□講　座□

生体防御のしくみ
—場と全身のかかわり—

野本亀久雄*

はじめに

アメーバのような単細胞動物から，2 胚葉性，3 胚葉性の無脊椎動物，下等脊椎動物の段階を経て，ヒトを含む哺乳類にまで進化する過程において，さまざまな種類の因子や機序が獲得されてきた。この積み重ねがヒトでみられる生体防御機構を形づくっている。最も進化したところに位置づけされるヒトでは，疾患に関与する多くの局面においてバーネット博士の提唱したクローン選択説で理解される典型的な免疫が表面化し，ややもすると最も進化したタイプの免疫のみで生体を守るしくみを理解しようとしがちである。医師が生体防御の関与する疾患に接するときは，数多くの初期防御のバリアーが突破された後であり，免疫のみへと視点が向きがちである。これに対し，数多くの防御の因子や機序の積み重ねとして生体を守るしくみを把握しようとするのが「生体防御」である。

「免疫」にしぼり込む場合と異なり，生体側の防御因子の数は多くなり，対象も非自己抗原の有無をとわないのでその数は増加する。その両者の掛算としてあらわれる生体防御の表現様式は無数に近いものとなるのは当然である。多様化をさければ自然の姿がみえず，多様化をそのまま受けいれれば混乱へと進むのみである。当然，複雑な生体防御の表現を単純化して捉えるための方式が必要となる。

本文では，「生体防御へのいざない」として新しい単純化した断面の切り出し方すなわち生体防御機構の構築のための理論を簡単に紹介したい。生体防御に関与する細胞や活性物質が調節機序からはずれて，生体のどこででも機能を発揮すると生体は崩壊へと進むことになる。そこで，とくに「場と全身」のかかわりに視点をおきながら，生体防御を考えてみたい。

1. 生体防御機構の成り立ち

1)　処理の対象

リンパ球の膜表面の抗原特異的レセプターが，アンテナが特定の波長の電波のみをとらえるように，厳密に非自己抗原を識別することを基盤とする免疫のみに視点を向けると，非自己抗原を持たないものは処理の対象とはならない。多数の元素から構成される立体的構造がリンパ球の識別の対象となる基本的条件である。多くの鉱物粒子は認識の対象からはずされる。また，老廃自己細胞や役割を果した生理活性物質も，非自己抗原を持たないので処理の対象とならない。しかし，生体防御では，非自己抗原の有無にかかわらず，異物あるいは異物質的存在となった自己成分は処理の対象となる。

2)　担当する場

i ）体表層

皮膚，多くの器官を覆う粘膜は，外界と本来の生体内すなわち組織内を区切るバリアーとなる。機械的バリアーの他に，活性物質群も備えられ，主として免疫以外の機序が担当する。しかし，分泌型 IgA のように，蛋白分解酵素に抵抗する形へと転換して，粘液中に分泌され，粘膜面の防御に関与するものも存在する。

ii ）組織内

体表層のバリアーを突破して組織内へと侵入してきた異物，生体内で発生した異物的成分に対して，多くの防御因子がさまざまな機序で処理に参加する。

3)　定着型とパトロール型

i ）定着型の防御因子

* 九州大学生体防御医学研究所免疫学部門

皮膚や粘膜の防御システムは，体表層の定着型の防御系ということができる，異物がこれらのバリアーを突破して組織内へ侵入すると，リンパ球とともに所属リンパ節へと流入し，マクロファージに取り込まれる。リンパ節は，体表層のバリアー系につづくリンパ流入のエリアを守る定着型の防御系といえよう。異物が血流にのって全身へとひろがると，脾がフィルターの役割を演ずる。肝にはマクロファージ由来のクッパー細胞が多数備わり，異物処理の巨大な場を形作っている。組織内の各臓器に備わっている定着型の防御因子の中心は，成熟型マクロファージである。組織定着型マクロファージは全身へひろがろうとする血中の異物を取り込み，限局型の存在様式に変える役割を持っている。

ii）パトロール型の防御因子

組織内へと侵入した異物がいずれかの防御因子によって限局化されると，血流にのってパトロールしている体液性および細胞性防御因子が血管外へと出て，異物の場へと集合する。血流中のパトロール型細胞性因子の代表的なものは，マクロファージの未熟型である単球や好中球，好酸球などの顆粒球である。パトロール型の好中球を異物侵入の場に集合させる走化性因子の代表的なものはａ）補体由来のC5a，ｂ）単球由来のIL-8，である。

