



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～

いのうえ とある
井上 泰 東京厚生年金病院病理診断科部長

第8回 炎症論⑦

1. ウイルスはどのように処理されるのでしょうか

前回、最も大きな病原微生物である“寄生虫”が
おたど夥しい数の好酸球の攻撃を受けて処理されることをお話ししました。また、寄生虫よりもはるかに小さな細菌の多くが、好中球の“食食”という作用で処理されることも話しましたね。では、最も小さな病原微生物である“ウイルス”は、どのように認識され処理されるのでしょうか？

ウイルスは、人体を構成する生きて細胞の内部に寄生しなければ増殖することはできません。したがって、人体に侵入したウイルスは、気道や消化管の粘膜の表面を覆う粘膜細胞、肝細胞やリンパ球の中などに入り込み増殖することになります。ウイルスには細胞質の中で増殖するものと、核の中で増殖するものがありますが、いずれにしろ、ウイルスに感染された細胞は外から見ても正常な細胞とまったく変わらない形態をしています。

このウイルス感染細胞は、いったい、だれがどのようにして探し出して駆逐するのでしょうか？ 人体のウイルス攻略法にはいくつかあるのですが、そのなかで、最もスマートで実に劇的な攻略法をお話ししましょう。

2. 細胞にはその人固有の印が付いている

人体を構成する60兆個の細胞すべてには、その人固有の細胞であることを証明するまったく同じ印（認証）が付いています。これを主要組織適合複合体（MHC）

といいます。長い名前ですが、細胞膜表面に存在する糖たんぱく質であり、リンパ球のT細胞に抗原を提示してT細胞を活性化する器として知られている構造物です。MHCには、MHC-IとMHC-IIの2つのクラスがありますが、60兆個すべての細胞に刻印されているのはMHC-Iです。一方、MHC-IIはB細胞、抗原提示細胞であるマクロファージや樹状細胞、活性化したT細胞、といった限られた細胞にしか発現していません。

ヒトではこのMHCをヒト白血球抗原（HLA）とよびます。骨髄移植の際に必ずチェックされる“HLAタイピング”のHLAですね。MHC-Iに対応するのがHLAクラスI分子で、HLA-A、B、Cの3種類が有名です。また、MHC-IIに対応するHLAクラスII分子にはHLA-DR、DQ、DPがあります。

実は、人体を構成する60兆個の細胞すべてに発現しているMHC-I（HLAクラスI分子）を手がかりにウイルス感染細胞が特定されるのです。

3. ナチュラルキラー細胞がMHC-Iを認識する

無顆粒性白血球であるリンパ球は、B細胞とT細胞とナチュラルキラー細胞（NKC）に分類されます。このうちナチュラルキラー細胞は広い意味ではT細胞に分類されますが、その細胞膜表面にMHC-Iを認識する受容体をもっています。この受容体を“殺すな”受容体（正

確には殺傷抑制受容体)といえます。さらに、人体を構成する細胞表面に普遍的に存在するたんぱく質分子を認識する受容体ももっています。この受容体を“殺せ”受容体(正確には殺傷活性受容体)といえます(図1)。

この2つの受容体を駆使して、ナチュラルキラー細胞は違法に侵入してきたウイルスが潜んでいる細胞がいないか、全身を巡回しているわけです。2本の手で細胞に触り、「おまえを殺すか殺さないかは俺が決める」と生殺与奪権を振りかざしながら威嚇して巡回する保安官のようですね。つまり、ナチュラルキラー細胞は、全身の細胞の表面にあるMHC-Iと普遍的な分子に結合

し、その細胞が異質な細胞(ウイルス感染細胞)で自己の細胞でないかを確認しているのです。

細胞表面の普遍的な分子に結合したナチュラルキラー細胞の受容体には、“殺せ”信号が瞬時に流れます。しかし、同時に結合しているMHC-I受容体には“殺すな”信号が流れ、“殺せ”信号を消し去り、ナチュラルキラー細胞はその細胞を身内の細胞と認識し、異邦人(ウイルス感染細胞)と誤って殺傷することを抑制しているのです。「安心しろ、おまえは身内だ、自由にしていよ」と言いながら、颯爽とその場を去っていくわけです(図2)。

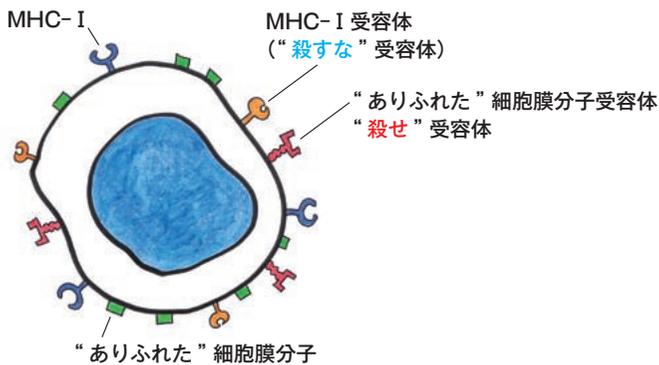


図1 ナチュラルキラー細胞

人体を構成する60兆個すべての細胞表面には自己の証であるMHC-I(図の青色)と、“ありふれた”細胞膜分子(図の緑色)が必ず存在する。当然、ナチュラルキラー細胞にもこの2つの分子は存在する。さらに、ナチュラルキラー細胞はこの2つのたんぱく質に対する受容体ももっています。MHC-I受容体(図の黄色)と、“ありふれた”細胞膜分子受容体(図の赤色)で、前者を“殺すな”受容体といい、後者を“殺せ”受容体という。

