

消化管粘膜における生体防御の仕組みとその破綻による粘膜障害

— 粘膜は生体防御の司令塔



東北大学 名誉教授

名倉 宏

粘膜組織は生体と体外環境を境界し、生体に必要な物質の選択的な取り込みと体外からの様々な抗原物質の侵襲に対抗するための防御機能を備えた機能的構造的単位を構成しています。さらに粘膜系は全身の炎症免疫反応をコントロールしています。こうした粘膜での生体防御反応は神経内分泌系と密接な連関を有していることが知られています。この粘膜系の生体防御反応が破綻することにより、体外から抗原物質が生体内に侵入して炎症反応が暴走した場合、粘膜に炎症が起こり、びらんや潰瘍が形成されます。

● はじめに — 体の内外を境界するバリア

粘膜組織は体の内側を覆って、体の内外を隔てる物理的な隔壁を形成するばかりでなく、乾燥や温熱などの様々な物理化学的な刺激から体を保護し、体にとって有害なものを積極的に排除するバリア的役割を果たしています。さらに消化管粘膜にあっては、必要な栄養物を選択的に取り込むという重大な役割を担っています。すなわち粘膜組織は生物体の内と外との環境を境界している、生命の維持に欠かすことの出来ない構造的、機能的単位といえます。

● 粘膜組織の形と働き — バリア機能と物質取り込み

消化管粘膜は、400 m²に及ぶ非常に広い表面積を有し、命の維持や次の世代の命を生み出す必要なエネルギーを確保するために食物を消化し、吸収しています。哺乳動物の様に非常に進化した生体では、その生命を維持し、働きを続けるために必要なエネルギーは莫大なものになっていますが、それに適した消化管粘膜を進化させてきました。粘膜表面には微絨毛が形成されて栄養物を吸収する表面積が拡大しましたが、その結果必然的に莫大な量と種類の食物中の抗原や、腸内細菌などの微生物、消化酵素、酸やアルカリなどからの侵襲を受けることとなります。しかし消化管粘膜はそれに対応するための特有なバリア機能を獲得してきました。粘膜表層は厚い粘液層が覆い、その中には分泌型免疫グロブリン-S-IgA、非特異

的な抗菌作用を持ったリゾチームやラクトフェリン、胆汁酸などの活性物質が含まれ、体の防衛機構の最前線をなしています。

● 粘膜のリンパ組織 — 粘膜の免疫反応を担う免疫装置

消化管壁にはよく発達したリンパ装置が認められ、これらは消化管付属リンパ装置（GALT：Gut-associated lymphoid tissue）と呼ばれています。これは、パイエル板や孤立リンパ装置、腸間膜リンパ節の様にリンパ小節を形成するもののほか、粘膜固有層や被覆上皮細胞間に散在性に分布する免疫担当細胞も含めたものの総称です。粘膜系組織を侵襲する抗原に対して、抗原特異的な免疫反応を誘導する基本的な構築でもあります。殊にパイエル板はIgA形質細胞へ分化する未熟なB細胞とその分化を制御するT細胞、抗原提示を行う樹状細胞、その表層を被覆し、抗原を取り込むM細胞で構成されています。抗原で感作された未熟なB細胞は、パイエル板を離れ、分化成熟し、IgA形質細胞として粘膜固有に分布し、ここで二量体IgAを分泌します。

● 粘膜表層での生体防御—粘液とS-IgA、上皮細胞間リンパ球

上皮細胞間リンパ球粘膜組織固有層の形質細胞で産生、分泌された二量体IgAは腸管上皮細胞膜状上に発現した分泌因子（SC：Secretory component）と結合してS-IgAとなり、上皮細胞内を輸送され、粘液層内に分泌されます。そして粘液層内で生体の防衛機能を発揮しています（図1）。粘膜を被覆する上皮細胞間には多数のリンパ球、上皮細胞間リンパ球（IEL：Intraepithelial lymphocyte）が介在し腸内抗原に対しています。これらはCD8陽性Tリンパ球が優位です。