4） 構成因子の形

ｉ）細胞性防御因子

組織内へと侵入した異物に限定して考えると，主な防御因子は細胞群と体液性因子群となる。細胞性防御因子としては，ａ）食細胞系または顆粒球系（マクロファージ，好中球，好酸球），ｂ）リンパ球様細胞（NK細胞および近縁細胞群），ｃ）リンパ球（Tリンパ球，Bリンパ球），があげられる。

ii）体液性防御因子

体液性免疫の担い手は抗体分子であるが，それ以外の機能を持つ体液性防御因子は極めて多い。ａ）微生物に対して直接的傷害作用を発揮するもの，ｂ）微生物間あるいは食細胞と微生物との間を結合させるもの（レクチン），などが代表的なものである。

5） 異物識別の機序

ｉ）免疫系の識別能力

リンパ球の膜表面には特定の抗原とのみ結合するレセプターが備わり，そのレセプターの末端側すなわち可変部が厳密に相手を識別し，結合する構造をもつ抗原のみが認識の対象となる。Bリンパ球の表面には抗体分子とほぼ同じ構造の表面免疫グロブリン（SIg）がレセプターとして備わり，Tリンパ球には$\alpha\beta$鎖あるいは$\gamma\sigma$鎖からなるT細胞レセプター（TCR）が備わっている。Bリンパ球の産物である抗体分子の可変部は特定の抗原と結合したそのBリンパ球のレセプターの可変部と同じである。免疫系の特徴である抗原特異性は，リンパ球による異物上の非自己抗原の識別から，その産物としての抗体分子の機能発現まで，1つの構造の抗原を軸として流れることにある。

ii）免疫以外の防御系の識別能力

マクロファージが異物粒子をおおまかにまとめて識別するのみならず，老廃自己赤血球や損傷をうけた体細胞，集合しすぎた好中球を取り込み，消化する。しかし，とり込むか否かを決める機序ははっきりしていない。免疫系の厳密な異物識別とは異なり，おおまかに対象とするか否かが決められている。

6） 異物処理の方式

ｉ）完全破壊

補体が異物粒子の膜表面で活性化されると，C5-9が複合体が構築され，膜の内外に通じるトンネル様の構造物が作られる。粒子内の成分がこのトンネルを通ってもれるため，破壊されてしまう。対象が微生物の場合，この機序に耐えるために更に外側に膜を備えあるいはタフな成分で膜を作るようになるので，有効な対象は限られてくる。細胞傷害性Tリンパ球による異物細胞の破壊もこれに近いものである。

ii）食細胞内とり込みと消化

食細胞の膜で包み込んだ形で細胞質内へととり込み（ファゴゾーム），細胞内のいわば細胞外的微小環境内において活発に異物処理を行わせ，細胞質内に障害を与えることなく，消化する。好中球やマクロファージの異物処理の中心的な機序で

あり，生体防御が異物あるいは異物的自己成分の処理へと向けられたときの主なエフェクター機序といえる。

iii）包囲化（encapsulation）

体液性あるいは細胞性防御因子による完全処理に抵抗するタフな異物に対しては，マクロファージの層を形成しあるいは細胞の分泌物の膜を作り，無害な形に変えて封じ込めようとする。結核菌や癩菌に対する慢性肉芽腫形成も，この機序が免疫に結びついたものと考えてよい。

iv）自己成分を犠牲にしての孤立化

異物が極めて毒性の高い細菌のような場合，異物の存在する場の血流を遮断し，壊死におちいらせ，出血によって放出するかあるいは孤立化させるという激しい機序も要求される。tumor necrosis factor（TNF）の局所的な機能発現には，その色彩が強い。

2．生体防御の動的把握

1）異物侵入後の連続的バリアー

i）初期防御

体表層のバリアーを突破して異物が組織内へと侵入すると，a）体液中に普遍的に存在している活性物質群（リゾチームなど），b）補体，c）好中球，d）マクロファージの順で初期防御の軸が働く。細菌，真菌，原虫などではこの流れが中心となるが，ウイルス感染においては，a）ウイルス増殖阻害効果を引き出すインターフェロンαやβ，b）ウイルス増殖の場でもある感染細胞に傷害を与えるNK細胞が初期防御に加わることになる。

