

未熟児・新生児の免疫学的発達

宮脇 利男・谷内江昭宏・谷口 昂

Jpn. J. Clin. Immun., 17 (6) : 974~978, 1994.

NICUの整備、抗生物質の開発にもかかわらず、重症細菌感染が未熟児・新生児における重要な臨床的、かつ今日的課題であることは言を待たない。従来、新生児、未熟児の重症細菌感染の要因として、この時期の生体防御機構の未熟性に求められ、この点に関して、単クローン抗体の開発、分子生物学的手法の導入等の免疫学的進歩に基づき、免疫担当細胞の分化、成熟に伴う細胞表面形質の推移やさまざまな分子の関与、それに及ぼすサイトカインの役割など、詳細が明らかになっている。ここでは、“新生児は単に免疫学的に未熟なのか”という観点から、新生児固有の免疫

学的未熟性、他方で限らない潜在能を有する新生児の生体防御機構の特異性に関するわれわれの経験および最近の知見について述べ、未熟児・新生児の易感性に向けた対策を考察した。

最近の免疫学的解析の進歩により、特異的免疫監視に関わる免疫担当細胞としてのリンパ球の分化・成熟の過程の全体像がより詳細に示されている(図1)。T、B細胞は胎生期にあって、血液幹細胞より共通のリンパ球前駆細胞の段階を経て、抗原刺激非依存的に分化・成熟、所謂ナイーブ細胞の姿を整えるが、いったん出生すると増加する外来からの細菌、ウイルスな

