

細胞性免疫と生体防御

深沢義村

生体は外来の微生物による感染や、生体内に発生した腫瘍細胞のような異常な細胞を識別して排除するしくみを備えている。このようなしくみを生体防御機構という。生体防御機構の中で特異的防御機構を免疫といい、免疫は体液性免疫と細胞性免疫に大別される。前者は抗体とよばれる免疫グロブリンによる防御機構で感染防御の大きな部分を占めている。後者は特殊な感染、すなわち腸チフス菌や結核菌のようないわゆる細胞内寄生菌感染に対する免疫を担うとともに、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞の除去および同種移植片の拒絶反応に関与する。細胞性免疫は主としてヘルパーT細胞(Th)、細胞障害性T細胞(Tc,CTL)、マクロファージ(MP)、ナチュラルキラー細胞(NK)などの共同作業で機能が発現する。Thは抗原刺激により遅延型過敏症反応に関与するT_Hとなりリンフォカインを遊離してMPを活性化し、細胞内寄生菌感染に抵抗する。その機序は活性酸素分子の生成と塩基性たん白質の増強による殺菌作用によると考えられる。CTLはウイルス感染細胞、腫瘍細胞および移植片を障害し、ウイルス感染に対する抵抗性や腫瘍細胞の監視に関与する。CTLの機能の発現は主要組織適合複合体(MHC)抗原拘束性であり、Th、MPとの共同作業によって行なわれる。

キーワード：細胞性免疫 感作リンパ球

細胞障害性T細胞 結核菌 ウイルス感染細胞

I. はじめに

生体はその生存の過程で常に他の生物、特に細菌や真菌のような単細胞の微生物やウイルス粒子の侵襲を受け、しばしば生存をおびやかされる。この現象を感染infectionという。しかし生体は感染に対する種々の抵抗性の機序によって生物学的恒常性homeostasisを維持するしくみを備えている。このような感染に対する抵抗性のしくみを感染防御機構という。

生体は他の生物による侵襲を防ぐだけではなく、生体の細胞に異常が生じ生体の制御を受けないような細胞、すなわち腫瘍細胞が発生するとそれを識別して排除するしくみも備えている。感染防御の一部と腫瘍細胞

や移植片graftの排除に関与する防御機構は細胞性免疫 cell-mediated immunity と呼ばれる複合的免疫機序に大きく依存している。ここでは細胞内寄生菌やウイルスに対する感染防御、抗腫瘍作用、抗移植性などの機能をもつ細胞性免疫のしくみとその生体防御における意義について述べる。

II. 生体防御機構 host defense mechanisms

宿主の防御機構はその特異性によって非特異的防御機構と特異的免疫による防御機構に大別される。正常の宿主が遺伝的に備えている異種の生物を排除する機構を非特異的防御機構 nonspecific defense mechanism という。非特異的防御機構には皮膚や粘膜などの生理的障壁 physiologic barriers、気道、消化器系その他体腔に寄生している正常菌叢 normal flora、

白血球の食細胞による食作用 phagocytosis、網内系 reticuloendothelial system (RES) のマクロファージによる食作用、補体系、炎症応答 inflammatory response などが侵入微生物を排除して恒常性を保つ上で重要な役割を果している。

感染因子に対する宿主の特異的抵抗性を免疫といい、免疫に関与する諸因子の総合的機能を免疫機構 immune mechanism という。免疫は自然免疫と獲得免疫に分けられ、獲得免疫はさらに体液性免疫 humoral immunity と細胞性免疫に分けられる。体液性免疫は抗原に対して産生される抗体 antibody による免疫であり、主として破傷風、ジフテリア、ボツリヌスなどの毒素産生細菌感染および、肺炎球菌やレンサ球菌などの細胞外寄生菌感染に対する防御機構である。

