

“リンパ球系列”という 既成概念からの解放

——血液細胞分化研究におけるパラダイムシフト

河本 宏^{*1}・桂 義元^{*2}

^{*1} かわもと ひろし (理化学研究所, 免疫・アレルギー科学総合研究センター)

^{*2} かつら よしもと (京都大学名誉教授)

血液細胞に含まれる多様な細胞種の分化経路は長らく不明であったが、ようやく最近その基本的な枠組みがみえてきた。それは、過去1世紀にわたって信じられてきた血液細胞種間の類縁関係に関わる基本概念を抜本的に見直すものである。

* *

血中の細胞(血液細胞)は、赤血球、血小板、白血球などが含まれ、さらに白血球にはT細胞、B細胞、顆粒球など多様な細胞種が含まれる(図1)が、これらすべての種はただ1種類の造血幹細胞からつくられる。その過程で、多能性の幹細胞[†]([†]は用語解説参照。以下同)から単能性の前駆細胞[†]へと、分化能が少しずつ限定されていくのであるが、これを細胞の運命決定、あるいは系列決定という。多能性の幹細胞からの運命決定の過程は、樹の幹と枝のように描かれることが多い。とりわけ枝のおおもとがどのように分かれているのかは、そこからさらに分かれる小枝に位置する細胞種の帰属を示す重要な情報となる。

運命決定は多細胞生物の個体発生の根幹を成す現象である。それゆえ、全身の細胞が1000個足らずしかないセンチュウ(*C. elegans*)ではすべての細胞についての分化経路図が調べられているし、哺乳類でも、ほとんどの組織について、その構成

細胞種の系譜は明らかにされている。ところが、血液細胞については分化経路の解明が遅れていた。解明を目指した研究が始まったのは十数年前のことで、それまでの間、「仮想」の経路図が教科書に使われてきた。仮想の経路図とは、造血幹細胞が最初にリンパ球系列とそれ以外の系列に分岐するというモデルである(図2)。このモデルは、一言で言えば、「T細胞とB細胞はごく近縁であり、この両者で“リンパ球系列”を形成している」というコンセプトに立脚している。近年、ようやく分化経路の基本骨格がみえてきたのであるが、それはこの仮想の経路図とは本質的に異なるものであった。本稿では仮想の造血モデルが提唱された経緯をふまえつつ、筆者らが明らかにした分化経路図について解説し、「T細胞とB細胞は近縁」とした概念、すなわち「リンパ球系列が存在する」という概念が誤りであることを論じる。最後に免疫細胞の進化過程についても考察する。

血液細胞の特性

前述のように、血液細胞に含まれる多様な細胞種はただ1種類の造血幹細胞からつくられる。しかも、それらは生きている間ずっと新しくつく

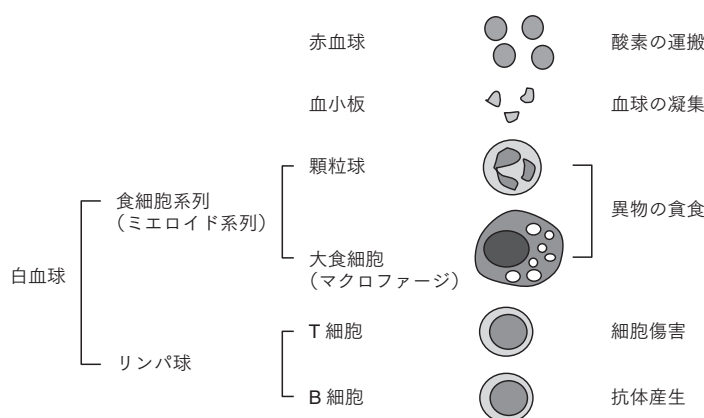


図1——血液細胞の種類と機能。白血球の一種としてあげている大食細胞は、血流中には存在せず、その前駆細胞である単球が還流している(図3参照)。

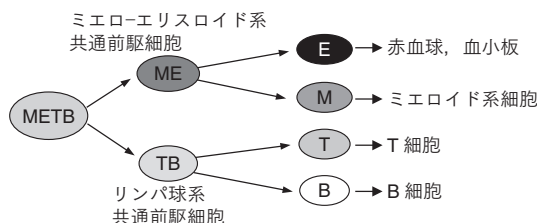


図2——古典的造血モデル。最初にミエロ-エリスロイド系前駆細胞とリンパ球系前駆細胞に分岐するというモデル。ほとんどの血液学・免疫学の教科書が30年来採用してきたモデルであるが、実験的な根拠にもとづいたものではなかった。ミエロ-エリスロイド系とリンパ球系という分け方は、もとをたどれば形態学的な観察だけに頼ったものである。E, M, T, Bはそれぞれエリスロイド、ミエロイド、T, Bの各系列への分化能を表している。

られ続けるので、成長後も発生過程を絶え間なく繰り返しているに等しい。皮膚や腸上皮のように、成体でも新しくつくられ続ける組織は他にもあるが、血液細胞ほど多様な細胞種がつけられているわけではない。