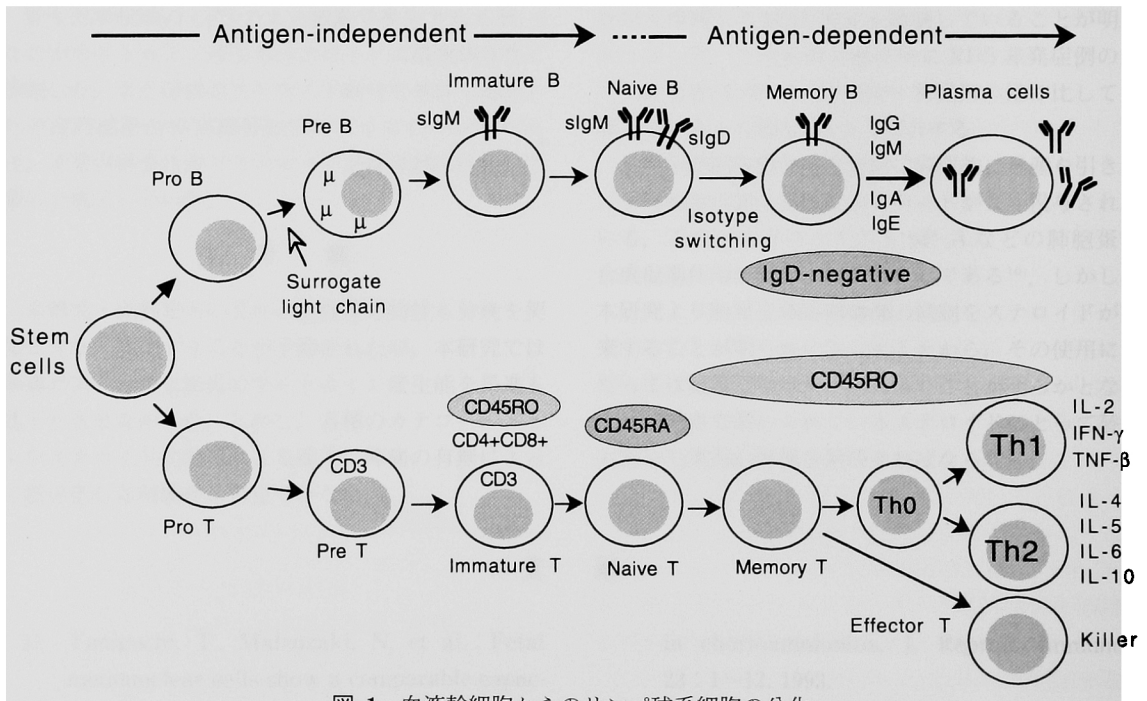


図1 血液幹細胞からのリンパ球系細胞の分化

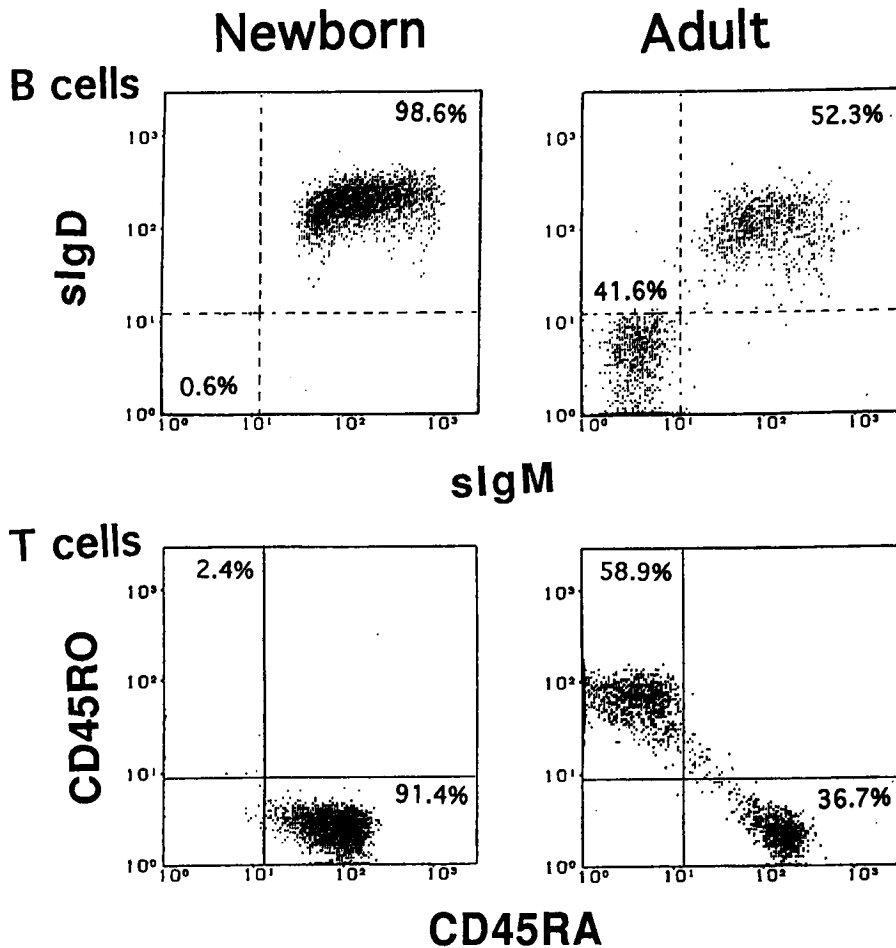


図 2 新生児臍帯血と成人末梢血 T, B 細胞における表面形質発現の比較

どの抗原暴露により活性化され、末梢リンパ組織においてリコール抗原に速やかに応答可能なメモリー細胞のプールが加齢につれ増大する。メモリーB細胞は細胞表面にIgDを欠如し、細胞表面IgD陽性のナイーブB細胞と容易に区別されるが、T細胞では白血球共通抗原のCD45抗原のアイソフォーム発現の違いによりナイーブとメモリーT細胞を識別できる。つまり、ナイーブT細胞はCD45RAを発現するのに対して、活性化あるいはメモリーT細胞はCD45RAより分子サイズの小さいCD45ROを有し、ナイーブT細胞と分別可能である。メモリーT細胞はさらに免疫局所の環境下で、遅延型過敏反応に働くTh1タイプのヘルパー細胞、即時型反応に関与するTh2タイプのヘルパー細胞、或いはキラー細胞として機能する。

新生児の特徴は、成人と異なりメモリー細胞のプールがなく、大部分がナイーブ細胞より構成されている

(図2)。このことが、新生児リンパ球の機能的未熟性の背景の1つである。新生児リンパ球は大部分がナイーブ細胞より成るとはいえ、周産期でのある種の刺激が新生児リンパ球活性化するようである。事実、新生児臍帯血には、極く少数のCD25陽性のTリンパ球を同定できる²⁾。また、周産期感染症例の末梢血には、有意な数のCD45RO陽性のメモリー様細胞をみることが出来る。さらに、IgM産生に加えてIgGやIgAを分泌可能な形質細胞を周産期感染で検出する。このような新生児B細胞のIg産生能は、SCIDマウスシステム、抗CD40抗体の導入や成人より単離したL-selectin陽性メモリーT細胞の添加により明らかとなっている^{3,4)}が、新生児B細胞の分泌するIgGサブクラスはIgG1, IgG3産生有意という片寄りがみられ、IgG2, IgG4産生不良がこの時期の易感染性に関連するものと考えられる。

