く、欧米で多用されているボブホワイトよりも性成熟が短いなど有利な点が多いので、環境生物の免疫機能に関する研究には適していると考えられる。

1.1.3. 両生類

(菊池慎一)

現在、多くの生物種が環境の悪化による絶滅の危機に直面している。両生類の生息環境もきわめて深刻な状況にある。特に生殖と初期発生、幼生の時期の生育環境に水が不可欠なこの動物群では、護岸や側溝工事などによる湿地湖沼の人為的な破壊は、種の存続に致命的なダメージを与えている。カエルは窮地に陥っても、噛みつくような他を攻撃するような手段を持たず、逃避によって他の攻撃を回避する受動的な穏健な動物である。かつては脊椎動物の基本的な構造を学ぶために、生物学の実習の一般的な材料とされてきたが、いまでは一般実習に野生のトノサマガエルやヒキガエルを集めることは困難にさえなっている。

両生類は水中で鰓で呼吸する幼生から、肺で空気呼吸をする陸生の成体へ劇的な変態をする。これは水生の動物が上陸して陸生動物に進化した過程を、個体発生で再現しているモデルとみることもできる。現世の両生類は有尾類(イモリやサンショウオ)と無尾類(カエル)の2つの大きなグループに分けられる。これらは共通の先祖から分かれたと考えられているが、その生理機能はかなり異なり、後者の方が前者よりも進化が進んだものとみることができる。19世紀後半以来、両生類はその卵や初期胚を使った実験発生学の膨大な研究成果が蓄積されて来た。ことに1950年代

からは、終生水中生活をする、飼育の容易なアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) が実験動物として定着して、継代飼育によって遺伝的な背景のはっきりした近交系がつくられてからは、恒温脊椎動物のモデル実験動物として定着したマウスに匹敵する、変温脊椎動物のモデル実験動物として使われるようになって、免疫の研究も飛躍的に進展した。

両生類の免疫機能は、補体系や特異・非特異的免疫系など全般的にみて、ヒトをはじめマウスなどの哺乳類の様式と基本的には共通である。魚類では鰭であった外肢が前後2対の四肢が発達し、その中軸に長骨を生じる。*Rana* 属(トノサマガエル)や *Bufo* 属(ヒキガエル)のカエルでは、長骨の芯、骨髄では造血機能がみられる。有尾類にはみられないが、無尾類では不完全ではあるが、リンパ節も発達している。

免疫グロブリンは6量体のIgMが主体であるが、分子量の小さいIgYがみられる。比較免疫学、免疫進化の上で、興味ある材料である。この種では幼生のときに、胸腺が外からもよく見えるので、胚の胸腺原基の除去実験によって免疫機能の発生が追求された(Tochinai Nagata, 198X)。また、細胞発生的な細胞標識法(Kawahara et al., 1978)を導入して、胸腺がリンパ球(T細胞)の教育の場であることが脊椎動物共通のものであることが証明された。両生類は変温動物であり、低温下で冬眠することはよく知られているが、免疫機能も温度に依存する。

1.1.4. 魚類

(菊池慎一)

魚類にも特異的および非特異的防御系が存在する。

非特異的防御系

(a) 液性防御因子

魚類の液性防御因子としては、リゾチーム、補体、C反応性タンパク、インターフェロン、トランスフェリン、レクチンなどがある。

a-1) リゾチーム

リゾチームは、バクテリアの細胞壁を破壊する抗菌性酵素である。魚類のリゾチームは、

好中球、単球、クロファージによって生産され、血清中、粘液中に広く分布している。体液中のリゾチームの濃度は、水温、季節、生殖周期によって変動し、また、細菌感染によって著しく増加することも知られている。魚種による濃度差も大きいといわれる。

a-2) 補体

補体は、溶菌、ウイルスの中和、毒素の中和、白血球の食作用促進（オプソニン効果）・走化性などの作用を示す、血清中のタンパク質/酵素群である。補体系は、抗体と協力して働く経路（古典経路）と、抗体の関与なしで菌体成分によって直接活性化される経路（第二経路）がある。魚類の補体も、溶菌、ウイルスや毒素の中和、オプソニン活性を示すことが知られている。コイ、アユ、ニジマス、マダイ、アメリカナマズなどで、古典経路と第二経路の存在が確認されている。哺乳類に比べて、魚類の補体第二経路の活性は著しく高いことから、魚類においては、第二経路がより重要な役割を果たしていると考えられる。

