総 説

老化と免疫

廣川 勝彦

Key words: 老化, 免疫, 胸腺, ストレス, 自己免疫

(日老医誌 2003; 40:543—552)

はじめに

WHO の統計では、日本人の健康寿命（健康で暮らせる寿命）は男 71.4/女 75.8 歳で、ここ 3 年連続で世界一を維持した。この年齢は、日本人の平均寿命である男 78.3/女 85.2 歳と比べて、男 6.9/女 9.4 年短い。この年齢差は、平均寿命が延びて増加した老人には健康上問題のある人が多いことを示唆している。

厚生省の統計によると日本人の死因のトップ 3 は癌、心臓病、脳血管障害である。しかし、東京都老人医療センターにおける剖検例によると、60 歳以上の老人の第 1 の死因は感染症で、40% 近くを占める¹⁾ (表 1a)。また百寿者の死因について見ると感染症が 66% になると報告されている²⁾ (表 1b)。こうした事実は生体防御の中核をなす免疫系が、老人になると著明に低下することを示している。今年、2003 年に世界を震撼させた SARS で亡くなったのも圧倒的に老人が多く、WHO の推計では 65 歳以上の SARS 患者の致死率は 50% を超えている (表 2)。更に問題なのは免疫系が、単なる生体防御系として働いているだけではなく、神経・内分泌系と共にストレスに対抗するシステムとして働いていることである。これら神経・内分泌・免疫系のいずれも老化と共に機能低下するので、老人は環境ストレスに脆弱な体制になっていることを認識しなければならない。

老人人口が確実に増加の一途をたどる高齢化社会において考えなければならないのは老人の健康状態を如何に保ち、増進させるかである。それには感染やストレスに対抗する免疫機能を回復する方法を考える必要がある。その為には免疫系の機能低下のメカニズム、ストレスに対応するメカニズムを明らかにする必要がある。そこでここでは免疫系の加齢変化のメカニズム、ストレスに対抗する神経内分泌免疫系、老化と共に起こる生体の諸現

表 1 高齢者剖検例における直接死因

a) 60歳以上の剖検例(923例)		b) 100歳以上の剖検例(42例)	
感染疾患	39.2%	肺炎	} 66.7%
心・脳の循環障害	29.7%	敗血症	
悪性腫瘍	18.7%	窒息死	11.9%
その他	12.4%	心不全	9.5%
		栄養不良	7.1%
		脳卒中	4.8%

表 2 年齢階層別の SARS 患者の致死率 (WHO 推計)

年齢 (歳)	致死率 (%)
24 歳以下	1% 未満
25—44 歳	6%
45—64 歳	15%
65 歳以上	50% 以上
全体	14—15%

横浜市衛生研究所資料より引用

象、そして免疫機能の回復という順序で話を進めていきたい。

意外と若い時から機能低下する免疫系

免疫系は病原体の貪食を主な働きとする顆粒球・マクロファージなどからなる自然免疫系と病原体特異的に働く抗体を作る B 細胞、ウイルスに対抗するキラー T 細胞などからなるリンパ球を中心とした獲得免疫系からなっている。自然免疫系は病原体の種類をあまり問わずに作用し、人の誕生後すぐ機能し始める。その後加齢に伴い、顆粒球やマクロファージは大きな変化を示さない。一方、後者の獲得免疫系は誕生直後には十分に機能せず、環境にある病原体を初めとしたいろいろな抗原に曝されて次第に免疫機能を「獲得」する。リンパ球からなる獲得免疫系は病原体を含むいろいろな抗原に対する無数のクローンからなっている。クローンの始まりは一つの細

胞だが、たった一つの細胞が抗体を作り、病原体を攻撃しても感染防御には全く役に立たない。役立つような働きをするためには一つの細胞が分裂増殖して無数の細胞からなるクローンの集団を作る必要がある。我々の身体は誕生後に病原体を初めとするいろいろな抗原物質に曝されて、その個々の抗原物質に対応するクローンが次々と増大して、初めて感染に対処できる免疫系が作られる。従って、実験的に動物を無菌環境に飼育しておくと、顆粒球・マクロファージは普通に見られるが、血中やリンパ組織のリンパ球の数は極めて少なくなる。言い換えると、免疫系の発生は遺伝子情報に従って形成されるが、それが機能するようになるためには環境からの刺激が必要である。こうしてリンパ球からなる免疫系は生後急激に発達し、思春期くらいにはピークに達する。出来上がった獲得免疫系の機能は顆粒球・マクロファージからなる自然免疫系の機能よりずっと強固なものになり、生体防御の中核を形成する。しかし、このリンパ球からなる免疫機能はピークに達した後、その高いレベルを維持することなく徐々に低下し始める。即ち、20歳を過ぎると免疫機能は早くも低下し始め、40歳代でピークの50%、70歳代で10%前後に低下する人が多い^{3)~5)}。

免疫機能の加齢に伴う変化は現時点では次のように理解されている。

(a) リンパ球はT細胞とB細胞が主な構成要素であるが、機能低下は主としてT細胞系の機能に起こる。それは、T細胞の増殖能（例えばPHA反応性）、キラーT細胞活性、T細胞に依存する抗体産生能（例えば抗SRBC抗体産生能）など、最大でピーク時の十分の1以下に低下する⁴⁾。

(b) これらT細胞の加齢変化に先立って胸腺の退縮が起こる⁴⁾。

(c) B細胞の増殖能（例えばLPS反応性）はT細胞のような大きな変化を示さず、低下しても、1—2割程度である³⁾。B細胞の主たる機能である抗体産生能は低下するが、それはヘルパーT細胞活性の低下とB細胞に内在する変化のどちらか或いは両方に起因する。また、加齢に伴い骨髄内のB前駆細胞が減少するため、抗体のDiversityも減少する。血中のIgG、IgAレベルは上昇し、組織中の形質細胞は増加する。また、血中の自己抗体のレベルも増加する⁵⁾。

(d) 悪性腫瘍やウイルス感染に対抗するNK細胞の数は増加するが、機能的には低下する。しかし、その低下の程度はT細胞ほどではなく、大きくても5割程度の低下である⁵⁾。