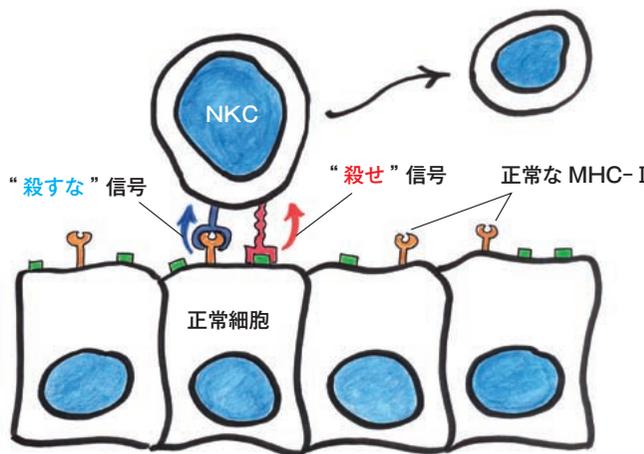
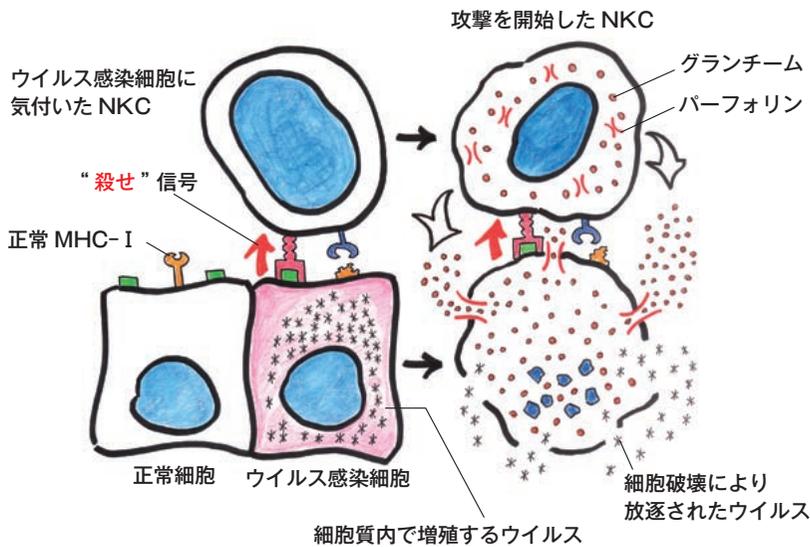


図2 ナチュラルキラー細胞の正常細胞の認識

“この細胞はウイルスに感染していないかな?”と2つの受容体で、MHC-Iと“ありふれた”細胞膜分子を確認する。両者を同時に確認できれば、“大丈夫のようだ。こいつは身内だ”とつぶやきながらナチュラルキラー細胞は去っていく。



MHC-I が変質し、“殺すな”信号のないことに気づいたナチュラルキラー細胞（NK）は活性化され、直ちにウイルス感染細胞への攻撃を始める。パーフォリンを放出して感染細胞の細胞膜に穴を穿ち、猛毒のグランチームを大量に放出して細胞と核を破壊し、細胞質内で増殖していたウイルスを一挙に細胞外に放逐して死滅させる。

図3 ナチュラルキラー細胞のウイルス感染細胞の認識と攻撃

4. ウイルス感染細胞では

MHC-I の構造が変質している

実は、外見的には正常な細胞にしか見えないウイルス感染細胞ですが、細胞表面にあるMHC-Iの構造はウイルスの感染と増殖により変形し、時に消失しています。となると、ウイルス感染細胞は、ナチュラルキラー細胞のMHC-I受容体に正常なMHC-Iが“カシヤ”と明瞭な音とともに結合することができません。普遍的な分子に結合した受容体からの“殺せ”信号だけがナチュラルキラー細胞に“ピピッ”と流れることになります。すると、穏やかだったナチュラルキラー細胞は、突然、豹変し猛々しくなり、パーフォリンという膜貫通たんぱく質の楔をウイルス感染細胞に打ち込み、グランチームという毒素を注入し細胞を瞬刻間に破壊します。細胞が粉々に殺傷されるわけですから、寄生していたウイルスは細胞外に放出され死滅します。

ちなみに、ナチュラルキラー細胞がウイルスに感染すれば、当然、そのナチュラルキラー細胞表面のMHC-Iは変質し、別の正常なナチュラルキラー細胞がウイルス感染細胞として攻撃し殺傷します（図3）。

5. ナチュラルキラー細胞は手練れの殺し屋

ウイルス感染細胞以外でMHC-Iが変質あるいは消失する細胞として、がん細胞があります。がん細胞は当然ナチュラルキラー細胞の攻撃の対象となります。

ウイルス感染細胞やがん細胞を標的に、これら“自己でない”異邦人を攻撃し駆逐する免疫的な防御応答は、実際にはここで説明した以上のシステムをもっているのです。ナチュラルキラー細胞が、何ともエレガントな手法でウイルス感染細胞やがん細胞を処理することのできる手練れの殺し屋であることが理解できましたか？