細胞性免疫は体液性免疫と異なり、抗原に対して特異的に反応するリンパ球（感作リンパ球 sensitized lymphocyte）の生成に基づく抵抗性の機序である。すなわちこの感作リンパ球が抗原と反応して分泌するリンフォカイン lymphokine によりマクロファージ macrophage やナチュラルキラー細胞 natural killer (NK) cell が活性化されて、結核菌²⁾ やサルモネラ菌³⁾ のような細胞内寄生菌を殺菌したり、腫瘍細胞⁴⁾ を殺すしくみが増強して生体を防御する。さらに細胞性免疫応答によって細胞障害性Tリンパ球 cytotoxic T lymphocyte (Tc, CTL) が生成され、ウイルス感染細胞を障

害してウイルス感染を防御するしくみも含まれる。⁵⁾ また移植片の除去も細胞性免疫機序によるものである。⁶⁾

III. 細胞性免疫応答 cell-mediated immune response

細胞性免疫応答に関与する主な細胞系はTリンパ球またはT細胞と呼ばれる胸腺由来のリンパ球とマクロファージである。細胞性免疫を誘導する抗原は細菌、真菌、ウイルス粒子、およびたん白質などである。たん白質やペプチドを含まない抗原は細胞性免疫を誘導しないと考えられる。

体液性免疫応答のしくみはよく解明されているが、細胞性免疫応答のそれは十分に明らかにされていない。しかしながらおよそ次のような機序が考えられる。

1. 感作リンパ球の生成

マクロファージが抗原を貪食するとIL-1を遊離し、ヘルパーT細胞 helper T cell(Th)の前駆細胞(pre Th)に作用して成熟したTh(表面マーカー:ヒト CD4、マウス L3T4)に変換される。マクロファージは細胞表面に抗原を提示し、そのたん白質部分のエピトープと相補的なレセプターをもったThが選ばれて反応し、感作T細胞(Tdth)が増殖する。増殖した感作T細胞は再びマクロファージに提示された抗原と反応すると幼若化してリンフォカインを放出する。この中のマクロファージ活性化因子 macrophage activating fac-

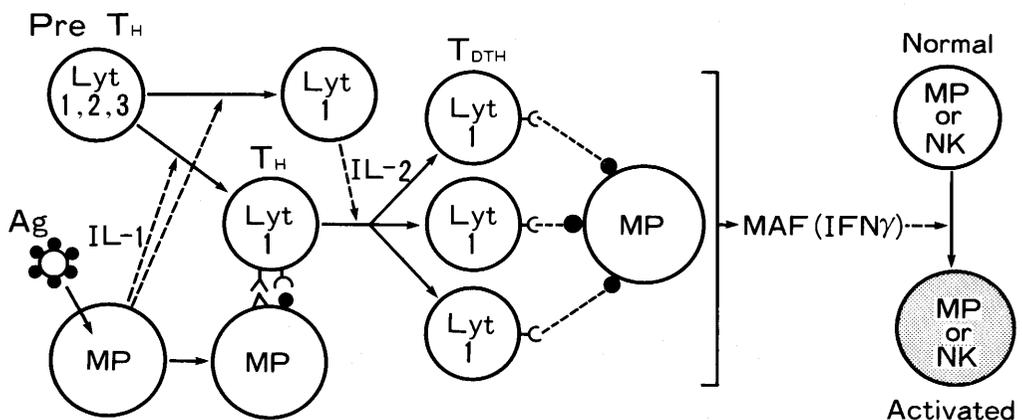


図1. 感作T細胞の生成と機能発現。Pre Th:ヘルパーT細胞前駆細胞、Th:ヘルパーT細胞、Tdth:感作T細胞(遅延型過敏症に関与する)、Ag:抗原、IL-1:インターロイキン 1、IL-2:インターロイキン 2、MAF:マクロファージ活性化因子、IFN γ : γ -インターフェロン。

tor (MAF)と呼ばれるリンフォカインは正常のマクロファージあるいはNK細胞に作用してこれを活性化する。マクロファージにおいてはMAFによる活性化に伴って形態や生化学的変化が引き起こされ、その結果殺菌や抗腫瘍機能が亢進する(図1)。MAFにより活性化されたマクロファージの生物学および生化学的変化を表1に示す。MAFは最近 γ -インターフェロン(IFN- γ)と同一物質であることが明らかにされた。^{7,8)}