(e) T細胞とNK細胞の両方のマーカーを持つNKT

細胞は免疫機能調節に関与する細胞であるが、加齢に伴って増加する⁶⁾。

(f) 樹状細胞（DC）はその抗原提示機能において、免疫系において重要な役割を果たしている。末梢血液中の樹状細胞（DC）については、健康人で見ると加齢変化は見られないが⁷⁾、健康上問題のある老人では機能低下が起こっている⁸⁾。老人の皮膚のDCであるランゲルハンス細胞は数も減少し、樹状突起の減少という形態的变化を示す⁹⁾。リンパ組織内の濾胞DCについては、機能低下すると報告されている¹⁰⁾。

(g) 腸管の免疫機能は加齢に伴い大きな変化を示さないと云われている。しかし、パイエル板のM細胞による抗原摂取や、パイエル板から粘膜へのIgA産生細胞の移住などは加齢と共に機能低下すると報告されている¹¹⁾。

こうした免疫機能の変化は個人差があるのが特徴で、長寿の人は免疫機能が高く維持されていることも分かってきた¹²⁾。そして免疫機能の低下の著しい老人が感染症を初めとするいろいろな疾患に罹り易くなるのである。

胸腺が指揮とる免疫系の形成と衰退

どうしてT細胞系の免疫機能がそのように若い頃から機能低下し始めるのか次の問題になる。リンパ球からなる免疫系の主な構成細胞はT細胞とB細胞である。自然免疫系の顆粒球やマクロファージは病原体を貪食して消化することで感染防御するが、獲得免疫系ではもっと能率のよい方法を用いる。B細胞は抗体を作り、その抗体により病原体を殺傷する。顆粒球による貪食が局所の白兵戦であるのに対して、抗体は血液・体液中にあって全身隈無くガードできるミサイルのようなものである。T細胞の役割はB細胞より広い役割を果たす。ウイルスはいろいろな細胞に感染し、その中で増殖する。T細胞はこうしたウイルスに感染した細胞をまるごと始末する事ができ、キラーT細胞と呼ばれている。いわばウイルスの巣くう穴ごと破壊することの出来る細胞である。T細胞の役割はそうした感染現場における兵隊的役割だけでなく、病原体との戦いの後方にあつて、抗体産生をするB細胞を助ける役割もあり、ヘルパーT細胞と呼ばれている。逆に云えば、このヘルパーT細胞と呼ばれる細胞集団がないと抗体もキラーT細胞もうまく出来ない。

赤血球や顆粒球、マクロファージそして血小板などと同様に、これらT細胞、B細胞も骨髄中の幹細胞に由来する。B細胞は骨髄で発生し、すぐに末梢リンパ組織に配られてその任につく。一方、T細胞はその元となる

前駆細胞は骨髄に発生したあと、胸腺に移住する。骨髄からの前駆細胞はこの胸腺内で後述するような「特殊な処理」をされてから、末梢リンパ組織に配られる。即ち、T細胞は胸腺がなければ殆ど出来ない¹³⁾。

胸腺は心臓の前にある20グラム前後のリンパ組織である。組織学的に見ると、リンパ球の多い皮質部分と中心部のリンパ球の少ない髄質に分かれる。皮質では骨髄から移住してきた前駆細胞が激しく分裂増殖して、そのときに無数のT細胞のクローンができる。しかしそうして出来たクローンが全て末梢に移住し機能するわけではない。胸腺内では厳しい選択が行われ分裂増殖したT細胞の95%は胸腺内で死に、末梢に移住してその任につくのは全体の5%くらいである。実はこうした胸腺内におけるT細胞の選択過程とはT細胞が個体識別の能力を獲得するプロセスなのである¹³⁾。

白血病などの治療には骨髄移植が有効で頻繁に用いられるようになった。骨髄移植がうまく行くためには、個体識別のパターンが移植を受けるレシピエントとドナーと同じである必要がある。この個体識別のパターンは組織や細胞を移植する時に必要なもので、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)と呼ばれている。これはいわば個々の人のIDカードである。T細胞の最も重要な役割は身体の中をパトロールしながら、何か異常があったとき、それが病原体など外からきたものか(非自己)、自分自身のものか(自己)を識別することである。骨髄移植に使われた骨髄細胞のMHCが異なれば、ドナーT細胞による宿主細胞の攻撃が始まり、骨髄移植は失敗に終わる。このT細胞の自己と非自己の識別方法は胸腺内で教育される。しかし、この胸腺の自己・非自己の識別のできるT細胞を作る能力は新生児期にピークがあり、乳幼児期を過ぎると早くも機能低下し始め、思春期になると外からも分かるような萎縮が進行する。この様に胸腺機能が早くから機能低下することは、身体プログラムの一部として組み込まれているが、このことがT細胞を中心に起こる免疫機能の老化の原因となっている。即ち、免疫系の老化ということも生体に予めプログラムされている事と云える。

胸腺の加齢に伴う機能低下

a) 生後早くから低下する胸腺の免疫機能

この様に胸腺が生後早くから機能低下することは最近になって急に分かった事ではない。それは胸腺の免疫学的機能を明らかにした40年以上も前のMiller¹⁴⁾のマウス新生仔の胸腺摘出実験で既に分かっていた。即ち、胸腺摘出を新生仔マウスで行うと免疫不全になるが、アダ

表3 マウス胸腺機能の早期低下

	新生仔 (%)	4週齢 (%)	24月齢 (%)
骨髄T前駆細胞の胸腺内移住 [#]	100	7	3
胸腺内の増殖期リンパ球 [#]	100	15	17*
胸腺から末梢へのT細胞移住 [#]	100	6	1*
T細胞産生能 [§]	100	85	65
ヘルパーT細胞誘導能 [§]	100	40	10
キラーT細胞誘導能 [§]	100	25	0.5