コイでは、補体の成分である C1～C9、および D 因子・B 因子が単離され、分子量やサブユニットの構造解析が進められている。魚類の補体は、哺乳類補体よりも熱に不安定で、コイ・キンギョなどでは 45～50℃で、ニジマスでは 40～45℃で失活する反面、多くの魚種では、低温環境（0～4℃）でも溶血活性が認められるなどの特徴がある。

a-3) C 反応性タンパク（CRP）

C 反応性タンパク（CRP）は、肺炎双球菌の細胞壁の型特異的 C 多糖類と反応する、急性炎症期に血液中出现するタンパク（ β -グロブリン）で、細菌や真菌などの表面構造に Ca^{++} 依存的に結合する。魚類の CRP は、食細胞に対するオプソニン効果、補体の活性化、抗体の細胞表面への結合促進などの機能を持つ。

a-4) インターフェロン

インターフェロンはウイルスの増殖阻害の他、NK 細胞の活性化、マクロファージの活性化、抗腫瘍活性など、多くの生物学的活性

を示す。魚類では、主にサケ科魚類の培養細胞を用いた実験で、インターフェロンの産生が確認されており、ウイルスに対する感染防御の役割を果たしていると考えられている。

a-5) トランスフェリン

細菌はその増殖の際に鉄を必要とするが、トランスフェリンによって錯化された鉄は利用できず、そのため魚体内での菌の増殖が抑えられると考えられている。ウナギやサケ科魚類のトランスフェリンについても、遺伝的多型がみられる。ギンザケでは、5 種の異なる遺伝的多型と、細菌性腎臓病やビブリオ病に対する抵抗性との関連が報告されている。

a-6) レクチン

レクチンは血清、粘液、卵から検出されているが、魚種によってその作用や分子の特性などが著しく異なっている。アナゴの体表粘液中には、ガラクトース特異的な凝集素（congerin）が含まれており、海産バクテリアの *Vibrio anguillarum* を凝集するという。

(b) 細胞性因子

硬骨魚類の白血球は、哺乳類に準じて、顆粒球、リンパ球、単球に分類される。栓球と呼ばれる、血小板に相当する有核の紡錘細胞も末梢血中に存在する。顆粒球はさらに、好中球、好酸球、好塩基球に分けられるが、好酸球、好塩基球を持たない魚種も多く知られている。これらの血球のうち、非特異的な生体防御を行うものは、好中球、好酸球、好塩基球、単球（マクロファージ）である。栓球に異物取り込み能があるとした報告もあるが、一般的ではないと考えられる。

魚類のマクロファージは主に腎臓で生産される。発生学的には、腎臓の形成以前にマクロファージの出現をみることから、卵黄嚢由来のマクロファージの存在も示唆されているが、詳細は今後の研究に待たれるところである。魚類マクロファージの同定には、その特異的な細胞表面マーカーが、未だ作製されていないことから、酵素組織化学法による非特異的エステラーゼや酸性フォスファターゼ活性の有無が、よい同定法となっている。貪食