血液細胞のもうひとつの、そして最もきわだった特徴は、組織に固着していないこと、すなわち移動性をもつことである。とくに白血球の場合、血管から這い出して組織の中を動き回ったりもする。成熟した細胞だけでなく、幹細胞や前駆細胞も移動性をもっている。多様に分化した細胞は、自分の持ち場へ移動し、互いに密に連絡を取り合って働く。移動性をもちながら「血液細胞社会」を構成しているとみることができる。

つくられ続けること、固着していないこと。このようなきわだった特徴をもつので、血液細胞は体外に取り出して試験管内で培養し分化させる

研究が他組織の細胞に比べて容易であった。それゆえ、血液細胞を用いた研究は、高等動物の細胞の増殖、分化、細胞死、移動などの分子メカニズムの研究を文字通り牽引してきた。一方で、移動性をもつことは、分化経路の全体像を解明する研究を阻んできた面もあった。他の組織の場合、発生段階に沿って組織片を順に調べれば分化経路はおおむね見当がつく。しかし、血液細胞ではそうはいかない。胎生期の発生過程の観察から、血液細胞が中胚葉[†]に由来することは100年以上も前にわかっていたのであるが、すべての血液細胞が同一の造血幹細胞からつくられることが証明されたのは、30年ほど前のことである⁽¹⁾。しかも、幹細胞から各種の血液細胞が分岐する過程についての研究は、その後20年近くほとんど進まなかった。血液細胞は細胞生物学研究の花形でありながら、その生成過程は不明のままという、異常な事態であったともいえる。

血液細胞の役割分担

ここで血液細胞の主な系列について一般的な説明をしておこう。図1に示すように、血液細胞は、大きく赤血球、血小板、白血球に分けられる。赤血球は酸素を運び、血小板は血球を凝集させて傷口を塞ぐ働きをしている。白血球は病原体から体を守る役割を担っており、白血球イコール免疫細胞といってよい。白血球は、大きく分けて食細胞

系とリンパ球系に分けられる。食細胞には大食細胞(マクロファージ)と顆粒球が含まれ、リンパ球にはT細胞とB細胞が含まれる。食細胞は外来の異物を食べて消化する。T細胞はウイルスや細菌に感染した細胞を殺すなどの役割を担う。B細胞は、病原体を殺したり毒素を中和するなどの働きをもつ抗体をつくる。

本稿では食細胞系の細胞をミエロイド系細胞、赤血球と血小板系の細胞をあわせてエリスロイド系と呼ぶことにする。すなわち、血液細胞を大きくエリスロイド系、ミエロイド系、T細胞系、B細胞系に分けて話を進める。

古典的モデル成立の背景——リンパ球系列というカテゴリー形成の経緯

本題に戻ろう。血液細胞分化経路に関する研究が進んだのはたかだか十数年前からであるが、それまでに造血のモデルがなかったわけではない。約30年前に血液細胞は単一の造血幹細胞に由来することがわかった⁽¹⁾のだが、そのすぐ後に、教科書に分化経路のモデルが描かれるようになった。そのほとんどは、最初にミエロイド系とエリスロイド系に共通の前駆細胞と、リンパ球系に共通の前駆細胞に分岐する、というモデルであった(図2)。本稿ではこのモデルを古典的モデルと呼ぶ。実は、このモデルは実験結果にもとづくものではなく、当時すでに優勢であった概念、すなわち「血液細胞は大きくミエロ-エリスロイド系とリンパ球系に分けられる」という思い込みにとらわれた図であった。血液細胞を大きく機能的に分けるとしたら、生体防御にかかわるT-B-ミエロイド系列と、それ以外の赤血球-血小板系列ということになるはずである。しかし、歴史的には、そうは分けられてこなかったのである。

リンパ球を含めたほとんどの血液細胞の系列は、100年以上前から、顕微鏡観察による形態学的分類法にもとづいて記載されていた⁽²⁾。血液細胞は主に骨髄でつくられるが、骨髄の細胞を顕微鏡で観察すると、赤血球、血小板、食細胞系の細胞に

ついては、成熟細胞だけでなくその前駆細胞も、核の形や細胞質の染色性などの特徴から詳細な分化段階を特定することができる(図3)。そのため、赤血球、血小板、食細胞はまとめてミエロイド系細胞(骨髄の細胞という意味)と呼ばれていた。現在では用語としてはエリスロイド系とミエロイド系は別なものとして記載されるが、もともと同じグループに入れられていたことから、今日でも漫然と両者は近縁と考えている研究者が多い。本稿の主題はリンパ球系というカテゴリーの是非を問うことであるが、リンパ球以外の細胞をひとくくりにしてきたことも、同じく再考を要する問題である。