[#]:自然状態におけるデータ。[§]:ヌードマウスに胸腺移植する実験でのデータ。*:17カ月齢のデータ

ルトマウスで胸腺移植を行ってもすぐには免疫不全が起こらない。胸腺機能は骨髄からのT前駆細胞の胸腺内への移住、胸腺内でのリンパ球の増殖、胸腺から末梢へのT細胞の移住の3段階からなる。マウスをモデルにしてこれら胸腺機能の生後の変化を自然状態で検討してみると、機能により低下程度は異なるが4週以内に6~15%前後に低下する(表3)^{15)~17)}。

b) 老化胸腺から末梢に供給されるT細胞サブセットの変化

胸腺のないヌードマウスに、胸腺を移植すると、その胸腺内にヌードマウスの骨髄由来のT前駆細胞が移住し、増殖し、ヌードマウスのT細胞免疫系は修復される。この実験系で月齢の異なる胸腺を移植し、脾臓に出てくるT細胞を調べる事により、胸腺のT細胞産生能の加齢変化を見る事ができる。その結果、胸腺のT細胞産生能は新生仔期にピークがあり、生後4週で85%にやや低下するが、24カ月齢でも65%と維持され大きな加齢変化を示さない。つまり老化して退縮した胸腺でも、ヌードマウスに移植するとかなりの数のT細胞を産生するポテンシャルを持っているといえる。しかし、その老齢マウス胸腺で作られたT細胞の機能面を見ると、抗体産生におけるヘルパー活性、或いは腫瘍細胞を殺傷するキラー活性等の能力は著明に低い¹⁵⁾(表3)。T細胞はその膜抗原と機能的違いによりCD4⁺細胞とCD8⁺に大別できる。T細胞の数は加齢と共に減少するが、減少の程度はCD8⁺T細胞の方がCD4⁺T細胞より大きい。胸腺の方から見ると、この末梢リンパ組織のT細胞の構成を反映し、老化した胸腺ではCD4⁺細胞に較べてCD8⁺細胞の産生が悪い¹⁸⁾。また、CD4⁺T細胞は表面マーカーによりナイーブT細胞とメモリーT細胞という大きな亜集団を含む。このナイーブ/メモリーT細胞はヒトではCD45RA/CD45RO、マウスではCD44^{low}45RB^{high}/CD44^{high}CD45RB^{low}として区別できる。これら2つのサブセットはヒトでもマウスでも特異な加齢変化を

図1 ナイーブ型T細胞とメモリー型T細胞の加齢変化

マウスの脾臓 (a) および、ヒトの末梢血液 (b) のどちらでも、加齢と共にナイーブ型T細胞 (白いカラム) は減少し、一方メモリー型T細胞 (灰色のカラム) は増加する。

表4 骨髄キメラマウスにおける胸腺の大きさは胸腺のエイジに依存する

キメラの組み合わせ 骨髄ドナーの月齢 → ホストの月齢*		胸腺重量 (mg)
3m	3m	40.3 ± 0.7
23m	3m	38.2 ± 2.7
3m	17m	25.0 ± 0.6
23m	17m	23.6 ± 0.4

*ホストのエイジは胸腺のエイジと解釈できる

示す。即ち、加齢に伴いナイーブT細胞が減少するのに対して、メモリーT細胞は増加するという対照的な変化を示す¹⁹⁾ (図1)。マウス胸腺のT細胞誘導能で見ても、新生仔の胸腺はナイーブとメモリーの両T細胞を供給できるが、老化した胸腺ではナイーブT細胞の産生が大きく低下する²⁰⁾。同じことがヒトの胸腺でも起こると報告されている²¹⁾。

c) 胸腺の微小環境が老化と共に大きく変化する

若齢 (3 カ月) 或いは老齢 (24 カ月) マウスに致死量の放射線照射を行った後、若齢或いは老齢マウスの骨髄を移植し、4 種類の組み合わせ (若/若, 若/老, 老/若, 老/老) のキメラを作製できる。この場合、ドナーの骨髄細胞からT前駆細胞が、ホストの胸腺に移住し増殖することによりキメラ胸腺が再生する。キメラ胸腺の大きさは胸腺が若齢であれば大きく、老齢であれば小さくなり、骨髄ドナーのエイジの影響は少ない。言い替えると、再生してくる胸腺の大きさは骨髄ドナーのエイジで

はなく、胸腺微小環境のエイジに依存する。つまり、老化と共に大きく変化するのは胸腺の微小環境なのである (表4)。

d) 成人の胸腺は働いているのか

胸腺が生後の早い時期から萎縮し、その機能が急速に低下することを述べた。それでは成人の胸腺はどの程度機能しているのでしょうか。マウスについては、骨髄キメラ或はヌードマウスへの移植実験で明らかにされた如く、T細胞を分化誘導する能力は老齢胸腺でもかなり維持されている。しかし、その機能は放射線照射のような大きなストレスが加わった時に働くもので、常時働いているものではない。4 週齢前後の若齢マウスの胸腺を摘出した場合、新生仔胸腺の摘出のようにすぐに免疫不全になる事はないが、加齢に伴う免疫不全が明らかに促進される²²⁾。この事は、生涯の長い間に時々起こる免疫系に対するストレス性障害に対して、成熟マウスの胸腺が補足的に働き免疫系の補修をしていることを示している。ヒトの場合でも、成人の胸腺が働いている事を示唆する報告がある。形態学的には消失したと思われる前縦隔の脂肪組織を組織学的に調べてみると小さな皮質と髄質からなる胸腺のミクロのユニットが見られ、能率は悪いがT細胞は生涯を通じて作られている²³⁾。また、重症筋無力症の為に胸腺摘出を行った症例 (20~50 歳) で、手術後5年以上たってから免疫機能を調べた結果、末梢血液のT細胞は有意に減少し、レクチンとアロリンパ球に対する反応性も有意に低下していたと報告されている²⁴⁾。このような事から、成人の胸腺も免疫機能の維持

図2 2人の患者における強力な抗癌剤投与後の末梢血液中のCD4⁺T細胞の推移
どちらもCD4⁺T細胞は化学療法後急激に減少する。3歳児の患者では9ヵ月齢ではほぼ元のレベルに戻るが、23歳の患者では回復が明らかに遅れ、15ヵ月後でも治療前の50%レベルにしか至らない。