ii）中間期の防御

マクロファージまでの初期防御が十分な機能を発揮するのは，侵入して来た微生物が周囲に生存に適した場を作るまでであり，2〜3日以内である。一方，非自己抗原の刺激を受けて活発にクローン増殖し，大量に生産されて初めて効果を発揮する典型的な免疫が働くのは7〜10日以後である。3〜6日の中間期をカバーするものとして，体液性免疫の側にはIgM抗体が知られているが，細胞性免疫の側には，筆者の提唱してきたprimitive T cell（PT）responseがあげられる。

iii）後期防御

クローン増殖後大量に生産された抗体分子や感作リンパ球が引き金となった非自己抗原を認識して集中攻撃をかけることになる。

2）骨髄から末梢までの段階的把握

i）骨髄

初期防御の細胞性因子である好中球，マクロファージ，NK細胞，好酸球などは，骨髄中で幹細胞から作られ，ほぼ機能的に成熟した状態で末梢に放出される。しかし，Tリンパ球，Bリンパ球については，幹細胞からはリンパ球前駆細胞（膜表面に抗原を識別するレセプターを発現していない）が生産され，次の成熟のステップを経て，リンパ球となる。

ii）成熟中枢

Tリンパ球の成熟中枢が胸腺であり，骨髄で生産されたTリンパ球前駆細胞は血流にのって胸腺へ到達し，胸腺固有の上皮性細胞や骨髄由来のマクロファージ系細胞の影響をうけて，膜表面にレセプターを表現したTリンパ球となる。この段階で，異物を識別するための抗原特異的T細胞レプター（TCR）を獲得する一方，自己抗原を識別して攻撃をかけるTリンパ球は除去される（negative selection：clonal deletion）。

Bリンパ球については，トリでは総排池孔に開口するファブリキウス嚢が成熟中枢として働くが，哺乳類では骨髄内で抗原特異的レセプター（Bリンパ球ではsIg）を獲得する。

iii）脾やリンパ組織

機能を獲得したTリンパ球やBリンパ球は脾やリンパ節へと供給され，非自己抗原を持つ異物の侵入を待ち構える。連続的バリアーのマクロファージによる完全処理を免れた抗原が，その抗原を結合しうるレセプターを持つリンパ球に結合し，分裂をうながす（clonal expansion）。クローンが増殖した後，更に分化し，抗体分子や感作リンパ球が産生される。

iv）末梢

脾やリンパ節で生産された抗体分子や感作リンパ球は血流にのって全身をパトロールし，その生産の引金となった抗原を持つ異物に結合し，さまざまな様式の反応を引き起こす。

3) 緊急（emergency）への対応と持続的（constitutive）役割

i）Constitutive

細胞性防御因子群は骨髄で生産され，それぞれ分担する組織へと供給されて定着型の防御因子として働く。組織定着型マクロファージやNK細胞にはこの色彩が強い。骨髄から血流へ放出されると1～2日の寿命しかない好中球は常に一定量持続的に生産される。連続的バリアーの各ステップを担当する体液性あるいは細胞性防御因子についても，段階的把握の各段階を動かすナイトカインについても，生体防御機構の一定レベルでの維持のため，持続的に全身的に機能を発揮するように作られている。

ii）emergency

特定の局所へと異物が侵入し，定着しようとすると，多くの防御因子が血管外へ出てその場に集合し，集中的に機能を発揮する。この現場でのemergencyが短時間内に完了しない場合には，生産中枢へと増産のための情報が伝達される。

4) 臓器固有の防御システム

i）皮膚

血液を含めて体液は生体という狭い場所に封じ込められた海ともいえよう。外界との機械的バリアーとして，狭い内空間への異物侵入を阻止する重要な役割を持っている。角化して剝脱し続ける表皮細胞は，付着している異物を捨て去る効率のよい防御因子である。一方，固い細胞層の中へ異物が侵入してしまった後には，血管透過性の亢進を基盤とする過敏反応があらわれ，防御因子が集合しやすくする機序も備わっている。

ii）呼吸器系

複雑な分岐を持つ気道は，吸気とともに入ってきた異物粒子が肺胞に到達しないようにする巧好な機械的バリアーである。途中でとらえられた異物粒子は，上皮細胞のせん毛運動によって喀出される。肺胞にまで到達した異物は本来の組織内とはいえない場すなわち肺胞空間内に粘液に覆われて存在する肺胞マクロファージにとらえられ，やがて喀出される。粘液中には，各種の活性物質や分泌型IgAが含まれる防御に関与している。