活性と併せて、リンパ球に対する抗原提示機能や、IL-1 や $\text{TNF}\alpha$ などのサイトカイン産生能についての報告も、コイやニジマスでなされている。抗菌活性に伴う活性酸素や NO の産生も知られている。単球-マクロファージ系の循環貪食細胞の他に、常在性のマクロファージは、脾臓、腎臓内の造血組織に加えて、鰓、心臓、腹腔などに広く分布していることが、多くの魚種で確認されている。肝臓クッパー細胞の存在は、多くの魚種で否定的である。タイ科の魚類では、腹腔内に多数の常在性マクロファージを持つことが知られている。さらに、魚類はメラノマクロファージと呼ばれる、黒色褐色色素を含んだマクロファージを持つ。含有色素はリポフスチン、ヘモシデリンそしてメラニンが主体をなすと考えられており、細胞は脾臓、腎臓、肝臓、心臓などの中にメラノマクロファージセンター (MMC) と呼ばれる結節状の集塊として認められる。メラノマクロファージセンターは、抗原-抗体複合体を捕捉し、かつ長期間それを保持する機能を持つことから、MMC を哺乳類リンパ組織の胚中心の原型とみる指摘もなされてきたが、現在では、メラノマクロファージセンターを魚類リンパ組織における単なるゴミ箱的存在であるとする考え方が強くなってきている。

好中球は、活発な貪食能をもち、哺乳動物の場合と同様に、硬骨魚類においても、異物侵入部位に真っ先に集合してくる細胞である。分葉核、特殊顆粒、高いペルオキシダーゼ活性など、哺乳類好中球と多くの類似性を示す魚種が多いようであるが、一方では既成の血球分類基準に適合しない場合も或る。マダイの好中球に相当する細胞は、好酸性の顆粒を持つので、染色性をもとにした細胞名を適用すると、好酸球=好中球ということになり、誤解を生じやすい。今後、魚類に適した細胞分類の再検討が必要である。

特異的防御系

(a) 抗体

抗体は、B リンパ球が産生・分泌する抗原

特異的なタンパク質で、その分子量と性質から、5つのタイプ(IgM、IgG、IgA、IgE、IgD)に分けられている。

硬骨魚類の持つ抗体は IgM の 1 種類のみで、4 量体からなる分子である。アメリカナマズの IgM 分子についての、モノクローナル抗体を用いた研究によると、その H 鎖と L 鎖においてアイソタイプが見出されている。サケやニジマスの H 鎖、L 鎖においても、複数のアイソタイプの存在が報告されている。このように、硬骨魚類の段階ですでに免疫グロブリンのサブクラス分化が起きていることがわかる。

抗体産生は、抗原接種後 5~7 日程経過すると起こるが、この液性免疫応答も、他の生理機能と同様に、水温の影響を顕著に受けている。比較的温水性の魚種、コイやナマズでは、10~12℃で完全に抗体産生が抑制される。

(b) 細胞因子と免疫器官

特異的防御を行う細胞は、B リンパ球と T リンパ球である。

B リンパ球は、抗原の侵入に対して特異的タンパクである抗体を分泌する細胞で、形質細胞に分化する。T リンパ球は胸腺で生産され、細胞性免疫において移植片拒絶や免疫機能の統御にあたっている。

硬骨魚類の免疫器官として重要なものは、T リンパ球の生産にあたる胸腺、B リンパ球や顆粒球の生産にあたる脾臓と腎臓があげられる。

参考文献

- 1) 児玉 洋 (1987) 魚類の防御免疫機構、獣医学、176-187.
- 2) 松崎 貴 (1991) 魚類の生体防御機構。臨床免疫、23 (11)、1635-1643.
- 3) 中村弘明・菊池慎一 (1992)：魚類-無脊椎動物の対照として-無脊椎動物の生体防御、村松繁ほか編、学会出版センター、pp.263-283.
- 4) 山崎正利 (1994) サイトカイン分子の系統発生と個体発生、271-276、免疫系の個

体発生と系統発生、野本亀久雄・和合治久編、病態生理、13 (4)

- 5) 矢野友紀 (1995) IV 魚類の生体防御、172-254、生物生産と生体防御、村上浩紀ほか編、コロナ社、東京。
- 6) Zapata, A. G., Chiba, A., and Varas, A. (1996). Cells and tissues of the immune system of fish. In Fish Immune System, Iwama G. and Nakanishi, T. eds., Fish Physiology vol.14. pp.1-62. Academic Press.

