

表 55-2 消化管の感染防御システム

種類		メカニズム	
非免疫系	物理的機序	粘液バリア	
		蠕動運動・下痢による排除 上皮の早い置換	
	化学的機序	胃酸・消化酵素・胆汁による殺菌	
自然免疫系	生物学的機序	腸内細菌叢による競合阻害	
	白血球	上皮系細胞	抗微生物タンパク質(AMP)分泌
		好中球・マクロファージによる貪食・殺菌	
肥満細胞・好塩基球			
好酸球			
獲得免疫系	消化管付属リンパ組織(GALT)	M細胞による抗原標本抽出	
		樹状細胞による抗原提示	
		プラズマ芽球の産生(液性免疫)	
		T細胞による細胞性免疫	
	粘膜固有層・上皮	経口免疫寛容誘導機構?	
		形質細胞によるIgA分泌	
		上皮内Tリンパ球による細胞性免疫	
		樹状細胞による抗原提示	
		T細胞による細胞性免疫	

1 非免疫系防御システム

A 物理的機序

1 ● 粘液(図 55-15 ①)

杯細胞や粘液腺細胞は大量の粘液を分泌し、消化管上皮表面に膜状のバリア(粘液バリア)を形成し、感染成立のきっかけとなる上皮と病原微生物の直接接触を防ぐ。

粘液を構成している主成分はムチン mucin という糖タンパク質で、この糖鎖群には微生物が上皮細胞に結合するとき利用する細胞膜上の糖タンパク質や糖鎖構造と類似しているものが多く存在する。これにより、微生物の上皮への結合を物理的、競合的に阻害すると考えられている。

また、粘液腺細胞が上皮表面から腔側に向けた粘液の流れを作り出し、微生物の排出を促進する。さらに、後述する抗微生物タンパク質、胆汁由来の界面活性剤様物質や、分泌型免疫グロブリン A secretory IgA などを粘液バリア内に局在させ、高濃度を保つことにより、消化管腔内での殺菌能を最大限に発揮さ

せる。

2 ● 蠕動運動

消化管の蠕動運動により、腸内容物は常に速やかに排泄され、感染が起こりにくくなっている。食中毒などの感染時は、嘔吐や下痢が起こり、有害物質が速やかに排出される。

消化管内分泌細胞が血液中に出すセロトニンやVIP (vasoactive intestinal peptide)などで消化管全体の水分排泄と蠕動運動が亢進し、下痢が起こると考えられている(図 55-15 ②)。

3 ● 消化管上皮の早い置換(図 55-15 ③)

消化管では、上皮幹細胞が活発に増殖分化し、新生上皮は陰窩から絨毛先端へ移動して数日で剥がれていく。特に小腸で著明である。

消化管上皮は、微生物からの攻撃のみならず、強力な消化酵素や胆汁による自家消化などのストレスに曝され続けるため、傷みやすい。短い寿命により、次々と活きのいい上皮細胞が作られ、置き換えられていくことが、感染防御の役割を担っていると考えられる。

B 化学的機序

食物の調理のための加熱や、ワサビや辛子などの香辛料による殺菌は、食物に付着する病原微生物の数を減らし、感染の危険性を減らすのに役立つ。

胃酸(HCl)は強酸であり(pH 2以下)、タンパク質を変性させ微生物を殺菌する。消化酵素も微生物を消化殺菌し、胆汁も界面活性作用による抗菌効果をもつ。

C 生物学的機序：腸内細菌叢による病原微生物との競合阻害(図 55-15 ④)

常在の腸内細菌叢(腸内フローラ)は、病原性をもたずに一定の数と割合をもって腸内に住み着き、産生したビタミンや難分解性の多糖類をエネルギー源に変換したものを宿主に提供して共生する。さらに重要な機能として、細菌の縄張りを形成し、病原微生物の侵入に対して、栄養物の取込みを競合したり、後述の抗微生物タンパク質を自ら分泌して侵入者を排除し、腸の感染症予防に貢献する。腐敗した食物を摂取するネズミやハゲタカなどの動物がなぜ食中毒を起こさないかは不明だが、この腸内細菌叢が大きな役割を担っている可能性が考えられる。