表1. 活性化マクロファージの機能変化

ガラス表面への粘着性の亢進
食作用および飲み込み作用の増加
走化性の亢進
リソソーム数の増加
Fc および C3bレセプターの増加
Ia抗原の増加
中性プロテアーゼ遊離能の亢進
グルコース消費の増加
活性酸素生成能の亢進
膜5'-ヌクレオチダーゼの減少
膜アデニルサイクラーゼの増加
殺菌活性の亢進
腫瘍細胞障害性の亢進

2. 細胞障害性T細胞の生成

ウイルスに感染した細胞表面にはウイルス抗原が持続的に存在する場合が多い。このような細胞を処理したマクロファージはウイルス抗原を提示する。Thはマクロファージの提示するウイルス抗原を認識して活性化され、IL-2を放出する。一方、ウイルス抗原に対するレセプターをもつTc(表面マーカー:ヒトCD8、マウス Lyt 2)はウイルス抗原と反応して活性化され、IL-2に対するレセプターを表現し、放出されたIL-2により増殖してウイルス感染細胞を直接破壊する(図2)。Tc(CTL)は腫瘍細胞(腫瘍特異抗原がよく表現されている場合)および同種移植片に対しても上述と同じ機序で形成され腫瘍細胞や移植片を破壊すると考えられる(図3)。これらの反応にはエフェクター細胞と標的細胞の間に主要組織適合複合体 major histocompatibility complex(MHC)から産生される抗原の一致を必要とする(MHC restriction)。⁹⁾

IV. 細胞性免疫の役割

感染におけるマクロファージの役割が注目されるようになったのはMacknessら²⁾による細胞内寄生菌に対する免疫の本態が活性化マクロファージによるものであるという細胞性免疫の概念が確立されたことに始まる。その後マクロファージは生体に侵入した微生物