をする為に、ある程度機能している事が窺える。白血病などの腫瘍患者において抗癌剤でT細胞がなくなる程の徹底的な治療を行った後、T細胞がどの程度再生するかを辛抱強く追跡調査した研究がある²¹⁾。それで見ると、3歳の幼児では約半年後にほぼ治療前のレベルに戻るが、20歳代の患者では1年後でも治療前の50%レベルにしか戻らないと報告されている(図2)。このような成人胸腺の機能低下は最近頻繁に行われるようになった骨髓移植の場合にも問題となる。

e) 内分泌系と胸腺

今までの話で、生後早くから起こる胸腺の加齢変化は造血組織由来のT前駆細胞の変化によることは少なく、胸腺の微小環境そのものの変化によるところが大きいことが分かった。もう一つ胸腺機能に大きく関わるのはホルモンである。

ホルモンと胸腺の関係は、ステロイドホルモンは抑制的に、下垂体ホルモン系は亢進的に作用することが一般的に知られている²⁵⁾²⁶⁾。

実際に副腎や性腺などを摘出すると胸腺は一過性に肥大する²⁷⁾²⁸⁾。下垂体との関連では先天的に下垂体形成の悪いマウスでは免疫機能の発達が悪い²⁹⁾。

下垂体、副腎、性腺などは視床下部のコントロール下にある。視床下部を破壊すると、副腎、性腺など萎縮するが、下垂体は期待に反して、やや肥大傾向を示す。さらに意外なことは胸腺が肥大する。この胸腺肥大は若齢だけでなく、24ヵ月齢の老齢ラットにも見られる。下垂体を摘出したラットで視床下部破壊を行っても、胸腺

図3 視床下部による胸腺の発達と萎縮のコントロール
マウス・ラットでみると新生仔期の血清中の成長ホルモン(GH)はヤングアダルトから老齢期に比べて10倍前後の高いレベルを示す。この高いレベルのGHにより胸腺は機能を発揮し大きくなる。しかし、新生仔期を過ぎるとGHのレベルが低くなり、胸腺機能も低下する。このGHの分泌程度は視床下部にあるソマトスタチン(SST)とGH放出促進因子(GHRH)のバランスにより制御されている。新生仔期にはGHRHが高いが、その後すぐSSTのレベルが高くなり、その結果、GHの分泌は抑制され、ヤングアダルトレベルに落ち着く。

肥大は起こらない。

視床下部破壊後の血清中下垂体ホルモンの値を調べて見ると、成長ホルモンが10倍前後の著明な増加を示す。また、胸腺が急速に成長する新生仔期のラットとマウスの成長ホルモンの血清値を測定すると、非常に高い。即ち、血清中の成長ホルモンは新生仔期に高く、その後急激に4週以内にアダルトのレベルまで下がる。以上の複数のデータをあわせて考えると、胸腺の成長には高値のホルモンレベルが必要なことが分かった³⁰⁾。なお、去勢や副腎摘出で起こる胸腺肥大は一過性であるが、視床下部破壊による胸腺肥大は数ヵ月以上継続する。

下垂体からのGHの分泌が生後、急激に変動するということは、それをコントロールする視床下部のソマトスタチン(SST)とGH分泌促進ホルモン(GHRH)も同じように動いているはずである。視床下部における遺伝子発現を見るとGHRHは新生児期に高く、あとは次第に低くなる。一方、GHの分泌を抑えるSSTは3ヵ月まで、あまり変わらず、24ヵ月では逆に高いレベルになる。以上のデータをまとめると、視床下部では新生児期にはGHRHの分泌が高く、新生仔期を過ぎるとSST

図4 ヒト T 細胞数とサブセットの変化

ヒト末梢血液中の T 細胞数 (●) は 20 歳を過ぎると有意に減少するが、その後 60 歳台までは変化が少なく、70 歳を過ぎると再び減少し始める。CD4 陽性 T 細胞に比べて、CD8T 細胞の減少の方が大きいので、CD4/CD8T 細胞 (□) の比率は加齢と共に増加する。

の分泌が高くなり、下垂体からの新生児期の高い GH 分泌とその後の急激な低下は視床下部から分泌される GHRH と SST のバランスに依存し、それが胸腺の成長と萎縮をコントロールしていることが分かった (図 3)³⁰⁾。

胸腺の機能低下に続いて起こる T 細胞の老化

胸腺の生後早くから起こる機能低下に伴い末梢血液中や脾臓などの末梢リンパ組織の T 細胞には加齢に伴い次のような変化が起こる。それは T 細胞の数の減少¹⁹⁾³¹⁾、T 細胞サブセットの比率の変化¹⁹⁾²⁰⁾、T 細胞の質的変化¹⁹⁾²⁰⁾である。

a) T 細胞数の減少

ヒトでは末梢血液中、マウスではそれに加えて脾臓の T 細胞についてのデータ得られている。ヒトについては、末梢血液中の T 細胞数は 10 歳台をピークとして、20 歳台には早くも低下の傾向が見られる。これは胸腺萎縮が思春期に促進するのと時期的にはよく一致する (図 4)。

b) T 細胞サブセットの変化

T 細胞数は減少するが、CD4⁺T 細胞より CD8⁺細胞の方の減少が早いので、2つのサブセットの比 CD4/8 は加齢と共に増加する (図 4)。また、CD4⁺T 細胞の中の 2 つサブセットのうち、ナイーブ T 細胞は加齢に伴い減少し、メモリー T 細胞は逆に増加するという対照

的な変化が起こる¹⁹⁾ (図 1)。CD4⁺T 細胞をサイトカイン産生能から見ると、IL-2, IFN γ を産生し細胞性免疫を主として担当する Th1 と IL-4, IL-10 を産生し、体液性免疫の調節に関与する Th2 細胞に分かれる。C57BL/6 マウスを使い、脾臓から CD4 細胞を分離し、そのサイトカイン産生の加齢変化を見ると、同じ Th-1 でも IL-2 産生は低下するが IFN γ は逆に増加する。Th-2 に属する IL-4 産生は余り変わらないか、或いは増加傾向を示す。細胞性免疫反応の一つである遅延型皮膚反応 (例えばツベルクリン反応) は年をとると共に陰性化することが良く知られており、これは Th1 細胞の加齢に伴う機能低下を反映している。血清中の IgG や骨髄・脾臓の形質細胞などは加齢と共に増加するが³²⁾。これらは Th-2 の亢進として説明できる。

