

寄生虫と免疫

早崎 峯夫 (東京農工大学)

はじめに

今から30~40年前には、「粗大寄生虫に免疫なし」と言われていました。これは蠕虫類をさして言っているものだと思いますが、つまり、あのように粗大で多細胞な動物が、免疫反応によって殺滅・排除されるなどということは、当時の免疫学の知識では論理の飛躍がありすぎて、説明がつかなかったのです。それで、免疫反応など生ずるものではないとか、免疫状態が成立するわけがないという意味で言われたのでした。現在、寄生虫免疫学の進歩を目のあたりにしているわれわれにとって、この言葉は、この方面の研究が数十年という短い間に目覚しく展開したことを象徴するものとして聞えるのです。

さらに、20年程前には、虫体表皮のクチクラ層は、代謝的にも免疫学的にも不活性であり、言わば彼らにはヨロイのようなもので、これにより宿主の防御反応から身を守っているのだと言われていました。クチクラ層がヨロイの役割を果しているという考え方は、今でも間違っていないと思いますが、虫体クチクラは免疫学的に不活性どころか立派に抗原性をもっているのです。ですから、寄生虫はいかにして宿主にクチクラに特異的な抗体を作らせないようにカモフラージュするかが、生存しつづけられるかどうかのカギになっているというのが実情なのです。

寄生現象を寄生虫免疫学的にとらえていく場合、二つの側面があります。一面は、寄生虫が宿主体内でいかにして生存しつづけているかというものです。寄生虫も、宿主にとって異物でありますから、宿主の免疫反応に曝されます。これに逆って生存しつづけるために寄生虫はいろいろな工夫をしています。これについては、すでに詳細な総説⁸⁾がありますので、そちらにゆづります。

他面は、逆に宿主が寄生虫に対してどのような手段で、攻撃をかけているかということです。ここでは、このような宿主の免疫学的殺滅機序について述べてみたいと思います。

感染した寄生虫に対する宿主の殺滅機序は、大きく二つに分けられます。一つは、原虫類などのように寄生虫体が小さい場合は、貪食細胞による貪食作用により処理されます。他方、貪食作用が不可能な大きさの寄生虫体(原虫以外のほとんどの虫種)の場合は、種々の細胞が虫体表面に付着し、これら細胞から溶解酵素やその他の細胞障害因子が放出され、虫体を殺滅へと導いていきます。

前者の場合、貪食細胞は虫体に結合している特異抗体や免疫複合体(抗原抗体結合物)の介在により虫体に付着し、貪食作用を発揮します。後者の場合、細胞が付着するには抗体などの助けを必要とするので、抗体依存性細胞障害作用 Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) と呼ばれています。このような作用に関与する細胞には、マクロファージ、好中球、好酸球、マスト細胞、好塩基球、キラー細胞などが含まれます。これら細胞は膜表面 Fc receptor (抗体分子の

Fc部位に対する受容体)をもち、すでに虫体表面に結合している免疫グロブリンや免疫複合体などの介在により、虫体表面に付着するのです。こうして細胞は虫体への特異的付着を可能にするのです。このように各種細胞が虫体にとりつくために重要な役割を果たすものは、このほかにも補体があります。補体の中で最も重要な役割を果たすのが C_3b 成分で、虫体表面に付着して、 C_3b receptorをもつ細胞が虫体へ付着するのを促進させます。

以上のように、寄生虫を殺滅するには、細胞がまず寄生虫にとりつく(付着)ことが重要で、そのために抗体や補体が重要な役割を果たしているのです。

つぎに、各細胞がそれぞれどのような作用を発揮するかについて述べます。

好酸球による殺虫作用

寄生虫疾患において、血液中や感染局所組織に好酸球が著明に増数・浸潤してくることは、以前から良く知られていて、これら好酸球が何らかの重要な役割を果たしていることは早くから予想されてきました。近年、好酸球の研究が目覚しく発展し、寄生虫障害機序の一端が明らかになってきました。⁹⁾

