



看護学生のための 病理学教室

～病気のしくみを学びにゆく～

井上 泰 いのうえ とある 東京厚生年金病院病理診断科部長

第6回 炎症論⑤

1. 白血球の血管外遊出

白血球の血管外遊走のメカニズムについて先月の続きをお話ししましょう。白血球の内皮細胞への接着が完了すると、血管外への移動（血管外遊出という）行動に移ります。これは炎症によって産生されたケモカイン刺激によるもので、毛細血管内皮細胞間を移動します。この内皮細胞間には血小板内皮細胞接着分子（PECAM）が存在しており、白血球表面にも同様に発現しているPECAMと相互に作用しながら内皮細胞間を移動します。内皮細胞を通過すると、白血球はコラゲナーゼ（コラーゲン線維を溶解する酵素）を分泌し、毛細血管基底膜を溶解し突き抜けて血管外に出ます。そして、その後の移動は炎症によって組織から放出されたケモカインの濃度勾配に従います。つまり、濃度の高い炎症の現場に向かって進んでいきます（本誌8月号図2参照）。

2. 白血球の化学走性

血管外に移動した白血球が炎症の現場に駆けつけることを、化学走性といえます。すでに述べたように、この移動はケモカインのような化学物質の濃度勾配に従います。この化学走性を引き起こす物質は化学誘引物質とよばれ、表のように外因性と内因性に分類されます。ケモカインは誘引活性サイトカインともよばれサイトカインの仲間、インターロイキン8はケモカインファミリーの一員です。したがって、

インターロイキンもサイトカインのなかに分類されます。

これらの化学誘引物質は白血球の細胞膜受容体に結合し、その信号により細胞質内の収縮性たんぱく質であるアクチンとミオシン線維の分布を変化させ、白血球の形態を大きく変化させます。移動に都合のいい多数の足を出現させるのです。この足を糸状偽足とよびます。活性化されていなければ穏やかな好中球が、炎症が起こるや鬼気迫る姿に変身して炎症現場に馳せ参じるのです（図1）。

3. 炎症の現場に駆けつける白血球たち

— “炎症細胞浸潤” —

炎症の現場に駆けつけるのは好中球だけではなくありません。単球（マクロファージ）もリンパ球も、形質細胞も好酸球も、さらに肥満細胞や好塩球も集結しますが、急性炎症の際、とりわけ好中球は大群をなし先陣を切って駆けつけるため、火消役のスターに見えるのです。ここで、炎症の現場に参集する“炎症細胞浸潤”を整理しておきましょう。

表 化学誘引物質の分類

外因性	細菌産物（N-フォルミルメチオニン終末アミノ酸と脂質を含むペプチド）
内因性	a) サイトカイン（特にケモカイン、たとえば、インターロイキン8） b) 補体（特に、C5a） c) アラキドン酸代謝産物（主に、ロイコトリーン）

大ざっぱに言うと、急性炎症では好中球が、慢性炎症ではリンパ球が主役を演じます。正確には、白血球浸潤は炎症の時間経過と炎症の原因（感染症かアレルギーか、または自己免疫疾患かなど）によって異なります。時間経過でみると、炎症発症後6～24時間は好中球が、24～48時間は単球（マクロファージ）が主役となり、形質細胞やリンパ球も加わってきます。炎症の重要な原因である感染症も、その種類によって浸潤白血球の主役は異なります。細菌と真菌感染は好中球、ウイルス感染はリンパ球、寄生虫感染は好酸球といった具合です。また、アレルギーでは好酸球や肥満細胞（好塩球に似ているが組織の中に存在する）が、自己免疫疾患ではリンパ球が浸潤の主役です。

4. 侵入病原微生物はどのように発見されるか？ — “特定と捕捉” —

炎症の現場から放出されるケモカイン濃度勾配に導かれた白血球は、いったいどのように炎症の原因である病原微生物を認識し駆逐するのでしょうか。すでに述べましたが炎症の目的が炎症原因の除去と炎症の結果壊死した組織の清掃です。その第一歩である病原微生物の認識（特定と捕捉）からお話しましょう。

白血球には目も耳も鼻もないわけですから、まるで闇夜で侵入者を特定するように“手さぐり”で探すこと

になります。実際そのとおり、白血球は病原微生物に直接接触して確認しているのです。

白血球は細胞膜表面に、炎症反応のシグナルを送っている違法侵入者を認識する“手”をもっています。白血球はこの“手”を介して病原微生物の細胞膜表面の構造物に直接接触し、炎症シグナルを感知します。すると白血球は速やかに活性化され、次の行動に移ることになります。この“手”は特別なたんぱく質からなる突起物で、“受容体”（レセプター）といい、以下のように4種類の代表的なものがあります。

- ① トル様受容体
- ② Gたんぱく質共役型受容体
- ③ オプソニン（ぶんしょく 貪食）受容体
- ④ サイトカイン受容体

何とも耳慣れない専門用語ですね。ここでは、このなかの“トル様受容体”と“オプソニン（ぶんしょく 貪食）受容体”を取り上げて説明しましょう（図2）。

トル様受容体は、病原微生物には存在しているが宿主には存在しない“特定の物質”を認識します。この認識の標的である特定物質には、グラム陰性細菌表面のリポ多糖（LPS：内毒素としても知られている）、細菌一般に存在するリポたんぱく質、グラム陽性細菌表面のプロテオグリカン、細菌の鞭毛のたんぱく質であるフラジェリン、真菌や寄生虫の特殊なたんぱく質、ウイ