一方リンパ球は、もともとはリンパ液中に多い細胞として名づけられた。組織学的には、脾臓、胸腺に多い細胞として記載されていた。形態学的には、特徴の無いことが特徴で、核以外の部分が少なく、大した働きはしていないようにみえる。リンパ球の機能は長らく不明であったが、20世紀前半では血液細胞の前駆細胞であるという考えや、栄養を末梢に運ぶ細胞という説が提唱されていた。1960年代になって抗体を産生する骨髄(bone marrow)由来の細胞をB細胞とし、抗体産生を助けるあるいは細胞性免疫[†]に関わる胸腺(thymus)由来の細胞をT細胞として区別するようになった⁽³⁾。しかし、B細胞とT細胞は抗原に特異的に反応するという際立った特徴をもつことから、両者を含めた「リンパ球系列」というまとめかたは、さらに強固になった感がある。

ミエロ-エリスロイド系列とリンパ球系列という分類法は、上記のごとく形態にもとづいて形成された。言葉が与えられるとそれが概念となり、以後は無批判に何事もその枠組みに即して考えられがちである。分化経路についても、「同じカテゴリー内の細胞は類縁関係にあり、分化の経路も途中までは共通であるはずだ」と想定された。こうして、ミエロ-エリスロイド系とリンパ球系に分岐するというモデルが教科書に定着した。

この種の類推は、多くの場合は正しい。たとえば生物種の進化の系統樹を描くときも、トラとラ

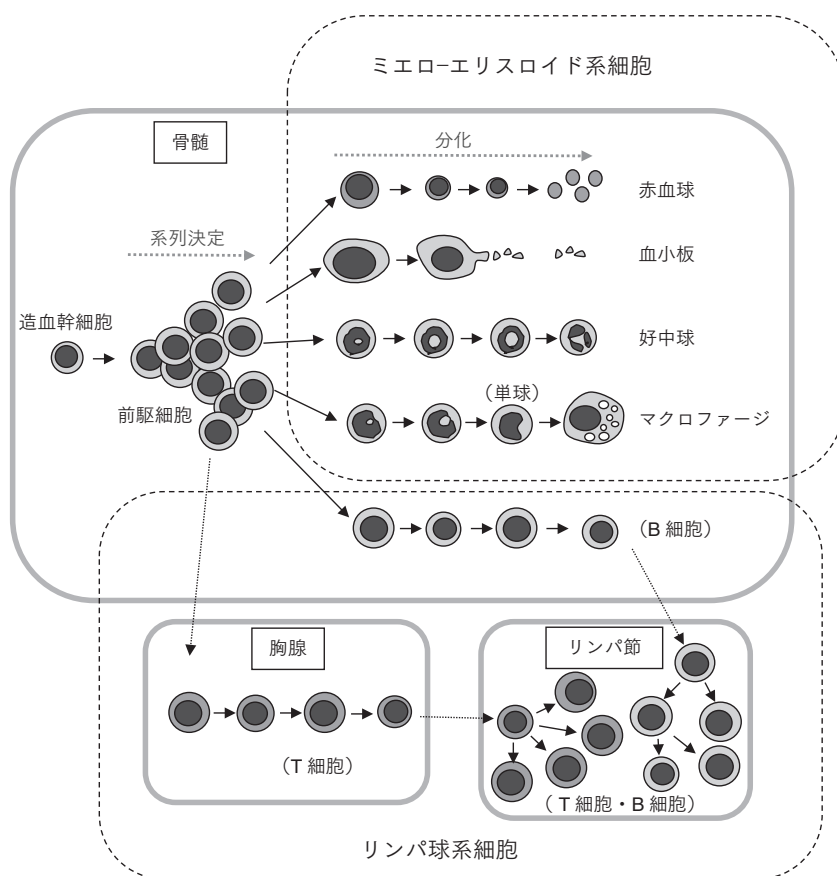


図3——ミエロ-エリスロイド系とリンパ球系という分類法の始まり。100年以上も前から、顕微鏡による形態学的な観察によって、赤血球、血小板、顆粒球、単球などは骨髓でつくられることが推察されていた。それゆえに、これらは「骨髓系の細胞」としてまとめて扱われていた。一方、T細胞やB細胞は形態学的な特徴にとぼしく、「リンパ球」とひとまとめにされていた。また、リンパ球が胸腺や骨髓で分化しているということも、形態学的観察からはわからなかった。

イオンのように、似たような形態や生態の種は進化的にも近いことが多い。しかし、中にはサメとシャチのように、まったく異なる系統の種なのに似た形態や生態をとることもある。生物種であれば遺伝子の一致率から類縁関係を実証的に解き明かせるが、同じ個体内の細胞種の場合は遺伝子は同じだから、その手法は使えない。

1980年代から90年代にかけて、T細胞とB細胞が共通の遺伝子再構成機構[†]によって抗原認識の多様性を創出していることが明らかにされた。すると、そんな芸当ができるのは近縁な細胞に違いないと考えられ、リンパ球系列という概念はより強固なものになった。この洞察は確かに一理あるが、まったく異なる系列の細胞でも同じ遺伝子セットを発現することは稀ではなく、必ずしも近