c) T 細胞の質的变化: 細胞内シグナル伝達の異常

T 細胞の加齢に伴う質的变化は主として増殖能やサイトカイン産生の変化として現れる。こうした変化は数の減少、サブセットの変化とも関連したものである。即ち、老化マウスの脾臓の T 細胞では各種マイトーゲン反応、混合リンパ球反応、ヘルパー T 細胞活性などの低下³³⁾、IL-2/IL-3 の産生などの低下として見られる³⁴⁾³⁵⁾。T 細胞の増殖は細胞外からの抗原や増殖因子の刺激で始まるが、静止期にある T 細胞の T 細胞受容体 (TCR) 及び増殖因子 IL-2 受容体の数を調べても大きな加齢変化はない³⁶⁾³⁷⁾。サイトカインの産生については、IL-2 の産生が加齢と共に減少することが知られており、それが T 細胞増殖能の加齢変化の一因とされている。しかし、老齢 T 細胞の in vitro の培養系で IL-2 を加えるとその増殖能はある程度回復するが、完全に若齢レベルまでには回復しない。また、同様に TCR を介して T 細胞を刺激する抗 CD3 抗体の濃度を濃くしても老齢 T 細胞の増殖能は思ったほど回復しない。これらの事実から、加齢に伴う T 細胞の増殖能の低下には、刺激を受ける受容体以降の細胞内のシグナル伝達に異常があることが明らかにされている^{37)~39)}。

d) 増殖期にある老齢 T 細胞の各種受容体の発現異常⁴⁰⁾

静止期にある T 細胞について、TCR, IL-2R (α , β , γ), CD28, CTLA-4, FAS などの分子についてフローサイトメトリーで測定し、その発現量を若/老間で比べてみても、殆ど差が見られない。しかし、抗原やマイトーゲンで刺激し細胞が増殖期に入ると、これら細胞表面の受容体の発現には大きな差が見られるようになる。マイトーゲンで刺激後、TCR は細胞内に取り込まれ、その細胞表面での発現が急激に減少する。その後若齢マ

図5 マイトジェン（コンカナバリン A）刺激後の各種受容体の発現程度の推移
横軸は刺激後の日数。縦軸は相対的強度。若齢 T 細胞 (□)。老齢 T 細胞 (●)。*: p<0.05 ***: p<0.01

ウスの T 細胞では急速に発現の回復が見られ、3 日ではほぼ元に戻るが、老齢マウスの T 細胞ではその回復が遅れる (図 5a)。T 細胞の増殖にとっては、IL-2 からの増殖刺激が重要である。マイトジェン刺激によりその受容体 (IL-2R) を発現する細胞は急激に増加し、静止期の数%から刺激後 3 日目には 80% 前後になる。しかし、老齢マウスの T 細胞では IL-2R の発現が明らかに遅れ、発現しても受容体の数が若齢に比べて少ない。図 5b, c は T 細胞における刺激後の IL-2R の α 鎖と γ 鎖の発現の推移を若/老で比較したもので、老齢マウスは若齢に比べて、どちらも明らかに発現が少ない。T 細胞の CD 28 も刺激を受けると陽性細胞が増加し、刺激前の数%のレベルから 3 日で 50% 近くに増加する。しかし、老齢マウスではその増加が明らかに遅れ、発現しても図 5d に見られるように受容体の数は老齢マウスの T 細胞では若齢に比べて少ない。CTLA-4 は刺激前では老齢マウスの方が若齢よりやや高い発現を示すが、2 日目には逆転する (図 5e)。CTLA-4 は CD28 とは異なり、増殖を

抑制するシグナルを T 細胞に与えるので、その発現の高いことが老齢マウスの T 細胞の増殖抑制の原因になっている可能性がある。FAS の発現程度も刺激後増加し、老齢 T 細胞ではその発現が明らかに低い (図 5f)。

以上はシグナルを受け止める受容体とその下流にあるシグナル伝達物質の加齢に伴う機能的変化を示した。そうした機能変化を示す原因の一つとして分子の構造的変化が考えられる。例えば、TCR の構成分子の一つである ζ 鎖は ζ - ζ のホモダイマーとして存在することが多い。しかし老齢 T 細胞では ζ の一つが IgE の Fc 受容体 ϵ (Fc ϵ R γ) に置換された ζ -Fc ϵ R γ として存在するものが増加する⁴¹⁾。また、加齢と共にタンパクは酸化的な修飾を受けることが良く知られており⁴²⁾、同じ修飾の変化がシグナル伝達物質にも起こることは十分に予想できる。

e) 胸腺外で分化する T 細胞

胸腺萎縮が進み、末梢血液中や脾臓の T 細胞は減少するが、肝臓や消化管粘膜にあって、胸腺外で分化する T 細胞は逆に加齢と共に増加するものもある。それらはヌードマウスでも存在するが、無菌マウスでは少ないので、胸腺外で分化し、腸管の細菌などに反応して加齢と共に増加するものと思われる^{43/44)}。こうした胸腺外で分化した T 細胞は腸管の細菌に対して原始的な防御反応を担っていると同時に、MHC による選択を受けずに分化してきたために、自己免疫的な性格をもともと保持している。事実、自己免疫疾患が自然発症する MRL マウスではこうした胸腺外分化 T 細胞が異常に増加している⁴⁵⁾。

老化と自己免疫

a) 老化と共に増加する自己抗体

免疫機能が正常に作用する為の基本的条件は、外から侵入する「抗原」には反応するが、生体内に存在し自身自身を構成する「自己抗原」には反応しないことにある。自己免疫疾患と言うのは、この自己抗原に対して異常な免疫反応が起こり、自己に反応する抗体 (自己抗体) あるいは T 細胞が大量に作られることにより起こる病気である。この病気は免疫機能の発達途上に起こることはなく、その機能が下降する時期に起こる。紅斑性狼瘡 (SLE) は若い 20 歳代の女性に発症することが多いが、この年齢は既に免疫機能が下降期に入っている時期である。そして、関節リウマチは 40 歳代、橋本甲状腺炎は 50 歳代に発症することが多く、これは明らかに免疫機能が低下している時期である⁴⁾。この様な自己免疫疾患は遺伝的背景を含めて、様々な因子が重なり発症してく

