スーパーシステムとしての免疫

多田 富雄 (東京大学医学部)

物質としての「非自己」と「自己」を識別し、「非自己」の侵入から「自己」を守るのが「免疫」といわれるが、その働きを詳しく見るとそこには、厳密に識別されるような「自己」、「非自己」というものは存在せず、したがって「自己」を「非自己」から守るなどという原則は存在しない。また、「免疫系」全体の働きを統括するようなマスタープランもないのである。

「免疫系」は、多様な要素の関係で構築され、変容する「自己」に言及しながら自己組織化をして行くような動的なシステムである。このようなシステムをスーパーシステムと呼び、その生成、崩壊を考えることは生命を捉える鍵となるであろう。

免疫系を構成している細胞は、T細胞、B細胞、マクロファージなどである。それぞれの細胞は、異なった機能を分担し、互いに移行しない独立した細胞系であるが、それらは造血幹細胞というひとつの細胞から分化してきたものである。造血幹細胞はまず、血液細胞と免疫細胞に分化する。ここでの分化は、環境にしたがって運命づけられ、確率的な過程で、はじめから決まったものではない。免疫細胞の一部は、胸腺に入り増殖し、T細胞となる。ランダムに生成される 10^{11} 種類ものレセプターをもった細胞群は、自己と反応するもの、なにととも全く反応しないものを取り除かれる。「自己」を排除することなく、かつあらゆる「非自己」を認識することのできる「先見性」はこのような冗長な「非先見性」に基づいている。

では、どのようにして自分を攻撃するもの、全く反応しないものを選んでいるのだろうか。個体の指標となるものはHLA抗原である。これは、キラーT細胞を刺激するclass1と、ヘルパーT細胞を刺激するclass2に分かれ、それぞれ3個ずつの6個を両親から1セットずつ、計12種類の組み合わせで決まる。よって、他人どうしで同じ組み合わせをもった人はほとんどいない。さらにこのHLA抗原の構造を詳しく見ると、 α ヘリクス上にさげめがありポケット状になっている。そして、このポケットにアミノ酸が9個くらいでできたペプチドが入っている。このポケットのかたちが違えば、そこに入り込む分子も違うのである。自己のペプチドがポケットのなかに入ったものを自己と認識し、それを攻撃するT細胞は強い刺激により取り除かれるのである。また、ポケットのなかのペプチドを全く認識しないものも取り除かれる。

胸腺に入らなかったものはB細胞とマクロファージになる。このようにしてできる免

免疫系の細胞群は、最終的な比率は一定で、総細胞数は 2×10^{12} 、重量は1 kgにもなる。これは、大きな臓器にも匹敵する。しかし、これらの細胞群はまとまった器官ではなく身体中に散らばっており、再生を繰り返しながら細胞と分子間のネットワークを形成するのである。

このようにして、たった1種類の造血幹細胞からの分化により作り出された多様な細胞のセットは、インターロイキンを介して、お互いに増殖制御をする。そこに抗原が侵入すると、その抗原を認識できるB細胞のクローンが増殖する。そしてB細胞は抗体の合成をはじめめる。抗体によって印を付けられた抗原は補体系により速やかに取り除かれる。やがてサブレッサーT細胞が始動すれば反応は終息する。この経験は「記憶」され、免疫系は新しい平衡状態を獲得する。免疫系はどのようにして「記憶」を保持するのであろうか。その動的な記憶保持のモデルとして考えられているのが、「イェルネ・ネットワーク」である。全ての物質は抗体にとっては抗原として認識される。抗体自身も例外ではなく、ある抗体は、他の抗体にとっては抗原として認識され、一連のネットワークが形成される。一度起きた抗原抗体反応はネットワーク内に組み込まれ、抗原による刺激がなくても、相互刺激による回路形成というかたちで、「記憶」が保持されるのではないかと考えられている。すなわち、免疫系内部での閉じた反応回路をもとに外部の抗原に対する開放性を取り入れたシステムなのである。

認識されるものとするものが等価で、それを統括するような意志決定機関やルールがないというスーパーシステムは、多様な構成要素が自己言及的に反応し合って全体の関係を形作っており、上で見たように非常に強力である。しかし、その自己言及性ゆえにおそるべき脆さをもっているのである。システム内のひとつの構成要素に、一定以上の障害、あるいは欠落が生じたときスーパーシステムはカタストロフィーに陥るはずである。例えば、AIDSの患者には、ヘルパーT細胞がなくなり免疫不全になる。また、老化が進むと、サブレッサーT細胞及びキラーT細胞が少なくなり自己免疫反応を起こしやすくなる。それが単にシステム内のひとつの要素の障害に止らず、スーパーシステムそのものの成立をも揺るがしてしまうのである。AIDSも老化も免疫系の働き全体から見ると、自己のアイデンティティーを危うくするのである。スーパーシステムは、自己の崩壊を内包しているのである。

以上見てきた免疫系の特長は、冗長さをともにした正確さ、非先見性をもとにした先見性、多様性に依存した調節、開放性と閉鎖性、崩壊の危機を秘めた安定性などが挙げられる。この免疫系は、スーパーシステムを形作っているが、人間はスーパーシステムの入子構造をしていると考えることができる。個体発生はある程度までは遺伝子の情報により決定されているが、遺伝子にはあまり先見性はない。様々な環境に対応していくためにはここで論じられたスーパーシステムが有力であろう。内分泌系、脳神経系、免疫系はスーパーシステムをなしており、それらの間の相互作用により最終的には個体というシステムの恒常性を保っていると考えられる。故に、最初に述べたようにこのスーパーシステムの成立、崩壊は、生命を考える鍵となるであろう。