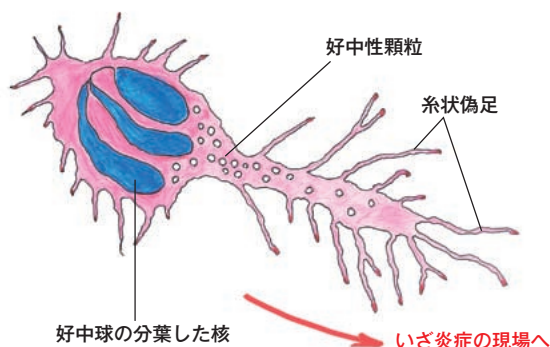
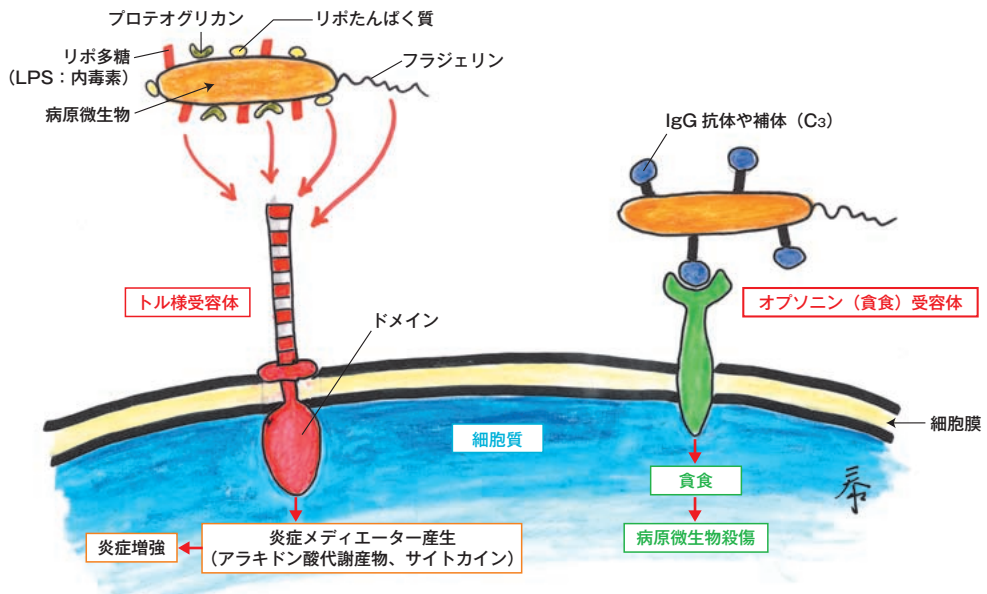


図1 血管外に遊走した好中球

細胞質は薄く細く突出し、その表面には多数の細い突起（糸状偽足）が出現します。核は重いので後ろの袋に閉じ込めて引きずっているようです。何ともすさまじい変身ですね。極悪人を追いかける“山姥”に見えませんか？



トル様受容体は細胞外に伸びる要素と、細胞内にまるで錨のよう^{いかり}に埋没している要素（ドメインといいます）からなり、図に示したような病原微生物の様々なたんぱく質に結合すると刺激されます。するとドメインからシグナルが細胞核に伝えられ、アラキドン酸やサイトカインの合成が促進し、炎症反応が増強するのです。一方、オプソニン（貪食）受容体は抗体や補体でオプソニン化された病原微生物を貪食し、白血球細胞質内で殺傷処理します。

図2 トル様受容体とオプソニン（貪食）受容体

ルス二本鎖RNAなど多くのものがありますが、特別な一つの分子を認識するのではなく“一群の分子集団が織りなすパターンを認識する”ので、トル様受容体は“パターン認識受容体”ともよばれます。今日、ヒトのトル様受容体は10種類が知られています。

さて、このトル様受容体が病原微生物を認識し捕捉すると、直ちに白血球は刺激され、細胞内シグナル伝達を活性化してインターフェロンやインターロイキンといったサイトカインが分泌され炎症は増強し、病原微生物への攻撃が開始されます。

病原微生物（抗原^{*1}）が補体（特に補体要素C₃）や抗体（特にIgG抗体^{*2}）に結合されると、貪食能をもつ白血球（とりわけマクロファージとミクロファージの異名をもつ好中球）にパクリと食べられてしまいます。このように病原微生物が貪食されやすくなる作用をオプソ

ニン化といいます。オプソニン化された病原微生物を認識する受容体がオプソニン（貪食）受容体で、白血球細胞膜表面に存在しています。したがって、補体や抗体が結合していない病原微生物だとこの受容体では認識されません。しかし、そのような場合でも、先述したトル様受容体による認識を逃れることはできません。このことは、トル様受容体は敵の種類が何であれ認識しようとする原始的で単純な認識手段（いわば白兵戦を挑む歩兵部隊^{いど ほへい}）であり、オプソニン受容体は具体的で特別な敵を間違いなく特定するより高等な認識手段（いわば高等な武器を持った特殊部隊）であるといえます。事実、トル様受容体は進化論的にきわめて古い自然免疫^{ぜんぜんえき}（先天性免疫）に、オプソニン受容体はトル様受容体よりはるかに新しい獲得免疫^{かくとくめんえき}（後天性免疫）にリンクしています。

*1 抗原：生体を刺激し、免疫反応（抗体産生やリンパ球活性など）を起こす物質

*2 抗体：Bリンパ球が形質細胞に分化して分泌する免疫グロブリンで、抗原を特異的に認識する