まず好酸球は、種々の因子の作用を受けて、能率よく感染虫体周辺に集合してきます。このような好酸球遊走因子としては、マスト細胞や好塩基球由来の因子、補体や血清由来の因子、リンパ球由来の因子、寄生虫由来の因子などが知られています。⁷⁾

好酸球の細胞膜上には、IgGに対するFc receptorや、IgEに対するFc receptorあるいは補体の C_3b receptorが存在しています。好酸球は、これらreceptorにより虫体体表に結合しているIgG、IgEあるいは C_3b と結合しますが、この結合力を利用して虫体への付着を果たすのです。好酸球の付着力は、後述する好中球の付着力よりも強く、一度結合するとなかなか離れません。¹⁾付着後、好酸球から盛んに脱顆粒現象が生じ、ライソゾーム顆粒を虫体体表に放出します。これら顆粒中に含まれる寄生虫障害因子の中で最も重要な役割を果たしているのが、Major basic protein (MBP) と呼ばれる塩基性蛋白で、直接的な殺虫効果を有しています。²⁾このMBPは、好酸球の付着力を増強する役割も果たしています。

このほか、カチオン蛋白と呼ばれる殺菌素を放出します。これは以前はphagocytinとかleukinと呼ばれていたものです。これらが作用すると、寄生虫のクチクラ表面に変化が生じ、多くの小空胞が形成され、クチクラのしわ状崩壊、あるいは筋層からの遊離が生じ、殺虫へと導かれます。³⁾また同時に放出される種々の加水分解酵素の一つであるフォスホリパーゼDは、虫体内のフォスホリピドを分解し、殺虫へと導くことが知られています。

さらに、好酸球のもつ酸素依存性の殺菌能もまた、虫体に対して細胞毒として働き、殺虫へと導く因子の一つとして考えられています。これら酸素代謝物は 1O_2 、 H_2O_2 、 O_2^- などで、細胞が異物を貪食したり、異物へ付着すると細胞における酸素の消費が亢進し、ミエロペルオキシターゼ関与系や H_2O_2 -ミエロペルオキシターゼ・ハロゲン化合物系を介して有害な活性酸素が発生します。³⁾この有害な活性酸素の副作用をうまく殺菌能として、生体防御能の一つとして利用しているのです。なお、

生体内ではカタラーゼ、グルタチオンペルオキシターゼ、スーパーオキシド、ジスムターゼなどの酵素系がこの毒性を抑える働きをしています。

しかし、好酸球の殺菌作用は、殺菌素の一つであるリゾチームを欠き、同時に H_2O_2 ペルオキシターゼ・ハロゲン化合物系による殺菌能が低いため、好中球の殺菌能に比べて弱いことが知られています。従って、好酸球における酸素代謝物は殺虫作用に重要な役割を果たしているとの報告とともに、逆に殺虫効果はみられなかったとする報告もあり、判断が定まっていないのが現状のようです⁹⁾。

好中球による殺虫作用

好中球もマクロファージ、好酸球などと同様に貪食能、遊走能、殺菌能をもちます。細胞膜にIgGやIgEに対するFc receptorや C_3b receptorをもっていて、虫体表面に結合している特異抗体あるいは虫体表面に形成された免疫複合体、さらには活性化された補体との結合を介して、虫体表面への付着を果し、貪食作用や細胞障害作用を発揮するのです。