縁性を保証するものではない。また、免疫学が学問分野として突出することで血液学と分かれてしまったことも、古典的コンセプトが生きのびた原因のひとつである。血液学者はエリスロイド系とミエロイド系の細胞のみを、免疫学者はT細胞とB細胞のみを研究し、接点がほとんどない時代が続いたのである。

このような経緯で、「血液細胞はリンパ球系列とそれ以外の系列に2分割される」というコンセプトが多くの研究者の頭に焼き付いてしまったと思われる。

血液細胞の分化経路の解明に向けた研究

十数年前から、血液細胞の分化経路の研究が活

発に行われた。フローサイトメーター[†]で細胞を分取する技法と培養技術の進歩によって、精製分離した前駆細胞を培養して分化能を調べるという手法が可能となったからである。1997年にStanford大学のWeissmanのグループが、骨髓細胞の中にリンパ球系共通前駆細胞を同定したと報告した。この論文以後、古典的モデルは実証されたかのような論調が研究者の間で支配的になった⁽⁴⁾。

一方、筆者らは、マウス胎仔の胸腺組織との共培養法をベースにして、ミエロイド系、T細胞系、B細胞系への分化能を同時に調べることで単個細胞解析法(MLPアッセイ)を開発した(図4)。この技法を用いてマウス胎仔の造血前駆細胞を1個ずつ解析したところ、ミエロイド-T前駆細胞とミエロイド-B前駆細胞は検出されるのに対して、リンパ球系共通前駆細胞はまったく検出されなかった。この研究結果は1997年に上記Weissmanらの論文よりも少し前に発表している⁽⁵⁾。この結果は古典的モデルの見直しの必要性を強く示唆するものであった。筆者らは、引き続き解析範囲を拡げて赤血球系への分化能も調べた結果、ミエロイド系細胞、T細胞、B細胞はつくれるが赤血球はつくれない前駆細胞が存在することも明らかにした⁽⁶⁾。これらのデータにもとづいて、2001年に新しい造血モデルを提唱した(図5)⁽⁷⁾。

筆者らの提唱するモデルでは、最初の分岐でミエロ-エリスロイド系共通前駆細胞とミエロイド-T-B共通前駆細胞に分岐する。ミエロイド-T前駆細胞とミエロイド-B前駆細胞は、このミエロイド-T-B共通前駆細胞からつくられる。すなわち、ミエロイド系への分化能がエリスロイド系、T系、B系すべてへの分化経路に付随するというモデルである^{(8)~(10)}。最近では、ミエロイド基本型モデル(myeloid-based model)と呼んでいる⁽⁹⁾。ミエロイド系を血液細胞のプロトタイプとして捉え、ミエロイド系細胞をつくることのできる状態というのを基軸として他の系列の細胞をつくるための分化プログラムが進行するというコンセプト

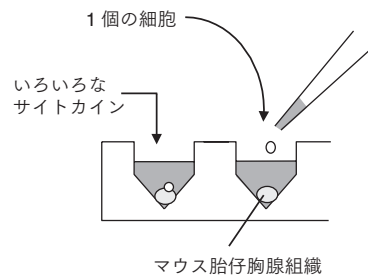


図4—MLPアッセイ。筆者らが1997年に発表した造血前駆細胞の分化能測定法。個々の前駆細胞の有するT細胞、B細胞、ミエロイド系細胞への分化能を調べることができる。マウス胎仔胸腺組織と1個の細胞を共培養する系に種々のサイトカインを加える。たとえば、上記3系列のすべての細胞がつくられれば、多能前駆細胞とみなすことができる。

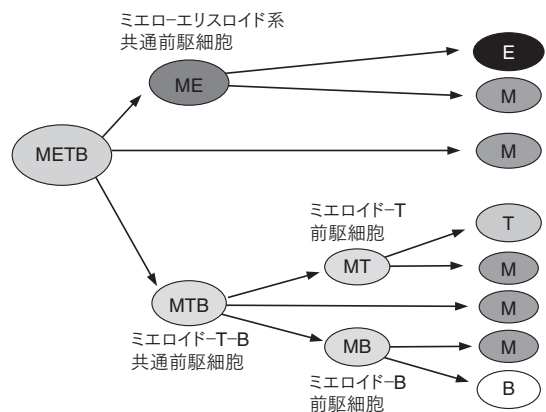


図5—ミエロイド基本型モデル。筆者らが2001年に提唱した造血モデル。エリスロイド系列、T系列、B系列に向けて分岐した後も、ミエロイド系の細胞をつくる能力を保持しているとするモデルである。ミエロイド系を血液細胞のプロトタイプとして捉え、エリスロイド、T、B系列の細胞をつくるための分化プログラムはミエロイド系細胞をつくることのできる状態を基軸として進行するという概念を提示している。