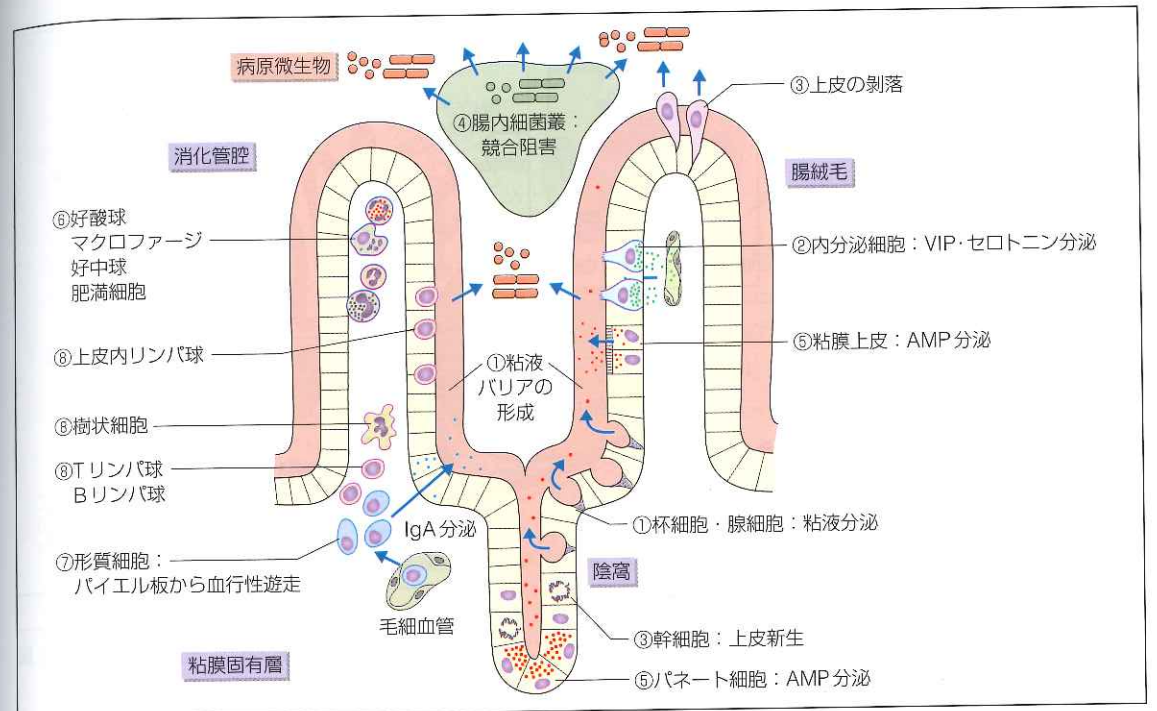


図 55-15 消化管壁レベルでの感染防御システムの模式図

2 自然免疫系防御システム

A 上皮組織の抗微生物タンパク質(AMP)(図 55-15 ⑤)

消化管上皮や腺が作る抗微生物タンパク質 anti-microbial proteins (AMP) は、病原微生物の侵略に対処するために不可欠の役割を担っている。AMPの一部を抑制した動物では、サルモネラ菌、リステリア菌、エンテロコッカス菌などに感染しやすくなるといわれる。AMPは「天然の抗菌薬」と言い換えることができ、すべての動植物で作られる、系統発生的にきわめて古い自然免疫のエフェクター分子である。

哺乳類のAMPは、タンパク質の多様な系列のファミリーで、微生物を迅速に殺すか不活性化する機能をもち、微生物のAMP抵抗性(耐性)遺伝子も誘導しにくいという。豊富な種類のAMPが作られるのは、おそらく微生物の多彩で持続的な攻撃とAMP耐性獲得に備えるためであろう。

AMPには、デフェンシン defensin、リゾチーム lysozyme、ラクトフェリン、レクチン、RNaseなど多様な分子があり、主に細菌膜のプロテオグリカン壊

す働きをもつ。特に、小腸の陰窩に存在するパネート細胞 Paneth cell は、病原体関連分子パターン pathogen-associated molecular pattern (PAMP) に対する受容体を持ち、微生物の侵入に迅速に反応してさまざまなAMPを分泌する。パネート細胞は消化管上皮幹細胞のそばに位置しており、幹細胞を感染から守る働きのみならず、幹細胞を維持する働きも報告されている。

AMPの他の機能としては、白血球走化性(ケモカイン)作用や自然免疫亢進作用、さらには腸内細菌叢の比率維持などが報告されている。

B 白血球による防御(図 55-15 ⑥)

好中球 neutrophil やマクロファージ macrophage は食作用をもち、膜電荷の差、レクチン、補体や抗体など(オプソニン)を介して侵入した病原微生物と結合し、貪食・殺菌する。

肥満細胞 mast cell は、AMPの分泌や炎症反応を起こして感染防御に関与する。好酸球 eosinophil は、寄生虫を障害する作用をもっている。NK細胞やNKT細胞(NK細胞とT細胞の機能を併せもつ細胞)は、異常細胞を障害することができる。これらの細胞