るが、その因子の中に免疫系の加齢に伴う免疫応答の調節異常が関連している。この様な自己免疫疾患の発生は極めて限られた人にしか起こらないが、臨床的に問題にはならない程度と同じ様な自己免疫現象が老人或は老化動物に高い頻度で認められる。一般に老化と共に外来抗原に対する免疫応答反応は低下するのに対して、内在する抗原に対する免疫応答反応は亢進し、いろいろな自己抗体の増加がみられる⁴⁶⁾。自己抗体と云えばすぐ抗核抗体を考えるが、検出方法を工夫すると多種多様の自己抗体が老化動物の血液中に検出される⁴⁷⁾。

b) 自己反応性 T リンパ球

老人の病理剖検例では色々な臓器に巣状のリンパ球浸潤を見ることは稀ではなく、旧来それらは小円形細胞浸潤と記載されてきた。免疫組織学的にこれらのリンパ球浸潤を調べて見ると、大部分が CD4⁺ の T リンパ球で、その浸潤様式はシェーグレン症候群の唾液腺或は橋本甲状腺炎などで見られる CD4⁺ の T リンパ球浸潤巣と非常に似ている。この様な T リンパ球浸潤巣は老人の顎下腺、甲状腺、副腎、腎臓、肝臓等に高い頻度で認められる⁴⁸⁾⁴⁹⁾。老化マウスでも顎下腺、肝臓、腎臓、肺臓、脾臓に同様の小リンパ球浸潤巣が見られ、いずれも CD4⁺ のリンパ球が主体である。この様な T リンパ球は炎症巣に反応性に浸潤したものではなく、自己免疫的機序で、積極的に自己抗原に反応して組織の破壊を進める自己反応性の T リンパ球であることが、徳島大の林らの開発した新しいシェーグレン (SS) 症候群のモデルマウス (NSF/sld) で分かってきた⁵⁰⁾。このモデルマウスでは加齢と共に唾液腺のみならず、体中の臓器にリンパ球浸潤巣が見られるようになる。そして、臓器に浸潤している T 細胞の認識する抗原は細胞膜を構成する自己抗原 α フォドリンの分解産物であることが明らかになった⁵¹⁾。そしてそれはマウスだけでなく、ヒトでも同じであることが分かってきた。

老化とストレス

外界からの刺激は感覚器を通して入るものと、感染などのように免疫系を通して入るものがある。前者は一般的にストレスと呼ばれるものである。ストレスは感覚器から大脳皮質を経て、必ず視床下部に至り、CRF の分泌により下垂体軸と交感神経系の刺激をする。一方、感染は免疫系を刺激し、サイトカインの産生を誘導する。作られたサイトカインは脳に入り、視床下部を刺激し、ストレスと同じように下垂体軸と交感神経系の刺激をする (図 6)。つまりストレスも感染もコルチコステロイドとノルアドレナリンの分泌を促進し、これらが内部環

図6 外界刺激の2種類の入り口

外界刺激は感覚刺激を通して入る一般的なストレスと免疫系が窓口になる感染の2種類がある。ストレスは様々な情緒的效果をもたらしたあと、視床下部に入る。また、感染は免疫系を刺激し、サイトカインの産生をもたらす。それは血液で運ばれ視床下部に至る。視床下部に刺激が入ればCRFの分泌が起こり、ACTH 或いは交感神経の刺激となる。ACTHにより副腎皮質より放出されたグルココルチコイドはストレスや感染で受けた生体の損傷を治癒する働きをするが、同時に免疫系には抑制的に働く。交感神経系の刺激により副腎髄質から放出されたノルアドレナリンは心拍数を増加させ、血圧の上昇をもたらす。ストレス源との闘争あるいは逃走行動に対応するが、免疫系には抑制的に働く。

境の定常化に大きな役割を果たす。しかし、同時にどちらの物質も免疫系に対しては抑制的に働く⁵²⁾。

ここで、老化が問題となる。老化と共にストレスに対抗する神経系、内分泌系、免疫系の機能が変化して、大きなストレスには耐えられなくなることが起こる。

神経系の老化というのは、神経細胞の減少、シナプスの減少、シナプス機能の低下である。免疫系の産生したサイトカインが脳に作用することは前述の通りであるが、その脳内におけるサイトカイン受容体の発現も老化と共に変化する⁵³⁾。

内分泌系は各種のホルモンがホメオスタシスの維持の上で大事な役割を果たしている。糖代謝、水代謝、電解質バランス、基礎代謝などは大きな変化を示さないが、生殖に関わるホルモンは老化と共に大きく変化する。そして、免疫系の老化に伴う変化はすでに説明したとおりである。

こうした神経・内分泌・免疫系の機能低下した老人にストレスが加わると、若齢者と同じようにコルチコステロイドとノルアドレナリンの分泌が起こる。しかも、ノ

ルアドレナリン系は加齢と共に増加する傾向を示す⁵⁴⁾。これらは内部環境の定常化に有益であるが、免疫系への抑制効果が大きいのである⁵⁵⁾。若齢者では、ストレスが去れば、免疫機能は比較的早く回復する。しかし、老人ではその回復がなかなか起こらないことに問題がある。つまり、ストレスが加わった老人では感染が起こりやすくなり、感染がさらに別の感染を呼ぶことになる。そうした悪循環により、全身の調子を崩し死に至ることは老人では珍しくないことである。

免疫機能の回復方法

老化と共に機能低下した免疫機能を回復することは老人人口が増加の一途をたどる現在においては、重要な課題となっている。免疫系は単に感染に対抗するシステムとして働くだけでなく、前述の如く、神経・内分泌系と共にストレスに対抗するシステムとして重要な機能をはたしている。従って、その免疫機能の回復は感染予防ばかりでなく、老人のQOLの向上に供するところが大きい。免疫機能の回復方法には移植などにより新しい細胞の供給を目指すものと既に存在する免疫系の細胞の機能を回復させるものの2種類がある。これについては紙面に限りがあるので、文献^{56)~58)}の紹介にとどめる。

