

第 99 回関西実験動物研究会
動物実験の科学的・倫理的な実施とその成果

3. リンパ球動態研究における動物実験の重要性

宮坂 昌之(大阪大学大学院医学系研究科、免疫学フロンティア研究センター)

リンパ球は免疫系のもっとも重要な構成成分であり、免疫記憶の担い手そのものである。リンパ球は、胸腺、骨髄などの一次リンパ組織で産生され、ナイーブリンパ球(外来抗原にさらされていないリンパ球のこと)として血管系に入り、リンパ節、パイエル板、脾臓などの二次リンパ組織の間を繰り返して循環する。リンパ球は動脈を経てリンパ節やパイエル板に到達すると、必ず高内皮細静脈(high endothelial venule; HEV)とよばれる静脈側の血管からその壁を通過してリンパ組織内に移行する。ここで外来抗原に出会うと、ナイーブリンパ球はエフェクター細胞やメモリー細胞へと分化し、特定のサブセットごとにリンパ組織内の特定の領域(ヘルパーTリンパ球は傍皮質領域、Bリンパ球は皮質内の胚中心、プラズマ細胞は髄索領域)や他の特定の組織へと分布するようになる。一方、抗原刺激を受けなかったリンパ球は輸出リンパ管を経てそのリンパ組織を離れ、胸管を介して血管系に戻り、さらに再循環現象を繰り返す。このようなリンパ球の移動現象は一般にリンパ球ホーミング(lymphocyte homing)とよばれている。最近、明らかになってきたことは、リンパ球はリンパ組織にのみならず、非リンパ組織にも移動現象を示すということである。たとえば生理的な状態では肺や肝臓、病的状態では炎症をおこした関節や皮膚などには特定のリンパ球サブセットが移行する。そして、このサブセット特異的な動きにより免疫反応が調節される。

このリンパ球ホーミング現象の興味深い点は、リンパ球のみがこの回遊現象を示すということであり、さらに、特定のリンパ球サブセットが特定の組織に選択的にホーミングするという点である。これらの特異性の決定は、当初、リンパ球のみに発現する特異的な細胞表面レセプター(ホーミングレセプター)によって説明されていたが、その後、(i) 組織特異的に発現する血管内皮細胞上の接着分子(vascular addressin=ホーミングレセプターに対するリガンド分子群)、(ii) HEV 内皮細胞に特異的に発現して特定のリンパ球サブセットに選択的に働くケモカイン群、(iii) 局所に存在するケモカイン捕捉分子群、さらに(iv) リンパ球側のケモカイン受容体群などの複雑な相互作用が必要であることがわかってきた。最近、樹状細胞の行き先も同様の機構によって決定されることがわかってきた。ここでは、われわれ自身のデータを示しながら、リンパ球や樹状細胞の行く先を決める生体内分子機構について、そのドグマ(一般に信じられているが証明されていないこと)とエニグマ(謎)を解説し、本研究における動物実験の重要性について触れる。