iii）消化管系

腸管腔内での最大の防御因子は，常在微生物叢（正常フローラ）といえる。新しく侵入して来た病原微生物の爆発的増殖をさまざまな機序によってコントロールしている。次のバリアーは粘液中の活性物質群と分泌型IgAである。腸管をめぐるリンパ系（gut-associated lymphoid system：GAL）には，a）絶えず侵入しようとする微生物に対する防御を高いレベルに維持すること（分泌型IgA抗体産生），b）食物として吸収される異種蛋白に対して免疫が成立しないようコントロールすること（食物アレルギーの予防），という相反する役割がともに必須のものとして要求されている。

iv）尿路系

勢いよく放出される尿とともに，異物や異物的自己成分は捨て去られる。この機械的な防御に依存することが多く，粘膜系の防御システムはあまり強力ではない。

v）生体防御の機能低下を伴う局所の出現

気道，尿道などの機械的障害，異物の残留する周囲，老廃自己成分の貯留など，さまざまな原因によって生体防御の機能が発揮され難い場があらわれる。生体防御系の全身的崩壊を伴わない局所感染には，このような局所の存在が前提となることが多い。

5) CD（cluster of differentiation）抗原による追跡

生体防御系の細胞群には，それぞれの集団，亜集団のマーカーとして利用される分化抗原が備わっている。うまく組合せを選べば，生体内での出来事を末梢血の分析によって推定することができる[1]。CD1（主な分布：胸腺皮質細胞），CD2（全Tリンパ球系），CD3（成熟Tリンパ球），CD4（helper/inducerのT亜集団，HIVレセプター），CD8（cytotoxic/suppressorのT亜集団），その他多くのものが活用できる。

3．生体防御を切り出す断面—把握のための理論体系

1) 連続的バリアーの再構築

i）Primitive T cell（PT）responseの提唱

典型的な初期防御とクローン増殖後に働く典型

的な免疫との時間内ギャップを埋めるタイプの細胞性免疫として，PTレスポンスを提唱してきた。これには，ツベルクリン型へと進化する流れのリンホカリン産生型のprimitiveなものと，細胞傷害性Tリンパ球（CTL）へと進化する流れのprimitiveなものが含まれるが，解析がより進んでいるリンホカイン産生型の代表的な特徴をあげる。a）抗原刺激後3～4日で免疫成立状態となる，b）抗原刺激後のクローン増殖への要求性が低い（免疫寛容に抵抗性を示す，X線抵抗性を示す。IL-2への応答性が低いなど），c）個体発生において胸腺を必要とするが，胸腺依存性の程度は低い，d）抗原認識において幅広い交叉を示す。e）現象の約半分は$\gamma\delta$型T細胞によって担われている，などである。quick responseで初期防御の次の時間帯をカバーしている。

ii）マクロファージ系を軸とする再構築

初期防御の最後のステップはマクロファージが担当する。マクロファージ系は骨髄から血中に放出された状態では（血中の単球），それ程強い異物処理活性を示さず，各臓器に定着しあるいは異物侵入の場に集合して分化・成熟し，異物処理活性をたかめる。人為的に異物処理活性を高め（多くのBRMやCSF），あるいは低下させることができる。マクロファージの異物処理活性がたかまり，完全処理まで進む異物量が多くなる状態では，大量の異物が侵入しなければ免疫すなわち次のステップへと進まなくなる。マクロファージの日常的役割は，そのステップで異物処理を完了させることにある。

初期防御をのりこえた異物は，主としてマクロファージ系細胞で構成される抗原提示細胞を経て，リンパ球へ有効な刺激として伝達される。

初期防御においても，好中球に続いてマクロファージが局所へと集合するが，先行して集合し，役割を果した好中球を取り込み，消化するのもマクロファージの重要な役割である。抗体分子の出現後，過剰に集合する好中球に対しても，マクロファージが処理の役割を分担するものと推定される。