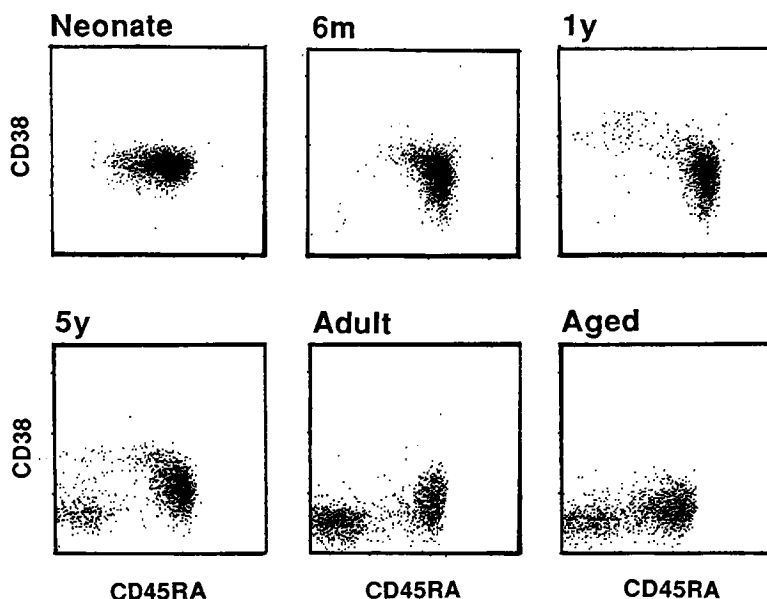


図3 加齢に伴うT細胞サブセットのCD38抗原発現の推移

新生児ナイーブT細胞は、抗原刺激に対応される抗CD3抗体による刺激に応答であるが、IL-2、IL-4、IL-6などのサイトカインや種々の接着分子の補充により、メモリーT細胞よりむしろ強い反応性を示す。新生児T細胞は一定のcostimulatory因子が揃えば活性化可能な“ready to respond to external stimuli”の状態にあるといえる。このような新生児ナイーブT細胞の潜在能は、CD38抗原の高発現によっても確認できる。CD38抗原は、胎生期血液系細胞、胸腺未熟細胞や活性化リンパ球に広く発現、OKT10抗体やT10抗体により同定される細胞表面抗原として知られていたが、細胞内カルシウム濃度を上昇させるためのセカンドメッセンジャーとしてのcyclic ADP riboseの合成を促すADP-ribosyl synthetaseであることが明らかとなっている⁵⁾。さらに、血管内皮細胞との接着にも関与することが示され、CD38抗原の幅広い機能が注目されている。CD38抗原はナイーブT細胞に主として発現、新生児臍帯血で最も強い発現がみられ、加齢につれ減弱する傾向にあり、高齢者ではたとえ形質上ナイーブT細胞であってもCD38抗原発現は極めて微弱であることが興味深い(図3)。

細菌、ウイルスなどに対する最もプリミティブな生体防御機構の1つの新生児顆粒球の機能については、以前より弱いとするもの、正常であるとするもの、議

論の多いところである。過去の研究結果からみて、食食能、殺菌能についてはほぼ成人に匹敵するといつてよいが、遊走能は成人に比べ弱いようである⁶⁾。このことはリンパ節血管内皮細胞との接着にかかわるL-selectin発現が新生児好中球で減弱している事実と対応する(図4)。さらに、新生児好中球は、ペプチッド分解に機能するCD10、CD13抗原発現が微弱であり、異物蛋白の処理に欠けているようである。一方、III型FcレセプターのCD16抗原やC3bレセプターのCD11b抗原発現は正常であり、一定のオプソニンが与えられれば、好中球の最終的機能の食食能、殺菌能を十分に発揮するものと考えられる。

自然が新生児に賦与するオプソニン活性は母体由来の経胎盤性IgGである。未熟児では母体からのIgG移行が不十分であること、成熟児でも病原菌に対する抗体活性が低値である例が想定され、未熟児・新生児における静注用ガンマグロブリン使用が有益となる。静注用ガンマグロブリンが未熟児敗血症で効果的との報告がみられる。しかし、市販静注用ガンマグロブリン製剤中の新生児敗血症起炎菌に対する中和活性値が問題となろう。