● 粘膜免疫反応の神経内分泌系による制御—神経内分泌系との相互対話

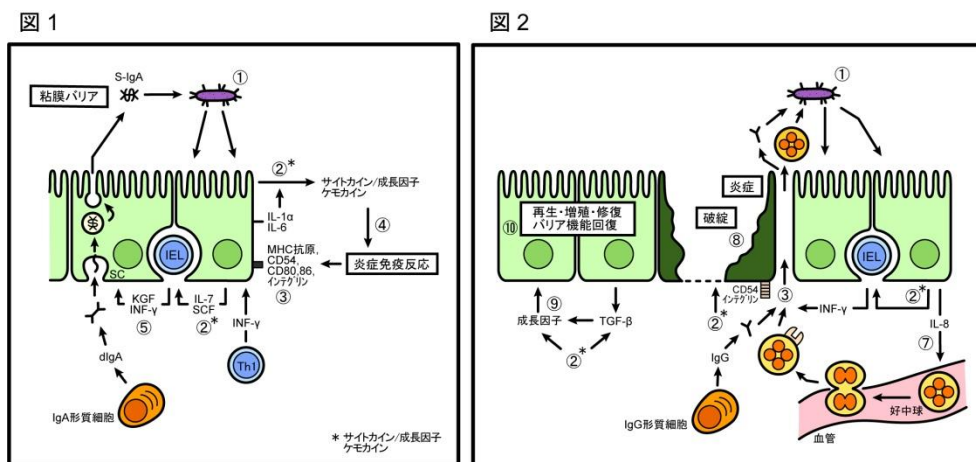
粘膜組織にはペプチド含有神経と内分泌細胞が豊富に分布しています。これらは消化管粘膜の運動のみならず、吸収や分泌といった生理機能、粘膜免疫機能も調節しています。すなわち消化管粘膜では両機能が密接に連携し、消化管の様々な機能の恒常性にあたっています。殊に粘膜免疫系は、他の免疫系に比較して神経内分泌制御に対する感受性が高いとされています。その破綻が潰瘍性大腸炎等の炎症性腸管障害や消化管アレルギー、小児下痢症の主要な病因病態の一つであることも明らかになってきました。

● 粘膜における生体防御機能の破綻と炎症反応—炎症性腸管障害

粘膜における生体防御機構の破綻によって腸管上皮細胞は傷害を受け、欠損し、腸管内の抗

原や病原微生物が体の中に容易に侵入することになります。その粘膜固有層では好中球やIgG形質細胞が動員され、炎症反応が引き起こされ、侵入してきた抗原物質などの除去に当たりますが、同時に

周囲の粘膜上皮細胞も破壊します(図2)。こうした異常な炎症免疫反応がどのような仕組みで引き起こされるか、まだ不明な点が多くありますが、大腸粘膜を構成



する細胞に対する様々な自己免疫反応に関係した機序が考えられています。また、この炎症反応やその伸展に神経内分泌機能の制御機能障害が関与するとされています。

図説明

図1. 健常粘膜における分泌型IgA(S-IgA)による粘膜バリアと細胞性免疫反応による炎症免疫反応の制御(②-⑤)

図2. 炎症性腸管障害における炎症免疫反応(②-⑧)と粘膜構造の破綻、粘膜修復による粘膜バリア機能の回復(⑨)

● おわりに—粘膜における生体防御機能の新たな展開

粘膜における生体防御機能の特徴は、外界からの抗原物質や病原微生物の侵入を防ぎ、また侵入してきたこれらを排除するとともに、これらに対する過剰な生体反応を抑制することによって、体の様々な営みの恒常性をはかることにあります。こうした仕組みを利用して病気の予防や治療が行われ始めています。病気を予防する粘膜ワクチンの開発、アレルギー疾患や自己免疫疾患の治療へと発展しています。

第90回日本病理学会 宿題報告(平成13年度日本病理学賞)

「消化管粘膜における生体防御機能と粘膜障害」