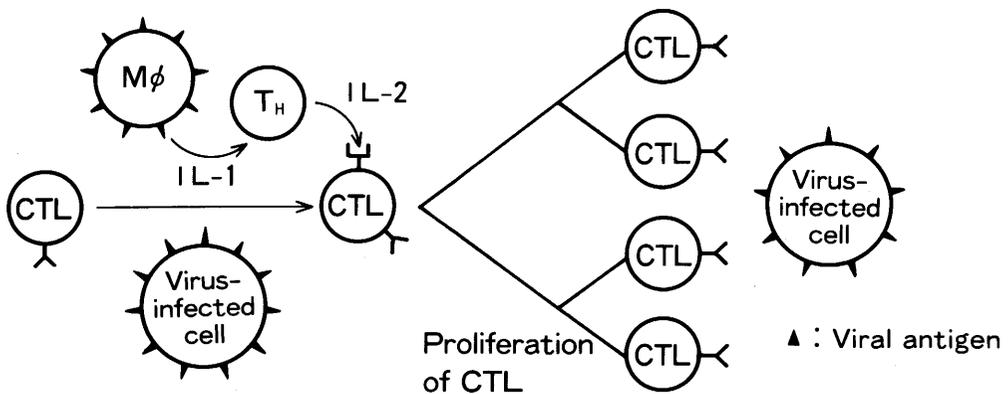


図2. ウイルス抗原に対するCTL(Tc)の生成とそのウイルス感作細胞障害機構。

CTL:細胞障害性T細胞、Th:ヘルパーT細胞、MP:マクロファージ、IL-1:インターロイキン 1、IL-2:インターロイキン 2。

ばかりでなく、生体内に発生した腫瘍細胞の排除にも深く関与しているという事実が明らかにされた。^{10,11)}

1. 細胞内寄生菌感染に体する免疫

1) 細胞内寄生菌の抗殺菌性

結核菌 *Mycobacterium tuberculosis*、腸チフス菌 *Salmonella typhi*、リステリア菌 *Listeria monocytogenes*、カンジダ菌種 (*Candida albicans* など) は細胞内寄生菌 intracellular parasite と呼ばれる。すなわちこれらの菌は感染局所の好中球に容易に食菌されるが、殺菌され難く、好中球を破壊する。好中球の残骸を摂取したマクロファージもその菌に感染し、かつ菌の増殖を許し、感染は全身性に進展する。やがて細胞性免疫の成立に伴いマクロファージは活性化され、細胞内殺菌が増強され、菌を完全に排除するか、肉芽腫を形成して菌と平衡状態を保ち慢性に移行する。

微生物が食細胞内の殺菌機構に抵抗するメカニズムは菌によっても異なり十分に解明されていないが、抵抗性菌種の細胞壁の特殊な化学構造に基づく場合と活性酸素分子 (reactive oxygen intermediates, ROI) 分解酵素 (カタラーゼやスーパーオキシドディスムターゼ、SOD、など) を強く産生する場合、及びその両者などが知られている。後者については結核菌を例にあげることができる。すなわち、結核菌の細胞壁はペプチドグリカンと結合している脂質の他に含硫糖脂質、ミコール酸などの遊離の複合脂質でおおわれており、

このような複合脂質はマクロファージの食胞内にあるとき、ライソソームが食胞に融合してファゴライソソームを形成することを阻害する。¹²⁾ さらに結核菌の多量の不飽和脂肪酸は H_2O_2 の酸化作用の基質となり H_2O_2 の殺菌作用を減弱させる。結核菌やノカルジア (*Nocardia asteroides*) などはマクロファージの O_2^- による攻撃に対しては細胞外のSODで O_2^- を H_2O_2 に変換し、さらに細胞内カタラーゼによって H_2O_2 を分解する作用をもっている。

2) 活性化マクロファージによる殺菌

好中球の食作用と殺菌の機序はよく解明されているが、活性化マクロファージの殺菌の機序についてはまだ不明の部分が少なくない。しかしながらマクロファージにおいても活性酸素依存性の殺菌機構と非依存性の殺菌機構のあることが知られている。

(1) 酸素依存性殺菌機構

食細胞膜の不安定化によって引き起こされる一連のROIを発生する現象をrespiratory burst (RB)と呼ぶ。すなわち、RBは細胞膜の刺激によって開始され、五炭糖リン酸回路hexose monophosphate shunt (HMS)の活性化を伴うNADPHオキシダーゼの活性化によるものである。膜の不安定化を引き起こす要因としては微生物細胞、腫瘍細胞との接触、LPS、ホルボル・ミリステート・アセテート(PMA)¹³⁾、Caイオノフォアなどによる刺激が知られている。マクロファージの活性化

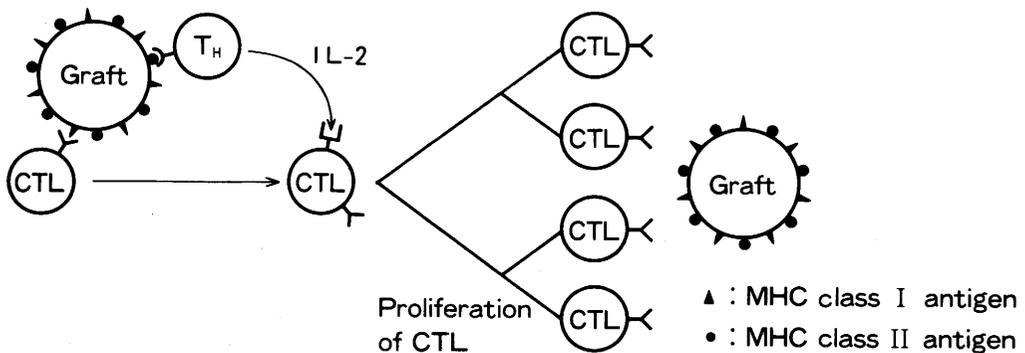


図3. 同種移植片に対するCTL(Tc)の生成とその移植片拒絶機構。

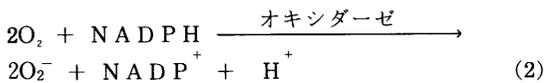
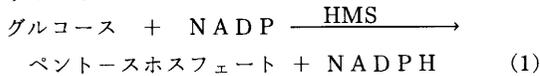
Graft: 同種移植片、他の記号は図2と同じ。