2)　防御因子の比重論的位置づけ

i）細菌，真菌，原虫

これらの微生物は独立生命体として，本来宿主側の細胞の代謝系を借りることなく自己増殖しうるものである。生体側からの攻撃は微生物自体の破壊や封じ込めに向けられ，エフェクター機序の中心は食細胞系による取り込みと消化である。細菌を取りあげると，a）体液中の初期防御因子によって処理されてしまうもの：多くのいわゆる非病原性細菌，b）補体のみの活性化によるC5b-9複合体（膜攻撃因子）によって処理されるもの：淋菌や髄膜免菌などナイセリア属の比較的弱い菌種，c）好中球と補体の働きで処理されるもの：大部分のグラム陰性桿菌（一般的な大腸菌や緑膿菌の少量，局所感染），d）マクロファージの異物処理活性によって，増殖がある程度抑えられるもの：リステリアの感染初期，e）好中球の機能発現をIgG抗体と補体が助けることが要求されるもの：莢膜を完備した肺炎球菌，肺炎桿菌，インフルエンザ菌および粘液層を完備した緑膿菌による大量，全身感染，f）リンホカイン型感作リンパ球によるマクロファージ機能の活性化が要求とされるもの：結核菌，癩菌，サルモネラ，のように分類される。

ii）ウイルス

ウイルスの場合，自己増殖のために宿主側の細胞の代謝系を借りることが必要である。従って，ウイルス感染細胞はウイルス増殖の場となるので，生体防御の攻撃対象となる。攻撃の方式としては，a）ウイルス粒子を破壊しあるいは感染能力を失わせる（マクロファージによる消化，抗体による中和など），b）ウイルス感染細胞に傷害を与える（NK細胞，CTLなど），c）未感染細胞にウイルス増殖阻害能力を与える（インターフェロン－α，－βなど），があげられる。このことから，ウイルス感染における比重論的位置づけが更に複雑となるのは容易に理解されよう。また，侵入門戸，伝播ルートによっても，防御因子の役割は大きく変化する。

3)　場選択的な（site-selectiveまたはsite-specific）機能発現

i）場選択性の基本的ルール

異物侵入後の連続的バリアーの構成因子である補体は，正常状態では9つの蛋白がバラバラの状

態で血中，体液中に存在し，機能を発揮しない。時として，体液中で補体活性化の引き金が自然に引かれるが，多くの制御因子により直ちに封じ込められ，連鎖反応としての補体活性化へとは進まない。しかし，補体活性化成分を表面に持つ異物粒子上や抗原抗体複合体上で活性化の引き金が引かれると，9つの成分は次々と酵素に転換し，連鎖反応がまわり始める。特定の要求される場でのみの機能発現の代表例である。活性化されたマクロファージが産生分泌するTNFは，血管壊死，出血を伴う局所性シュワルツマン反応の担い手であり，無用の場での機能発現が封じられている例の1つである。

段階的把握の立場から考えると，骨髄，胸腺などのように素材としての細胞を産生する場で働くサイトカインには封じ込めの機序は備わっていない。従って，全身投与によってそれほどの過敏反応的変化を引き起こすことなく，効果が引き出される。

iii）IL-2の抗腫瘍治療モデル

IL-2は異物から抗原刺激を受けたそのクローンのTリンパ球を選択的に増殖させ，更に分化させ，感作リンパ球を大量に産生させる働きを持っている。非自己抗原を膜表面に提示している抗原提示細胞表面にヘルパーT細胞が結合し，活性化されて，IL-2を分泌する。a）同じ抗原提示細胞の膜表面に結合している感作リンパ球となるTリンパ球へ高濃度で受け渡す，b）抗原刺激を受けてIL-2レセプターを表現しているTリンパ球のみが受け止める，c）拡散してゆくIL-2は速やかに代謝される，という機序で細胞レベルでの場選択的機能発現が保たれている。

Meth-A，Meth-Iというそれぞれ異なる腫瘍特異抗原を持つBALB／C系マウス由来の線維肉腫の例をあげてみよう[2]。Meth-Aをマウス側腹部皮下に移植すると腫瘍は増殖を続け，25～30日でマウスは死亡する。この担癌マウスにはわずかながら抗腫瘍性感作リンパ球が産生されるが，腫瘍増殖を抑える力はない。腫瘍移植6日目にプロテオースペプトンを腹腔内へと注射し，炎症を起こさせた後7，8日目にIL-2を腹腔内へ注射する。数日後から腫瘍は消退し始め，やがて完全に消失する。この系では，IL-2のみの腹腔内投与やIL-2の静脈内投与では効果は引き出されない。炎症部位としての腹腔内へ腫瘍特異抗原の刺激を受けていく分活性化され，IL-2レセプターを表現するようになったTリンパ球が選択的に集合し，直接その場に投与されたIL-2が直ちに効果を発揮し，抗腫瘍性感性リンパ球が増殖し，更に活性化する。この活性化した感作リンパ球が血流にのって皮下の腫瘍へと到達し，腫瘍細胞を破壊したことが解析的実験によって示されている。Meth-Iでも同じ効果が引き出されるが，誘導された抗腫瘍活性はそれぞれの腫瘍に限定して有効である。