を提示している。古典的モデルとの違いを要約すると以下のように表せる。(1)T系列とB系列は近縁ではない。(2)ミエロイド系列はエリスロイド系列、T系列、B系列のすべてと関係が深い。車の製造過程になぞらえると、ミエロイド系細胞が台車にボディを載せただけの基本型の車、赤血球、T細胞、B細胞がタンクローリー、救急車、消防車のような特殊業務仕様の車というイメージである(図6)。

筆者らが提唱したモデルは、発表後数年のうちに認知されるようになっていったが、胎生期の造血を表すモデルとして限定的に理解されることが多かった。一方、古典的モデルに関しては、筆者

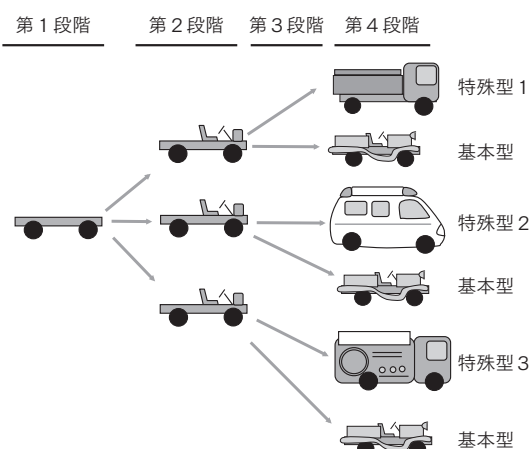


図6——造血のプロセスを車の生産ラインに喩えてみる。基本型の車をつくっていた工場が、タンクローリー、救急車、消防車などの特殊仕様の車(特殊型1~3)を生産するように発展した状況を想定する。出発点は車輪がついただけの台車である(第1段階)。それぞれのラインでどの特殊型をつくるかということを決めた後、ベースとなる駆動系、ハンドル、シートなどを組み立てる工程を経る(第2段階)。この段階では、どのラインからも台車に金属ボディをかぶせただけの単純な車(基本型)をつくることができるので、基本型の車のラインはそれぞれの特殊仕様へ向けたラインから分岐する形で維持されている。このあと、それぞれのラインは仕上げの工程(第3段階)に入り、完成(第4段階)に至る。エリスロイド系細胞、T細胞、B細胞は特殊型1~3にあたり、ミエロイド系細胞は基本型にあたる。

ら以外にも少数ながら疑義を唱える研究者はいた。たとえば、Weissman らがリンパ球系共通前駆細胞と呼んでいる細胞は主にB細胞の前駆細胞として働いていること⁽¹¹⁾や、ミエロイド系細胞への分化能を保持していること⁽¹²⁾などが、この5,6年の間に相次いで報告されていた。にもかかわらず、古典的モデルはなお命脈を保っていた。長年にわたって教科書に載り、まがりなりにも一度実証されたかのように報告された概念は、変更することが難しいものなのであろう。

ミエロイド基本型モデルの実証

このような状況を打開することになった筆者らの成果を紹介する。キーポイントは、T細胞がつくられる経路上で、B細胞への分化能とミエロイド系細胞への分化能のどちらを長く保持するかを検証することである。T細胞は胸腺でつくられるので、胸腺のT前駆細胞は間違いなくT細胞をつくる経路上にある。胸腺中のもっとも未分化なT前駆細胞は、すでにB細胞への分化能をほぼ失っていることはわかっていた。筆者らは、新規に開発した単個細胞解析法を用いて、この胸腺中のT前駆細胞の中にはマクロファージへの分化能を保持している細胞が多数存在していることを示した⁽¹³⁾。さらに、それらのT前駆細胞が、胸腺中でマクロファージを実際につくっていることも示した。すなわち、T細胞へ向かう分化経路上では、B細胞をつくることができなくなっても、ミエロイド系細胞への枝分かれが起こっていることになる(図7)。これは、古典的モデルでは説明できない知見であり、造血モデル改訂の必要を迫る決定打となった。同時に、ミエロイド基本型モデルを強く支持する結果でもあった。

どうして古典的モデルは好ましくないのか

読者の中には、造血モデルを改訂する必要性は了解したとしても、古典的モデルに「リンパ球系の各前駆細胞がミエロイド系への分化能を保持している」という注釈を加えるだけですむことではないかと考える方もあろう。しかし、古典的モデル

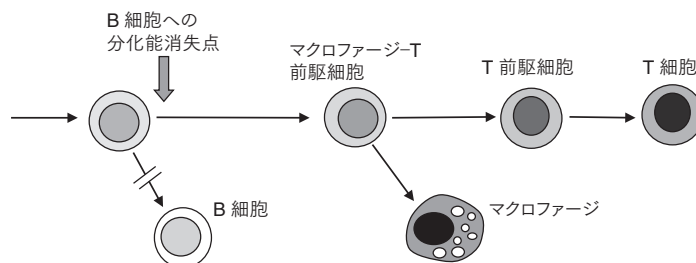


図7——T前駆細胞はB細胞への分化能を失った後もマクロファージをつくる。筆者らがマウス胸腺中の前駆細胞を解析して得た知見である。この知見は、古典的モデルでは説明できない。一方で、ミエロイド基本型モデルによく合致する。