と食作用に伴うRBの完全な経路についてはミエロペルオキシダーゼ(MPO)を欠くマクロファージ(単球には存在する)においては不明の部分が少なくない。しかし現在のところ以下のような機序が推定されている。

a. O_2^- と H_2O_2 の生成

RBにおける第一次生成産物は O_2^- と H_2O_2 である。

すなわち：



(2)と(3)の反応はそれぞれNADPHオキシダーゼとスーパーオキシドディスムターゼsuperoxide dismutase (SOD)によって触媒される。 O_2^- も H_2O_2 もともに殺菌作用をもっているが、 H_2O_2 の方が安定でより強い作用を示す。

b. $OH\cdot$ と 1O_2 の生成(MPO非依存性)

病原性細菌の中にはカタラーゼやSODを産生することにより殺菌に抵抗を示す機序もあるが、食細胞はさらに強力な活性酸素群をMPO非依存性に生成する。MPOをもたないマクロファージと一部の単球による O_2^- と H_2O_2 以外の活性酸素群の生成については十分明らかではないが次のような生成反応が推定される。

(i) 一重項酸素 singlet oxygen (1O_2)とヒドロキシラジカル hydroxyl radical ($OH\cdot$)

非酵素的に 1O_2 と $OH\cdot$ を生成する反応をハーバーワイス反応(Haber-Weiss reaction)という。

これらのROIの生成は化学発光chemiluminescenceとして測定することができる。 O_2^- は O_2^- のdismutationの副産物として自然に発生することもある。

(ii) カタラーゼによるROIの生成

MPOのないマクロファージにおいてはハーバーワイス反応以外にも活性化によってマクロファージのカタラーゼがMPOの代りをして H_2O_2 の存在下で基質の酸化作用を触媒すると推定されている¹⁴⁾。またマクロファージは好中球のMPOを飲作用 pinocytosisによって取り込んで利用するという考えもある。

(2) 酸素非依存性の殺菌機構

正常の腹腔マクロファージのライソソームは数種類

の水解酵素を含んでいる。マクロファージがMAFやある種の細菌(BCGなど)で活性化されると、これらの酵素の濃度も上昇する。しかしマクロファージの水解酵素は殺菌よりもむしろ死菌の分解処理に使用されると考えられる。マクロファージはその他にも2、3の分泌酵素 ectoenzymes を生成するが、これらの酵素の殺菌的意義は少ない。塩基性たん白質 cationic proteinは肺マクロファージから分離され、抗真菌活性があるという報告があり、最近塩基性たん白質の殺菌的役割が重視されつつある¹⁵⁾。

(3) 殺菌性因子の産生とその調節

すでに述べたように活性化マクロファージの抗菌活性の増強の一部はROI (O_2^- , H_2O_2 , $OH\cdot$ など)の産生の増加によるものと考えられ、 H_2O_2 の産生はその代表としてしばしば定量的に検討されている。

しかしわれわれの研究において、マウス腹腔マクロファージをIFN- γ で活性化した場合の*C. albicans*殺菌活性と H_2O_2 産生の時間経過を解析すると、マクロファージをIFN- γ で24時間処理した時に殺菌活性はピークを示したのに対して H_2O_2 の産生はマクロファージをIFN- γ で48時間以上刺激した後にみられることから、活性化マクロファージによる*C. albicans*殺菌には活性酸素非依存性のメカニズムが重要であることが示唆された。IFN- γ で活性化したマクロファージにおいてはリケッチア (*Rickettsia*) やリーシュマニア (*Leishmania*) に対する殺菌活性が6~12時間でピークに達するという報告もあり¹⁶⁾、これらの菌に対する殺菌も活性酸素非依存性の機序によるものと考えられ、これに関与する物質はMAFによるマクロファージの長時間刺激によって産生が抑制されることが示唆される。