4．サイトカインによる生体防御の構築とその乱れ

1）　サイトカインによる再構築の必要性

異物侵入後の連続的バリアーを横軸とし，骨髄から末梢への段階を縦軸として座標を組むと，複雑な生体防御も統合した形で把握することができる。この捉え方を臨床の場で活用する方法の1つが，サイトカインの応用である。現時点において，生体防御のしくみを比較的容易に修飾する手段が，サイトカインの応用であるともいえよう。

2）　代表的サイトカイン

IL1（産生細胞：主にマクロファージ系，視床下部においてPGE$_2$の産生を誘導し，中枢性発熱を起こさせる）[3)4)]，IL-2（ヘルパーT細胞が産生，成熟型および未熟型T細胞の増殖因子）[5)]，IL-3（Tリンパ球が産生し，骨髄における幹細胞増殖因子，肥満細胞や巨核球の増殖分化因子として働く）[6)]，IL-4（Tリンパ球が産生し，IgE，IgG抗体産生B細胞に作用する）[7)]，IL-5（Tリンパ球が産生し，B細胞の抗体産生を促す）[8)]，IL-6（Tリンパ球その他多くの細胞が産生し，B細胞，T細胞，造血幹細胞，巨核球に作用する。また，肝細胞に急性期蛋白を産生させ，神経細胞の分化を誘導する）[9)]，IL-7（骨髄ストローマ細胞が産生し，B前駆細胞の増殖を促すのみならず，成熟Tリンパ球にも増殖因子として働く）[10)]，IL-8（主として単球が産生し，好中球走化性因子として働く）[11)]，TNF（活性化されたマクロファージ

が産生し，主に血管内皮細胞に作用し，シュワルツマン反応を引き起こす)[12]，GM-CSF，G-CSF，M-CSF（主としてマクロファージ系が産生し，骨髄中の好中球やマクロファージの前駆細胞に働く)[13]，IFN-α，IFN-β（線維芽細胞や白血球が産生し，未感染細胞に働き，ウイルス増殖阻害活性を与える)，IFN-γ（Tリンパ球が産生し，マクロファージを活性化させる)，などが代表的なものである。

3) サイトカインによる相乗的増強作用

a）IL-1が血管内皮細胞に働いてIL-8の遺伝子発現を促す[14]，b）IL-1とIL-6はIgM産生でcofactorとして働く[15]，c）IL-2とTNFが抗腫瘍活性の増強に相乗的に働く[16]，d）IL-7はIL-2，IL-6，TNFと相乗的に胸腺細胞の増殖を促す[17]，e）TNFが活性のあるIL-6を血中に誘導する[18]，f）菌血症における血中のIL-1βやIL-6の出現をTNFが促す[19]，g）エンドトキシンによる致死効果にTNF，IL-1，IFN-γが協同作用を示す[20]，など数多くの事実が報告されている。1つのサイトカインの引き金が引かれると，さまざまな形のネットワークが動きはじめると考えてよい。

4) IL-4による細胞性免疫系列の抑制

a）IL-4はT細胞のIL-2レセプター発現やIL-2依存性の増殖を抑制する[21]，b）抗IL-4単クロン抗体をマウスに注射すると，抗体産生への流れが阻害され，防御に働く細胞性免疫が増強される[22]，c）IFN-γで誘導されたヒトマクロファージの抗ライシュマニア活性を担うH_2O_2産生をIL-4が抑制する[23]，などの作用も報告され，サイトカインネットワークの動きの複雑さを示唆している。

5) サイトカインによる座標の構築

a）骨髄で働くもの：IL-3，CSF群やエリスロポエチン，b）胸腺で働くもの：胸腺因子群，c）脾やリンパ節における免疫成立段階で働くもの：IL-2，IL-4，IL-5，IL-6，IL-7，d）異物排除の現場で働くもの：IFN，TNF，IL-8，というように再構築が可能である。