1.2. 無脊椎動物

1.2.1. 軟体動物 (古田恵美子)

軟体動物は、そのほとんどが海産であるが、腹足綱、有肺亜綱は主として陸産であり、鰓をもつことなく、外套膜が変化した肺で呼吸している。雌雄同体で両性管 (hermaphroditic duct) をもち、季節によって生殖腺は精巢として、あるいは卵巣として機能する。血管系は開放性でいわゆる毛細血管というものはなく、動脈の先端が直接結合組織に開口している。血色素は銅を含むヘモシアニンで、酸化されると青い色を呈する。この血液 (体液) 中には外来の異物や、自己由来の異物的成分を捕食したり、大型異物を生体内で隔離する血球が存在しているだけでなく、凝集素や溶血素など液性防御因子も含まれている。

陸棲軟体動物ナメクジ類は、体表を覆う殻をもたないが、それに代わる物として、多量の粘液細胞からの分泌物によって覆われている。この体表粘液が、物理的・科学的刺激から身を守る第一のバリエーションとなっている。

軟体動物の血球

軟体動物の血管系は開放性で、体腔 (hemocoel) 中に血液が存在し、その中に 1~数種の血球が浮遊している。ナメクジ類では以下の 3 種類の細胞が観察される。

マクロファージ様細胞

(*Incilaria fruhstorferi*) やフツウナメクジ (*Incilaria bilineata*) の体腔内に最も多く見られる大型の細胞であり、きわめて付着性の高い細胞である。体腔中では球形を停止、採

血後ガラス面上で大きなヴェール状の偽足を出して張付く。大きさは 20~30 μm で、約 5 μm の腎臓型の核をもつ。細胞内にはミトコンドリア、粗面小胞体 (rough endoplasmic reticulum)、多胞体 (multivesicular body)、遺残体 (residual body)、ゴルジ装置の他、グリコーゲン顆粒も認められる。

リンパ様細胞

球形の大きな核をもつ約 5 μm の球形細胞で、脊椎動物のリンパ球に似た形態をもつ。核・細胞質比が極めて大きく、偽足を形成することはない。大きな球形核の周囲に遊離リボソームとミトコンドリアが認められる。

繊維芽細胞様細胞

紡錘形をした繊維芽細胞類似の細胞で、およそ 75×15 μm の大きさで、細胞 12-15nm の直径をもつミクロフィブリル (microfibril) が認められる。その他に貪食能の存在を思わせる遺残体が観察され、かつ細胞外にはコラーゲン様の線維が認められる。

陸棲のカタツムリ (*Helix aspersa*) は 2 種類の血球をもっている。その一つは貪食能をもつアメーボサイト (amoebocyte) で、もう一つは小型の血球細胞で、貪食能をもっていない。カタツムリでは通常存在する血球数はきわめて少ないが、創傷後 15 分でその数は顕著に増加してくる。

アメーボサイトはクロマチンがブロック状に配列する腎形の核をもっているが、細胞質内に顆粒はない。きわめて付着性の高い細胞で、体外ですばやく細胞同士が凝集し、その後ガラス面に張付いてくる。

小型球形細胞は偽足を形成することはない。細胞質にはわずかな粗面小胞体と多量の遊離リボソームが認められるにすぎない。しかしながら、貪食能をもつアメーボサイトを精査してみると、さらに二つの型の細胞があることがわかった。Type A と呼ばれる小型のアメーボサイトは 10-20 μm で、10 μm の核をもち、細胞質内に顆粒はなく、核・細胞質比が極めて高い値を示す。一方、Type B 細胞