マクロファージの殺菌活性化においても後述のマクロファージ腫瘍細胞障害性 macrophage-mediated tumor cell cytotoxicity (MTC)活性化の場合と同様に2つのシグナル、すなわち一次刺激 primingと食作用(または膜活性物質)による引き金 triggeringが必要である。活性化マクロファージによる H_2O_2 の遊離はPMAを加えて20分後には起こることから、活性化マクロファージのROI生成酵素は引き金作用によってde novoに合成されるものではないと考えられる。

2. 腫瘍細胞障害性

活性化マクロファージの抗菌活性とMTCの関係に

については現在なお十分に解明されていない。マクロファージのMTCの活性化には段階的に、反応性の状態(elicited or responsive)、一次刺激を受けた状態(primed)及び活性化の発現された状態(activated)の3つのステージがあることが示されている。たとえばプロテオースペプトンなどで誘導したマウスの腹腔マクロファージは常在マクロファージ(resident MP)よりもMAFに対する応答性が強い。しかしそのままではMTC活性はみられず、少量のLPSまたは腫瘍細胞との接触のシグナルが引き金となる。

われわれの研究において、常在腹腔マクロファージをMAFで刺激した場合のMTC発現と抑制の時間経過について次のことが明らかになった。すなわちマクロファージのMTC活性はMAFによる8時間の刺激によってピークに達するが、48~72時間の刺激では活性は完全に抑制された。このことはMTCの有効因子(細胞障害性たん白質 cytolytic protein, CP)の産生と遊離にはMAFによる比較的短時間の刺激が必要であり、CPの産生は速やかに抑制されることを示唆している。これらの結果はBoraschiら¹⁸⁾のIFN- β により活性化されたマクロファージの抗腫瘍性のカイネティックスとも一致する。これらの結果から、MAFによるマクロファージの活性化においては酸素非依存性の殺菌活性とMTCに共通の有効因子も作用している可能性が示唆されている。マクロファージの腫瘍細胞障害因子として腫瘍壊死因子 tumor necrotizing factor(TNF)も見出されている。¹⁹⁾この因子はヒトでは分子量45,000のたん白質で、腫瘍細胞を障害する。

CTLも腫瘍細胞障害性を示す。その機序は直接腫瘍細胞に付着して細胞を溶解すると考えられているが十分明らかではない。

3. ウイルス感染細胞障害性

多くのウイルスは感染細胞の細胞膜に長く残留して存在し、抗体による中和をまぬがれている。このようなウイルス感染細胞によって誘導されたCTLのレセプターはまず感染細胞のウイルス抗原を標的として認識して付着する。付着は37°C数分で起りMg⁺⁺を必要とする。付着に関与するCTL表面の重要因子はウイルス抗原に対するレセプターとこれと密接に関連するLyt 2抗原(マウス)であり、付着を促進させる作用がある。次は不可逆的な損傷を与える段階で37°Cで約10分を要し、Ca⁺⁺を要求する(lethal hit)。最終的には水が細

胞へ流入しそれによって細胞は溶解する。²⁰⁾溶解には非特異的あるいは特異的毒性分子は関与しないと考えられていたが、最近パーフォリン perforinと呼ばれる分子が見出された。²¹⁾B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎は強い細胞性免疫応答によって生成されるCTLによる肝細胞障害によるものと考えられる。

4. 同種移植片除去 allograft rejection

同種移植に関する移植片は皮膚、腫瘍細胞、臓器の3つのカテゴリーに入る。臓器移植は医療において重要な治療手段となっている。ThとCTLが移植片除去に関与することが知られている。Thから放出されるリンフォカインによって活性化されたマクロファージもリンパ球と共同作用を行なうと考えられる。すなわち機能の発現においてThはMHCのクラスII抗原によって刺激をうけて活性化され、リンフォカインを放出してクラスI抗原と反応するCTLを活性化する。一方ThはMAFによりさらにマクロファージを活性化して、Th、CTL、マクロファージの共同作業が行なわれる。