虫体表面に付着した活性好中球からは、種々の加水分解酵素を含むライソゾーム顆粒が盛んに放出されます。これら酵素は、組織成分を分解したり、血管の透過性を亢進させ、寄生虫の感染部位における組織の炎症をさらに助長させます。さらに、カチオン蛋白を分泌し、好酸球のカチオン蛋白と同様に虫体クチクラを崩壊させます。また殺菌性酵素であるリゾチームを分泌し、好酸球と同様に酸素代謝物を盛んに放出します。このような諸因子の働きで、虫体を殺滅へと導くのです。なおカチオン蛋白の殺虫効果は、好酸球のMBPより強いといわれています⁴⁾。しかも、好中球の場合、細胞膜表面のFc receptorの結合力は、好酸球のそれより強いので殺虫効果も高いと考えられるのですが、実際には虫体への付着力が弱く、しかも、一過性ですぐ離れやすいため¹⁾、結局殺虫効果は好酸球ほど強くありません。

マクロファージによる殺虫作用

マクロファージと単球は、同系の細胞で、単球は、マクロファージの前駆細胞なのです。つまり、異物の侵入により、マクロファージから単球増加因子が産生され、骨髄における単球の生産が促進され、血中に単球が供給されてきます。生体内に炎症が惹起されると、炎症局所にマクロファージが動員されてきますが、このマクロファージの大部分は、血中の単球に由来しているのです。マクロファージの活性化は特異的刺激によります。つまり、特異抗体、免疫複合体、Tリンパ球から放出される特異的活性化因子（リンホカイン）などにより活性化されます。貪食作用は、基本的には非特異的作用ですが、実際にはマクロファージは、細胞膜上のreceptorの働きにより特異的付着を可能にします。すなわちマクロファージの表面には、15以上ものreceptorが存在することが知られていて、そのうちIgG Fc receptorと C_3b receptorが付着のために中心的役割を果たします。

寄生虫に付着したマクロファージは、盛んにリゾチームやライソゾーム酵素を放出するとともに、好酸球や好中球と同様に種々の酸素代謝物を放出します。マクロファージが放出する生物活性物質

(モノカイン)には、リンパ球活性化因子が含まれ、Tリンパ球を活性化させてリンホカインの放出を増強させて、さらに、多くのマクロファージをはじめとする炎症に関与する細胞の集積を計り、炎症を増大させ、特異的、非特異的攻撃を助長させます。

好塩基球とマスト細胞の役割

好塩基球とマスト細胞は、直接殺虫作用を発揮するのではなく、今まで述べてきた細胞たちが、細胞障害作用を発揮しやすいように、炎症反応を誘発し、拡大させ、炎症反応の「場」づくりの役割を担っているわけです。

好塩基球は、造血組織内で分化を完了し、血液中へ送り出されて、血液中や組織内に分布します。一方、マスト細胞は、未分化の状態、造血組織を離れ、血液にのって結合組織に入り、結合組織マスト細胞に分化し、粘膜組織に入ったものは粘膜内マスト細胞に分化します。⁵⁾このように両者は、別個の細胞ではありますが、免疫学的には同じような機能を発揮します。

両細胞ともにIgE Fc receptorとIgGのサブクラスに対するFc receptorをもち、膜表面にそれら免疫グロブリンを固着させています。そこに、特異抗原(2価抗原)が出現すると、細胞上の免疫グロブリンは、そのFab部にて、この抗原を両側から挟むようにして結合し、架橋状態が形成されます。こうなるとはじめて、細胞から種々の生物活性物質を含む顆粒を盛んに放出するようになります。それらはヒスタミン、セロトニン、血小板活性化因子、好酸球走化性因子、Slow reactive substances of anaphylaxis (SRS-A)、ヘパリン、プロテアーゼなどで、これら因子の働きで血管の透過性が亢進し、血管内から血管外への物質の移動や細胞の浸潤を容易にするとともに好酸球や血小板の集積を促進させ、炎症反応をす早く拡大して、各種細胞が寄生虫を攻撃しやすいようにします。また、プロテアーゼ(蛋白分解酵素)の作用も、虫体を崩壊へと導く、一助となっています。