おわりに

生体防御が働くべき場所を「場と全身」について正しく選んでいるときには，巧妙にコントロールされたしくみとして生体への負の表現は少ない。しかし，調節が乱れるとそれぞれ活性が強い構成因子の機能発現は負の表現様式をとることとなる。多臓器不全の発生にTNFとIL-1が中心となるのも，場選択的な機能発現の調節機序が失われたためと解釈される。生体防御へのいとぐちのみに触れたが，それぞれの分野での表現や応用については他書を参照されたい[24]。

引用文献

1) 高見剛，今信一郎，上出利光，菊地浩吉：ヒト白血球分化抗原のCD分類－ウィーン会議の報告－．Medical Immunol 17：517-522，1989

2) Tanida S, Uchida H, Taniguchi K et al：Marked reduction of subcutaneous tumor growth by intraperitoneal administration of recombinant human interleukin-2 with a cell accumulator, proteose-peptone, in mice. Cancer Res 49：284-288, 1989

3) 宮坂信之：炎症におけるサイトカインネットワーク．感染炎症免疫 20：103-110，1990

4) Dinarello CA：Interleukin-1 and its biologically related cytokines. Adv Immunol 44：153-205,1989

5) 野々山恵章：T細胞分化におけるストローマ細胞とサイトカインの役割．臨床免疫 21：1022-1029，1989

6) 池淵研二：サイトカイン研究の進展(3) IL-3 in vitro in vivoの造血活性．Medical Immunol 19：493-500，1990

7) 平野隆雄：サイトカインによるIgE抑制機構．臨床免疫 22：713-719，1990

8) 原田登之，高津聖志：T細胞置換因子(TRF：IL-5) とそのレセプター．免疫薬理 5：172-176　1987

9) 田賀哲也，平野俊夫：IL-6レセプター．Medical Immunol 18：223-228，1989

10) Grabstein KH, Namen AE, Shanebeck K, et al.：Regulation of T cell probiferation by IL-7. J Immunol 144：3015-3020, 1990

11) 鈴木和男：インターロイキン8．臨床免疫

22：140-146， 1990

12) Nawroth PP, Bank I, Handley D, et al：Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin 1. J Exp Med 163：1363-1375, 1986

13) 三浦恭定：造血幹細胞と造血因子．細胞工学 9：473-475， 1990

14) Sica A, Matsushima K, Vau Damme J, et al：IL-1 transcriptionally activates the neutrophil chemotactic factor/IL-8 gene in endothelial cells. Immunology 69：548-553, 1990

15) Kunimoto DY, Nordan RP, Strober W：IL-6 is a potent cofactor of IL-1 in IgM synthesis and of IL-5 in IgA syuthesis. J Immunol 143：2230-2235, 1989

16) Minkelhake JL, Stamptl S, Zimmerman RJ：Synergistic effects of combination therapy with human recombinant interleukin-2 and tumor necrosis factor in murine tumor models. Cancer Res 47：3948-3953, 1987

17) Everson MP, Eldridge JH, Koopman WJ：Synergism of interleukin 7 with the thymocyte growth factors interleukin 2, interleukin 6, and tumor necrosis factor α in the induction of thymocyte proliferation. Cell Immunol 127：470-482, 1990

18) Mulé JJ, McIntosh JK, Jablons DM, et al：Antitumor activity of recombinant interleukin 6 in mice. J Exp Med 171：629-636, 1990

19) Fong Y, Tracey KJ, Moldawer LL, et al：Antibodies to cachetin/tumor necrosis factor reduce interleukin 1β and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia. J Exp Med 170：1627-1633, 1989

20) Heremans H, Van Damme J, Dillen C, et al：Interferon γ, a mediator of lethal lipopolysaccharide-induced Shwartzman-like shock reactions in mice. J Exp Med 171：1853-1869, 1990

21) Matinez, OM, Gibbons RS, Garovoy, MR, et al：IL-4 inhibits IL-2 receptor expression and IL-2-dependent proliferation on human T cells. J Immunol 144：2211-2215, 1990

22) Sadick MD, Heinzel FP, Holaday BJ, et al：Cure of murine leishmaniasis with anti-interleukin 4 monoclonal antibody. J Exp Med 171：115-127, 1990

23) Lehn M, Weiser WY, Engelhorn S, et al：IL-4 inhibits H_2O_2 production and antileishmanial capacity of human cultured monocytes mediated by IFN-γ. J Immunol 143：3020-3024, 1989

24) 野本亀久雄：生体防御のしくみ－その理論と応用－．ライフサイエンス， 1988