V. まとめ

細胞性免疫は結核菌、腸チフス菌、リステリア菌、カンジダ菌種などのいわゆる細胞内寄生菌感染に対する特異的抵抗性を発現するとともに、ウイルス感染細胞、腫瘍細胞、および同種移植片を障害してウイルス感染免疫、腫瘍細胞監視機構、および移植片拒絶反応において重要な役割を演じている。

細胞性免疫応答の一つはマクロファージに提示された抗原に対してヘルパーT細胞系(ヒト CD4、マウス L3T4)の感作T細胞(Th)が生成され、これが抗原と反応してリンフォカインを放出してマクロファージあるいはナチュラルキラー細胞(NK)を活性化し、抗微生物活性や抗腫瘍活性が増強されるしくみである。もう一つはマクロファージ、Thの協力によってサブレッサー/細胞障害性T細胞(ヒトCD8、マウスLyt2)が抗原刺激により選択され増殖して細胞障害性のT細胞(CTL)が生成され、これが標的細胞を攻撃するしくみである。活性化マクロファージの殺菌活性の有効物質としては活性酸素分子(ROI)と酸素非依存性の塩基性たん白質が考えられ、特に最近後者の可能性が重視されつつあるが、なおその本態は十分に明らかではない。

腫瘍細胞障害性の機序については、はじめはROIによるものと考えられていたが、最近は否定的意見が多く、TNFを含む腫瘍細胞溶解性たん白質が重視されつつある。CTLによる細胞障害性はMHC拘束性であり、細胞同志の接触によって直接標的細胞を溶解するしくみが考えられている。IL-1、IL-2、MAF (IFN- γ)は細胞性免疫のメディエーターとして重要な役割を演じている。

文 献

- 1) Simon HB & Sheagren JN: Cellular immunity *in vitro*. I. Immunologically mediated enhancement of macrophage bactericidal capacity. J. Exp. Med., 133:1377-1389, 1971.
- 2) Mackaness GB: The immunological basis of acquired cellular resistance. J. Exp. Med., 120:105-120, 1964.
- 3) Fukazawa Y, Kagaya K & Ishibashi Y: Effect of delayed-type hypersensitivity reaction and transferred lymphokine on the resistance of mice to *Salmonella typhimurium* infection. Infect. Immun., 39:986-989, 1983.
- 4) Cleveland RP, Meltzer MS & Zbar B: Tumor cytotoxicity *in vitro* by macrophages from mice infected with *Mycobacterium bovis* strain BCG. J. Natl. Cancer Inst., 52:1887-1984, 1974.
- 5) Sissons JGP & Oldstone MBA: Killing of virus-infected cells by cytotoxic lymphocytes. J. Infect. Dis., 142:114-121, 1980.
- 6) Hardy DA, Ling NR, Wallin JM & Aviet T: Destruction of lymphoid cells by activated human lymphocytes. Nature (London), 227:723-725, 1970.
- 7) Fukazawa Y, Kagaya K, Miura H, Shinoda T, Natori K & Yamazaki S: Biological and biochemical characterization of macrophage activating factor(MAF) in murine lymphocytes: Physicochemical similarity of MAF to gamma interferon (IFN γ). Microbiol. Immunol., 28:691-702, 1984.
- 8) Nathan CF, Murray HW, Wieber ME & Rubin BY: Identification of interferon γ as the lymphokine that activate human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. J. Exp. Med., 158:670-689, 1983.
- 9) Zinkernagel RM: H-2 Compatibility requirement for virus specific, T-cell-mediated cytotoxicity. The H-2K structure involved is coded by a single cistron defined by H-2K mutant mice. J. Exp. Med., 143:437-443, 1976.
- 10) Hibbs JB, Lambert LH & Remington JS: Possible role of macrophage-mediated nonspecific cytotoxicity in tumor resistance. Nature (New Biology), 235:48-50, 1972.
- 11) Ruco LP & Meltzer MS: Macrophage activation for tumor cytotoxicity: Induction of tumoricidal macrophages by PPD in BCG-immune mice. Cell. Immunol., 32:203-215, 1977.
- 12) Goren MB, D'Arcy-Hart P, Young MR & Armstrong JA: Prevention of phagosome-lysosome fusion in cultured macrophages by sulfatides of *Mycobacterium tuberculosis*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 73:2510-2514, 1976.
- 13) McPhail LC & Synderman R: Activation of the respiratory burst enzyme in human polymorpho nuclear leukocytes by the chemoattractants and other soluble stimuli: Evidence that the same oxidase is activated by different transductional mechanisms. J. Clin. Invest., 72:192-200, 1983.
- 14) Jackett PS, Aber VR & Lowrie DB: The susceptibility of strains of *Mycobacterium tuberculosis* to catalase-mediated peroxidative killing. J. Gen. Microbiol., 121:381-386, 1980.
- 15) Patterson-Delafield J, Martinez RJ & Lehrer RI: Microbicidal cationic proteins in rabbit alveolar macrophages: A potential host defense mechanism. Infect. Immun., 30:180-192, 1980.
- 16) Nacy CA, Meltzer MS, Leonard EJ & Wyler DJ: Intracellular replication and lymphokine-induced destruction of *Leishmania tropica* in C3H/HeN mouse macrophages. J. Immunol.,