むすび

老化による免疫機能の変動を一言で表現すると、免疫応答反応は老化と共に外来抗原に対しては低下し、自己抗原に対しては亢進するといえる。こうした現象の起こる一因は生体の制御能力低下にあり、その低下の程度は個体により異なる。その為に老化に伴う変動は、免疫系に限らず個体差が大きく、それが老化現象のもう一つの特徴となっている。

免疫系は感染に対抗する防御機構として働くばかりではなく、神経内分泌系と協調して、外界からのストレス全般に対抗するシステムとして重要な役割を果たしている。従って、老化に伴う免疫機能の低下は、ストレスに対抗する生体機能の低下となり、それが老人のQOLの低下の一因ともなっている。

免疫系の細胞は肝臓や腎臓のような実質臓器とは異なり、浮遊細胞として扱えるので、解析し易く、移植も容易である。骨髓幹細胞は他種類の組織の再生源として使われているが、免疫系の細胞への再生源として使うのは容易であり、凍結保存したものを使えるという利点がある。

細胞・組織の移植を含めて、老化個体の免疫機能を回復するという実験は増加しており、臨床的に応用可能な

ものもある。老化のプロセスを阻止することはできないが、進行を遅らせ、QOLを改善するという目的には、この免疫機能の回復に期待ができる。

文 献

- 1) 大津正一：超高齢者の形態と死因。超高齢者の病理。第3回東京都老人総合研究所シンポジウム。1979.
- 2) 江崎行芳、沢辺元司、新井富生、松下 哲、田久保海馨：百寿者の死因、病理解剖の立場から。日本老年医学会誌1999;36:116—121.
- 3) Hirokawa K, et al.: Immunological alterations with aging, laying a stress on recent progress in Japan. Arch Gerontol Geriatr 1994; 19: 171.
- 4) 廣川勝彦：免疫系の加齢変化。新老年学(折茂 肇編)，東大出版会，1998, p159—176.
- 5) Hirokawa K: Immunity and Ageing In: Pathy MSJ(ed), Principles and Practice of Geriatric Medicine, 1998, p35—47.
- 6) Solana R and Mariani E: NK and NK/T cells in human senescence. Vaccine 2000; 25: 1613—1620.
- 7) Steger MM, Maczek C, Grubeck-Loebenstien B: Morphologically and functionally intact dendritic cells can be derived from the peripheral blood of aged individuals. Clin Exp Immunol 1996; 105: 544—550.
- 8) Uyemura K, Castle SC and Makinodan T: The frail elderly: role of dendritic cells in the susceptibility of infection. Mech Ageing Dev 2002; 123: 955—962.
- 9) Sunderkotter C, Kalden H and Luger TA: Aging and the skin immune system. Arch Dermatol 1997; 133: 1256—1262.
- 10) Aydar Y, Balogh P, Tew JG and Szakal AK: Age-related depression of FDC accessory functions and CD21 ligand-mediated repair of costimulation. Eur J Immunol 2002; 32: 2817—2826.
- 11) Schumucker DL, Thoreux K and Owen RL: Aging impairs intestinal immunity. Mech Ageing Dev 2001; 122: 1397—1411.
- 12) 高田 肇：我が国における百寿者：百寿者の免疫機能。Geriatric Medicine 2000; 38: 1319—1326.
- 13) 桂義 元，廣川勝彦：胸腺とT細胞。医学書院，1998.
- 14) Miller JFAP: Immunological function of the thymus. Lancet II: 1961; 748—749.
- 15) Hirokawa K, et al.: Influence of age of thymic grafts on the differentiation of T cells in nude mice. Clin Immunol Immunopathol 1982; 24: 251.
- 16) Hirokawa K, et al.: Influence of age on the proliferation and peripheralization of thymic T cells. Arch Pathol Lab Med 1988; 112, 13—21.
- 17) Hirokawa K, Utsuyama M, Kasai M, Kurashima C, Ishijima S and Zeng Y-X: Understanding the mechanism of the age-change of thymic function to promote T cell differentiation. Immunol Lett 1994; 40: 269—277.
- 18) Utsuyama M, et al.: Age-influence of the thymic capacity to promote differentiation of T cells: Induction of different composition of T cell subsets by aging thymus. Mech Ageing Dev 1991; 58: 267.
- 19) Utsuyama M, Hirokawa K, Kurashima C, et al.: Differential age-change in the number of CD4+CD45RA+ and CD4+CD29+ T cell subsets in human peripheral blood. Mech Ageing Dev 1992; 63: 57—68.
- 20) Kurashima C, et al.: The role of thymus in aging of Th cell subpopulations and age-associated alteration of cytokine production by these cells. Int Immunol 1995; 7:

- 97—104.
- 21) Mackall CL, et al. : Age, thymopoiesis, and CD4+ T lymphocytes regeneration after intensive chemotherapy. *N Eng J Med* 1995 ; 332 : 143—149.
- 22) Hirokawa K and Hayashi Y : Effect of adult thymectomy on immune potentials, endocrine organs and tumor incidence in long-lived mice. *Adv Exp Med Biol* 1980 ; 129 : 243—247.
- 23) Shiraishi J, Utsuyama M, Seki S, Akamatsu H, Sunamori M, Kasai M, et al. : Essential microenvironment for thymopoiesis is preserved in human adult and aged thymus. *Clin Develop Immunol* 2003 ; 10 : 53—59.
- 24) Van de Griend RJ, et al. : Changes in human T lymphocytes after thymectomy and during senescence. *J Clin Immunol* 1982 ; 2 : 289—295.
- 25) Kelley KW, Arkins S and Li Y-M : Growth hormone, prolactin and insulin-like growth factors : new jobs for old player. *Brain Behavior Immunity* 1992 ; 6 : 317—326.
- 26) Greenstein BD, Fitzpatrick FTA, Adcock IM, Kendall MD, Wheeler MJ : Interactions between the gonadal steroids and the immune system. *Science* 1985 ; 227 : 255—261.
- 27) Utsuyama M, Kobayashi S and Hirokawa K : Induction of thymic hyperplasia and suppression of splenic T cell by lesioning of anterior hypothalamus. *J Neuroimmunol* 1997 ; 77 : 171—180.
- 28) Hirokawa K, Utsuyama M and Kobayashi S : Hypothalamic control of development and aging of the thymus. *Mech Ageing Dev* 1998 ; 100 : 177—185.
- 29) Fabris N, Pieopoli W and Sorkin E : Lymphocytes, hormones and ageing. *Nature* 1972 ; 240 : 557—559.
- 30) Hirokawa K, Utsuyama M and Kobayashi S : Hypothalamic control of thymic function. *Cel Mol Biol* 2001 ; 47 : 97—102.
- 31) Utsuyama M and Hirokawa K : Age-related changes of splenic T cells in mice. A flowcytometric analysis. 1987 ; 40 : 89.
- 32) Suzuki K, Hirokawa K and Hatakeyama S : Age-related change of distribution of immunoglobulin containing cells in human bone marrow. Changes in patients with benign monoclonal gammopathy and multiple myeloma. *Virchows Arch A* 1984 ; 404 : 243—251.
- 33) Hirokawa K and Makinodan T : Thymic involution. Effect on T cell differentiation. *J Immunol* 1975 ; 114 : 1659—1664.
- 34) Thoman ML and Weigle WO : Lymphokines and aging : interleukin-2 production and activity in aged animals. *J Immunol* 1981 ; 67 : 937.
- 35) Chang MP, Utsuyama M, Hirokawa K and Makinodan T : Decline in the production of interleukin 3 with age in mice. *Cell Immunol* 1988 ; 115 : 1.
- 36) Fulop T, Utsuyama M and Hirokawa K : Determination of interleukin-2 receptor number of Con A stimulated human peripheral lymphocytes with aging. *J Clin Lab Immunol* 1991 ; 34 : 31.
- 37) Utsuyama M, Wakikawa A, Tamura T, Nariuchi H and Hirokawa K : Impairment of signal transduction in T cells from old mice. *Mech Ageing Dev* 1997 ; 93 : 131—144.
- 38) Utsuyama M, et al. : Influence of age on the signal transduction of T cells in mice. *Int Immunol* 1993 ; 5 : 1177.
- 39) Zeng Y-X, Wu J, Yee S-T, Nariuchi H and Hirokawa K : Abnormality in the early signal transduction pathway is responsible for the impaired proliferative response and low K+ current in a T cell clone by stimulation with anti-CD3 antibody. *Cell Signal* 1996 ; 8 : 263—267.
- 40) Wakikawa A, Utsuyama M and Hirokawa K : Altered expression of various receptors on T cells in young and old mice after mitogenic stimulation : A flow cytometric analysis. *Mech Ageing Dev* 1997 ; 94 : 113—122.
- 41) Tamura T, Kunimatsu T, Yee S-T, Igarashi O, Utsuyama M, Tanaka S, et al. : Molecular mechanism of the impairment in activation signal transduction in CD4+ T cells from old mice. *Int Immunol* 2000 ; 12 : 1205—1215.
- 42) Goto S, Nakamura A, Radak Z, Nakamoto H, Takahashi R, Yasuda K, et al. : Carbonylated proteins in aging and exercise ; immunoblot approaches. *Mech Ageing Dev* 1999 ; 107 : 245—253.
- 43) Takeuchi M, Miyazaki H, Hirokawa K, Yokokura T and Yoshikai Y : Age-related changes of T cell subsets in intestinal intraepithelial lymphocytes of mice. *Eur J Immunol* 1993 ; 23 : 1409—1411.
- 44) Ohteki T, et al. : Age-dependent increase of extrathymic T cells in the liver and their appearance in the periphery of older mice. *J Immunol* 1992 ; 149 : 1562—1570.
- 45) Imai T, Kimura M, Kawachi Y, Hirokawa K, Watanabe H, Hatakeyama K, et al. : Characterization of intermediate T-cell receptor cells expanding in the liver, thymus and other organs in autoimmune lup mice : parallel analysis with their normal counterparts. *Immunol* 1995 ; 85 : 601—608.
- 46) Hirokawa K : Autoimmunity and Aging. *Concepts in Immunopathology* 1985 ; 1 : 251—258.
- 47) Kato K and Hirokawa K : Quantitative and qualitative analysis of autoantibody production in aging mice. *Aging Immunol Infect Dis* 1988 ; 1 : 177—190.
- 48) Kurashima C and Hirokawa K : Age-related increase of focal lymphocytic infiltration in the human salivary glands. *J Oral Pathol* 1988 ; 15 : 177—190.
- 49) Hyashi Y, et al. : Spontaneous development of organ specific autoimmune lesions in aged C57Bl/6 mice. *Clin Exp Immunol* 1989 ; 78 : 120—126.
- 50) Haneji N, Nakamura T, Takio K, Yanagi K, Higashiyama H, Saito I, et al. : Identification of a-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren's syndrome. *Science* 1997 ; 276 : 604—607.
- 51) Ishimaru N, Yoneda T, Saegusa K, Yanagi K, Haneji N, Moriyama K : Severe destructive autoimmune lesions with aging in murine Sjogren's syndrome through Fas-mediated apoptosis. *Am J Pathol* 2000 ; 156 (5) : 1557—1564.
- 52) 廣川勝彦 : ストレスと免疫機能. 印刷中.
- 53) Utsuyama M and Hirokawa K : Differential expression of various cytokine receptors in the brain after stimulation with LPS in young and old mice. *Exp Gerontol* 2002 ; 37 : 411—420.
- 54) Hajduczek G, Chappell MW, Johnson SL and Abboud FM : Increase in sympathetic activity with age. I. Role of impairment of arterial baroreflexes. *Am J Physiol* 1991 ; 260 : H1113—H1120.
- 55) Irwin M : Stress-induced immune suppression. Role of autonomic nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 1993 ; 697 : 203—218.
- 56) Hirokawa K : Reversing and restoring immune functions. *Mech Ageing Dev* 1997 ; 93 : 119—124.
- 57) Hirokawa K and Utsuyama M : Animal models and possible human application of immunological restoration in the elderly. *Mech Ageing Develop* 2002 ; 123 : 1055—1063.
- 58) 廣川勝彦 : 老化に伴い低下する免疫機能の回復方法について. *臨床と研究* 2003 ; 80 : 1782—1789.