ルの基本骨格を使う限り、内包する問題点は解消されない。「リンパ球系列」という概念は、系列間の真の類縁性を覆い隠し、データの解釈に混乱をもたらしているのである。この十数年の間に得られた血液学上の知見の中でも、古典的モデルのコンセプトに従って解釈されたために理解が停滞していた例は多い。そのような例を紹介しよう。

T細胞とB細胞は、抗原を特異的に認識するという共通点は有するが、その本質的な属性を考えると遠縁であることが理解できる。すなわち、T細胞はキラー細胞(感染した細胞や傷んだ細胞を殺す細胞)的な性質が基本であり、B細胞は食細胞の一種といってよいほど食細胞的な性質を有している。B細胞は抗原レセプターに結合した異物を捕食するし、さらにマクロファージと同じようにT細胞に対して抗原提示を行ないT細胞を活性化するのである。また、培養しているうちにB細胞がマクロファージに変化するという報告は古くから数多くみられる⁽¹⁴⁾。このようなB細胞とマクロファージの近縁性については、従来から多くの研究者が気づいていた。にもかかわらず、造血モデルを考えるとときにその近縁性が考慮されることがほとんどなかったのは、古典的モデルの呪縛があったからと思われる。

白血病は血液細胞が制御をはずれて増殖する病気であるが、その中には異なる系列の表現型を重ねて有するタイプがある。そうしたもののの中では、ミエロイド-B型とミエロイド-T型が多く、T-B型はほとんどみられない。古典的モデルではこのような系列決定状態に対応する前駆細胞段階がないので、この種の白血病がどの分化段階の細胞に由来するかは長らく不明であった。最近では、混合型白血病の起源は、ミエロイド基本型モデルにもとづいて考察されるようになってきている⁽¹⁵⁾。

抗原提示細胞のひとつに樹状細胞がある。マクロファージのもつ機能のうちの、T細胞に抗原を提示する機能を特化させたような細胞である。すなわち、普通に考えればミエロイド系に含めるべき細胞である。18年前、T前駆細胞からつくら

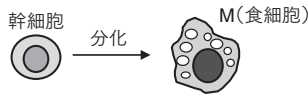
れる樹状細胞があることが報告された⁽¹⁶⁾。当時は古典的モデル以外の考え方はなかったので、このT前駆細胞由来の樹状細胞は「リンパ球系樹状細胞」と呼ばれた。これはリンパ球系ミエロイド細胞といっているのに近く、古典的モデルの概念に則しているにもかかわらず古典的モデルと相容れない表現になってしまっている。ミエロイド基本型モデルに照らせば、樹状細胞がT前駆細胞から生成することは何の問題もない。

細胞分化の研究においては、ときに進化という視点で俯瞰したスケールの考察が必要であるが、この点でも、ミエロイド基本型モデルは種々の知見をよく反映している。これは重要なポイントなので、次項に少し詳しく述べる。

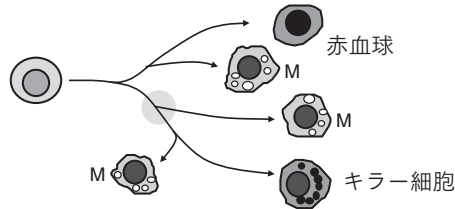
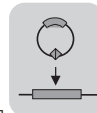
T細胞とB細胞の進化的起源に関する考察

進化の過程で、T細胞系列とB細胞系列はいつ分岐したのだろうか。進化におけるリンパ球の出発点は、遺伝子再構成による抗原レセプターの多様性創出機構を獲得した時点とすることができる。もしもこの出発点が、T細胞ともB細胞ともつかない中間的な性質をもった原始的リンパ球だったなら、T細胞とB細胞は進化的には近縁ということができよう。化石からはリンパ球を取り出して調べることはできない。しかし、系統発生的に古い生物を調べることにより、進化の過程をさかのぼって考察することはできる。リンパ球を有する最も下等な生き物は、サメやエイなどの軟骨魚類である。残念ながらというか、驚くべきことに、軟骨魚類ではT細胞とB細胞による免疫システムはすでにほぼ完成しているのである⁽¹⁷⁾。一方、軟骨魚類よりも進化的に古い無顎類(ヤツメウナギなど)や、すべての無脊椎動物においては、T細胞、B細胞に相当する細胞はまったくみられない。このように無顎類と軟骨魚類の間に劇的に獲得免疫が発達した背景には、この時期にトランスポゾン[†]の感染というイベントにより遺伝子再構成の仕組みが取り込まれたからと考えられている⁽¹⁸⁾。この段階の生物が生き残って