- 127:2381-2386,1981.
- 17) Hibbs JB, Taintor RR, Chapman HA & Weinberg JB: Macrophage tumor killing : Influence of the local environment. *Science.*, 197:279-282, 1977.
- 18) Boraschi D & Tagliabue A: Multiple modulation of macrophage functions by lymphokines: Different effects of interferon and macrophage activating factor: pp.71-109. In *Lymphokines*, Vol. 9(Pick E ed.), Academic Press, New York, 1984.
- 19) Mannel DN, Moore RN & Mergenhagen SE: Macrophages as a source of tumoricidal activity (tumor necrotizing factor). *Infect. Immun.*, 30:523-530,1980.
- 20) Henkart PA: Mechanism of lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Annu. Rev. Immunol.*, 3:31-58, 1985.
- 21) Masson D & Tschopp J: Isolation of a lytic, pore-forming protein (perforin) from cytolytic T-lymphocytes. *J. Biol. Chem.*, 260:9069-9072, 1985.

Abstract

Cell-mediated immunity in host defense mechanisms

Yoshimura Fukazawa

Cell-mediated immunity plays a major role in the resistance of host to many bacteria, fungi, and protozoa, all of which have the capacity to live and multiply in the mononuclear phagocytes. Cell-mediated immune mechanisms can be functioned by collaboration with helper T cells(Th), cytotoxic T cells (Tc, CTL), macrophages and natural killer cells. Tdth that functions as effector cells for delayed-type hypersensitivity reaction, is generated from Th, of which surface antigen is termed as L3T4 for mouse and CD 4 for human, in response to antigenic stimulus. One of lymphokines, macrophage activating factor (MAF) which is now referred to γ -interferon (IFN- γ), is secreted from Tdth, and activate macrophage for increased capacity for microbicidal activity and tumor cytotoxicity. CTL with specificity for viral antigen is generated that inhibit the virus from propagating by killing the infected host cells as well as by secreting IFN- γ . CTL is generated also during tumor growth, and allograft rejection. In graft rejection, CTL is directed mainly to class I alloantigens which serve as the main stimulus for its generation. In contrast, Th is reacting mostly with the class II alloantigens found in cells of the graft. CTL plays roles for destruction of tumor cells and allograft by adhering to target cells. CTL function is restricted in major histocompatibility complex (MHC) products and is collaborated with Th and macrophages.

Department of Microbiology, Yamanashi Medical College