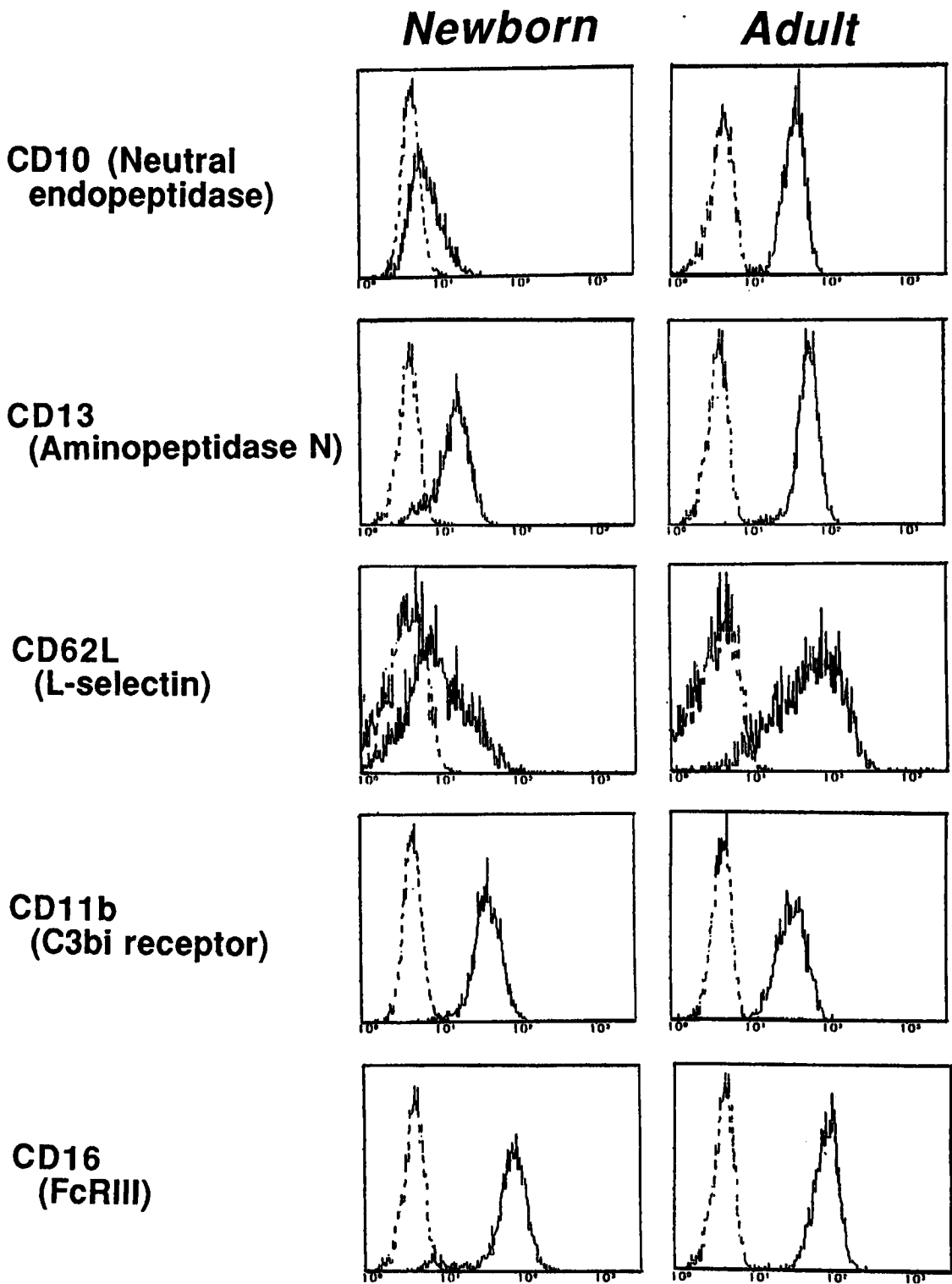


図 4 新生児ならびに成人好中球の表面形質発現の相違

文 献

- 1) Kasahara, Y., Miyawaki, T., Kato, K. et al. : Role of interleukin 6 for differential responsiveness of naive and memory CD 4⁺ T cells in CD 2-mediated activation. *J. Exp. Med.*, 172 : 1419~1424, 1990.
 - 2) Kanegane, K., Miyawaki, T., Kato, K. et al. : A novel subpopulation of CD 45 RA⁺ CD 4⁺ T cells expressing IL-2 receptor α -chain (CD 25) and having a functionally transitional nature into memory cells. *Int. Immunol.*, 3 : 1349~1356, 1991.
 - 3) Hasui, M., Miyawaki, T., Ichihara, T. et al. : Mature helper T cell requirement for immunoglobulin production by neonatal naive B cells injected intraperitoneally into severe combined immunodeficient (SCID) mice. *Clin. Exp. Immunol.*, 95 : 357~361, 1994.
 - 4) Tsuji, T., Nibu, R., Iwai, K. et al. : Efficient induction of immunoglobulin production by neonatal naive B cells by memory CD 4⁺ T cell subset expressing homing receptor L-selectin. *J. Immunol.*, 152 : 4417~4424, 1994.
 - 5) Malavasi, F., Funaro, A., Roggero, S. et al. : Human CD 38 : a glycoprotein in search of a function. *Immunol. Today*, 15 : 95~97, 1994.
 - 6) Anderson, D.C. : Neonatal neutrophil dysfunction. *J. Lab. Clin. Med.*, 120 : 816~817, 1994.
-