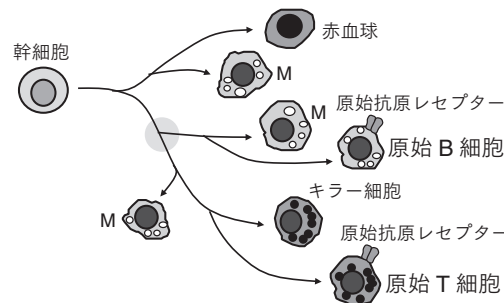
(1)血液系細胞の出現



(2)機能的に特殊化した系列の出現

(3)トランスポゾン感染による
遺伝子再構成機構の獲得

(4)原始 T 細胞系列, 原始 B 細胞系列の出現



(5)T 細胞系列, B 細胞系列の成立



図8——血液細胞の系統発生についての仮説。個体発生における血液細胞の分化経路と、現在知られている原始的な動物の免疫システムに関する知見を合わせることで、免疫細胞の進化のプロセスを想定することができる。(1)血液細胞の出発点は食細胞だった。(2)無顎類の魚(ヤツメウナギ)の段階までに、赤血球やキラー細胞が出現した。(3)無顎類と軟骨魚類の中間の進化段階にある魚の、ある受容体遺伝子にトランスポゾンが感染した。これが遺伝子再構成機構の出発点となった。この段階に近い状態を維持している生物種は発見されていない(ミッシングリンク)。(4)食細胞とキラー細胞が、それぞれトランスポゾンが感染した受容体遺伝子を使い始めた。これがB細胞とT細胞の始まりである。(5)ゲノム全体の倍数化を経て、抗体遺伝子とT細胞受容体がつくられた。このシナリオでは、(2)のキラー細胞が食細胞から分岐した時(図中灰色の円)が、系統発生上のT細胞とB細胞の分岐点ということになる。

いないので、このときT細胞とB細胞がどのようににつくり出されたかについては仮説をたてて考察する以外にない。

実は、もうひとつの重要な知見がある。それは、T細胞とB細胞をもたない無顎類や、さらに下等な棘皮動物(ウニなど)のような無脊椎動物でも、すでに食細胞とキラー細胞は有しているというこ

とである⁽¹⁹⁾。キラー細胞は、哺乳類でもナチュラルキラー細胞として残っている。

これらの知見をもとに、T細胞とB細胞の起源を考察してみよう。系統発生上の最初の血液細胞は食細胞であったと考えられる(図8)。ヘモグロビンを運ぶ細胞(赤血球)と、細胞を殺す活性をもつ細胞(キラー細胞)への機能分化は無脊椎動物

の段階で起こり、やがて脊椎動物が生じた。約5億年前、無顎類と軟骨魚類の中間の段階に位置する1匹の魚の生殖細胞において、ひとつの免疫グロブリンファミリー遺伝子(抗体や抗原レセプターの遺伝子の祖先)のエクソン部分にトランスポゾンが感染し、エクソンが2つの断片に引き離された。このたった一度のミクロな出来事が脊椎動物のその後の大躍進の原動力になる。この感染遺伝子を受け継いだ個体においては、この遺伝子が発現する時にトランスポゾンは自らを切り出して飛び出し、結果として離れていた遺伝子断片はつながりもどされることになる。すなわち、遺伝子再構成が起こる。やがてエクソンの断片が多数複製され、遺伝子再構成により多様性がもたらされた。こうして原始的抗原レセプターができたと考えられる。

さて、ここから先が筆者らの仮説の中核である。すでにこの時点でキラー細胞と食細胞という異なる系列の細胞はできあがっていたから、そのキラー細胞と食細胞が、それぞれこの感染遺伝子を使うようになった。これが原始的なT細胞とB細胞の誕生である。このあと、ゲノム全体の倍数化というイベントが何度か起こり、抗原レセプター遺伝子は複数セットつくられ、それぞれがT細胞受容体遺伝子と免疫グロブリン(抗体)遺伝子になった。

このようなシナリオでみると、系統発生におけるT系列とB系列の分岐点は、遺伝子再構成システムの獲得よりもはるか昔の、食細胞とキラー細胞が分極した時点ということになり、T細胞とB細胞は近縁ではないとする個体発生上の研究結果とよく合う。進化の仮説を検証するのは一般には難しいが、最近、カエルや魚のB細胞はマクロファージと同様の強い貪食能を有するという報告がなされた⁽²⁰⁾。この知見は、B細胞はマクロファージに由来するという筆者らの説を強く支持するものである。

* *

多細胞生物における細胞種の分化経路図は、生物種の進化系統樹や人類の起源論などがそうであるように、事象を理解するための基本情報である。筆者らの提起は、血液細胞の細胞種の起源に関してパラダイムの転換をもたらすものである。古典的造血モデルに提示される「リンパ球系列」という概念から離れられない血液学者や免疫学者も、まだ決して少なくない。リンパ球という形態にもとづく用語が使われ続けるのはいたしかたないとしても、リンパ球系共通前駆細胞という用語は教科書の造血モデルから取り除かれるべきものである。造血過程の正しい理解は、血液学・免疫学の研究をより良い方向へ導くであろう。その成果は血液学に限らず、広く細胞分化研究の牽引役として貢献するものと期待している。