その他の細胞による殺虫作用

Tリンパ球のサブクラスのキラー(K)細胞は、膜表面にIgE Fc receptorをもち、細胞障害能をもちます。活性化されたK細胞は、リンホカインによる細胞障害作用の働きにより、標的細胞(虫体)を特異的に破壊します。これも抗体依存性細胞障害作用(ADCC)として分類されていますが、上述してきた好酸球、好中球、マクロファージなどのように貪食や付着に起因してみられる細胞障害作用とは効果機序を異にするものです。

なおTリンパ球は、生体における免疫現象を統括する役割を担っており、上述してきました特異的、非特異的免疫反応(炎症反応)を指揮し、調節しているのです。

リンパ球の一種のナチュラルキラー(NK)細胞は、膜表面にIgG Fc receptorをもっていますが、実際には抗体の関与を必要としない細胞障害細胞です。⁶⁾従って、明らかな免疫学的感作刺激を必要としないで、細胞障害作用を発揮します。実験的に膜表面のIgG Fc receptorを剥離させるとK細胞は失活するのに対して、NK細胞に失活はみられません。

血小板もまた、寄生虫を殺滅に導く炎症反応の拡大に大きな役割を果しています。血小板の最も重要な機能は、いうまでもなく止血作用であります。このほかにも、セロトニンの能動的運搬作用、陽イオン蛋白やプロスタグランジンE₂の放出作用をもち、これらは、血管透過性亢進因子として炎症の拡大に働きます。また、陽イオン蛋白には白血球走化性作用も認められていて、好酸球や好中球の集積に働きます。

以上のように、寄生虫は免疫反応に関与する細胞群から集中的な攻撃を受けて、クチクラ層に致命的なダメージを生じ、次いで内部組織へとダメージが拡大して、殺滅・排除へと追い込まれていくのです。

おわりに

ここでは、侵入してきた寄生虫に対し、宿主はどのような機序で感染防御作用を発揮するのかということについて、免疫担当細胞に焦点を絞って述べてみました。寄生虫殺滅の機序は、寄生虫種ごとに主役を勤める細胞が多少異なるのですが、いずれにしても、ここに述べてきた細胞群の総合的な攻撃力のために寄生虫は常に存亡の危機に立たされているのです。従って、「はじめに」の項に書きましたように、寄生虫は、常に宿主の攻撃から身を守る工夫をしており、その方法を確立できた種のみが、現在も生きのびていられるというわけです。ですから、いかにして宿主の攻撃力を寄生虫の防御力を圧倒するほどまでに増強してやるかということと、いかにして寄生虫の防衛網に穴を開けて、宿主の攻撃力が有効に作用するように仕向けてやるかが、今後の寄生虫学の最大の課題なのです。このような課題を最終目標として、現在旺盛な進展をみせているのが寄生虫免疫学と寄生虫生化学の領域で、特に後者は、10年前は言わば端役でありましたが、現在は主役として前者とともに、寄生虫学研究の二大黒柱となっているほど、最も重要な学問領域であります。これら領域の研究成果の上に立って、寄生虫が哺乳類から撲滅される日が来るのもそう遠くないことでしょう。

文 献

- 1) Butterworth, A.E., et al.: J. Exp. Med., 150 1456—1471 (1979).
- 2) Butterworth, A.E., et al.: J. Immunol., 122 221—229 (1979).
- 3) 飯島 宗一ほか: 臨床免疫, 11, 555—565 (1979).
- 4) Kay, A.B., : J. Allergy Clin. Immunol., 64, 90—104 (1979).
- 5) 北村 幸彦ほか: 感染/炎症/免疫, 14, 103—110 (1984).
- 6) 小出 幸夫ほか: 臨床免疫, 13, 163—171 (1981).
- 7) 富岡 玖夫: 感染/炎症/免疫, 8, 15—16 (1978).
- 8) 吉村堅太郎: 日獣会誌, 33, 517—524 (1980).
- 9) 吉村堅太郎: 感染と免疫, 3, 487—497 (1982).