文献

- (1) S. Abramson et al.: J. Exp. Med., **145**, 1567(1977)
- (2) A. Maximow & W. Bloom: A Text Book of Histology, Saunders(1935)
- (3) G. F. Mitchell & J. F. Miller: PNAS USA, **59**, 296(1968)
- (4) M. Kondo et al.: Cell, **91**, 661(1997)
- (5) H. Kawamoto et al.: Int. Immunol., **9**, 1011(1997)
- (6) M. Lu et al.: J. Immunol., **169**, 3519(2002)
- (7) Y. Katsura & H. Kawamoto: Intern. Rev. Immunol., **20**, 1(2001)
- (8) Y. Katsura: Nat. Rev. Immunol., **2**, 127(2002)
- (9) H. Kawamoto: Trends Immunol., **27**, 169(2006)
- (10) H. Kawamoto & Y. Katsura: Trends Immunol., **30**, 193(2009)
- (11) D. Allman et al.: Nat. Immunol., **4**, 168(2003)
- (12) G. Balciunaite et al.: Eur. J. Immunol., **35**, 2019(2005)
- (13) H. Wada et al.: Nature, **452**, 768(2008)
- (14) M. A. Borrello & R. P. Phipps: Immunol. Today, **17**, 471(1996)
- (15) E. Chapiro et al.: Blood, **108**, 3484(2006)
- (16) L. Wu et al.: J. Exp. Med., **174**, 1617(1991)
- (17) J. P. Rast et al.: Immunity, **6**, 1(1997)
- (18) A. Agrawal et al.: Nature, **394**, 744(1998)
- (19) W. Lin et al.: J. Exp. Zool., **290**, 741(2001)
- (20) J. Li et al.: Nat. Immunol., **7**, 1116(2006)

【用語解説】

幹細胞と前駆細胞 幹細胞とは、いろいろな細胞に分化できる能力(多分化能)を有し、しかも自身と同じ細胞を作り出す能力(自己複製能)を有する細胞と定義される。前駆細胞というのは、分化する前の細胞を意味し、この点では幹細胞も前駆細胞に含まれるが、一般に自己複製能をもつものを幹細胞、もたないものを前駆細胞という。前駆細胞のうち多分化能をもつものを多能前駆細胞といい、ある特定の細胞しかつけない前駆細胞を単能前駆細胞という。

中胚葉 発生の初期に腸管が形成される頃、多くの動物の組織は大きく3つの胚葉に分かれる。外側の上皮は外胚葉、腸管の上皮は内胚葉といい、外胚葉と内胚葉の間に形成される組織が中胚葉である。外胚葉は皮膚、毛髪、中枢および末梢神経などを形成し、内胚葉は肺、消化管、肝臓・膵臓などの内臓の上皮細胞となる。中胚葉は筋肉、骨、心臓、血管、T/B細胞を含む血液細胞などになる。

細胞性免疫 獲得免疫は、B細胞が産生する抗体による液性免疫と、T細胞が関与する細胞性免疫に二分される。主にキラーT細胞がウイルスなどに感染した細胞を傷害する免疫反応を指すが、ヘルパーT細胞がマクロファージなどの食細胞系を活性化させて異物の排除を促進する免疫反応も含まれる。

遺伝子再構成機構 T細胞の抗原レセプター遺伝子とB細胞の抗体遺伝子は、多数の断片に分かれて存在する。断片は、2つ(V, J)あるいは3つ(V, D, J)のグループに分けることができ、

それぞれが数個から数十個ある。T細胞もB細胞も、1つずつの細胞が細胞分化の途上で、それぞれ複数存在するV, (D), Jから1つずつランダムに選んで組み合わせ、1つの遺伝子をつくる。選ばれた断片の間にある不要な遺伝子は切り出されて、廃棄される。つなぎ合わせる時に、切れ端のDNAがランダムに抜け落ちたり、足されたりする。この一連の過程を遺伝子再構成という。再構成によりつくられる抗原レセプター遺伝子は著しく多様(100万種類以上)であり、その結果、T細胞やB細胞は多様な病原体に対抗できるのである。

フローサイトメーター 細胞表面分子に対する抗体を用いて蛍光色素で細胞を標識し、その細胞1個ずつにレーザーをあてて蛍光強度を測定した結果にもとづいて細胞を解析または分離する装置。1969年にHerzenbergによって開発された。生きたままの細胞を1秒間に数万個という速さで分別できる。1970年代以後の免疫学の飛躍的な進歩はこの装置によるところが大きい。

トランスポゾン 両末端に反復配列をもち、ゲノム内を移動することができるDNA配列。哺乳類を含む多くの生き物のDNA上に広く存在する。トランスポゼースという酵素の遺伝子を有しており、この酵素の働きにより、ゲノムから切り出されて環状のDNAとなって移動し、宿主ゲノムの他の部位に挿入される。T細胞やB細胞で遺伝子再構成が起こる時にDNAを切り出す働きをするRagという酵素は、もともとはトランスポゼースだったと考えられている。