免疫系における交差反応と免疫記憶の仕組み
－幼児期における言語習得との比較－

細川　友秀

Studies on mechanisms of the cross-reaction and immunological memory in the immune system
---Comparison with language learning in infancy

Tomohide HOSOKAWA

Accepted July 2, 2008

抄録：新生児期から幼児期における言語習得は，大脳における複雑な神経系ネットワークの形成と更新に依存する。母親や家族などの話し相手の音声を聴覚で，また，表情や反応を視覚や皮膚の触覚で捉えるなど様々な刺激を大脳の神経細胞が受け取り，多数の脳神経細胞が関わって正しく言語が習得され記憶される。言語習得の過程は侵入抗原に対する免疫反応の過程と驚くほど類似している。私たちの身体に侵入した抗原は免疫細胞を刺激して免疫反応を誘発し，反応が進むにつれて免疫系はその抗原の識別の精度を増し，その抗原を記憶する。この過程には抗原の立体構造を特異的に識別するきわめて多数の免疫細胞が関わる。神経系が外界からの多様な刺激を感覚器官で捉えて処理するのに対して，免疫系は神経系が捉えられない感染などによる抗原刺激を捉えて処理する。この意味で両者は広義の感覚系として必須の役割を果たし，その仕組みが類似すると考えられる。ここではその類似性について考察した。

索引語：免疫系，交差反応，免疫記憶，神経系，言語習得

Abstract : Language learning in infancy depends on the formation and renewal of complex neuronal networks in the cerebrum. Many neurons in the cerebrum receive signals from sensory neurons that transmit the excitation of sense organs stimulated by sounds, voice, and expression of mother and someone to talk to, resulting in the progress of proper and accurate language learning and memory formation. The process of language learning seems amazingly similar to that of an immune response with immunological memory formation. Thus, an antigen that invades our body can stimulate immunocompetent cells that distinguish specifically the third dimensional shape of the antigen, resulting in an antigen-specific immune response. During the immune response, our immune system improves accuracy of the antigen recognition and produces memory cells. The nervous system perceives various stimuli from the environment and the immune system senses infectious agents that the nervous system is unable to perceive. Thus, broadly speaking, the two systems sense environmental stimuli and they have a similar mechanism crucial to our survival. Here, I discuss similarities shared by the two systems.

Key Words : immune system, cross-reaction, immunological memory, nervous system, language learning

1. はじめに

免疫系と神経系には重要な類似点がある。どちらも無限とも言える多様な刺激を特異的に識別することができ，そのような特異的な識別機能が記憶を可能としている。また，両者はきわめて多数の細胞で構成されている。両者の機能的な類似がどのように説明できるかは私にとって大変興味深い点であった。本学英文学科の児玉博士は，英語における構文の拡張現象と免疫反応における交差反応の類似性に関して最近大変示唆的な論文を出版した[1)]。そのテーマについて博士とディスカッションする機会を何度か持ち，さらにその論文に触発されて，免疫学の視点から言語習得現象の背景にある神経系の認識機構と免疫系の認識機構の類似性について考察を試みた。

2. 免疫系について

免疫系は，T 細胞，B 細胞，好中球，単球，マクロファージなどのリンパ球や食細胞など多様な細胞で構成され，侵入する異物や外敵を識別し，癌細胞のような異常な細胞や分子を識別し，また傷ついた細胞や古くなった細胞を識別して，それらを攻撃・貪食・破壊・排除する。このように，免疫系は侵入する外敵から身体を守ると同時に身体の恒常性を維持する生体防御機構として機能する。そのため，免疫系を構成する器官と組織は全身の要所要所に分布するとともに，血管・リンパ管のネットワークと組織液の流れを介して連絡している。神経系と比較して免疫系の特徴は，それを構成する細胞が一つの器官や組織に固定されているのではなく，血液，リンパ液と組織液の流れに乗って全身を移動する能力をもつことである。そして，同時にそれらの細胞が必要に応じて特定の組織やリンパ器官にとどまり，その場所に必要な機能を発揮することである。このように細胞が全身を遊走することに加えて，さらに免疫系は骨髄にある幹細胞から常に新たな細胞が補給されて構成細胞が更新されるため，きわめてダイナミックで精緻な識別機能をもつ全身性の機能系となっている。

免疫系が起こす反応は多様であるが，抗原非特異的な反応と抗原特異的な反応に分けることができる。前者は食細胞が排除すべき異物（抗原）を識別して起こす貪食作用のような反応を含み，個々の異物（抗原）の間の差異を識別する機能は関与しない反応である。それに対して，後者の抗原特異的な反応は，T 細胞と B 細胞が各々に特有の抗原レセプター分子（各々，T 細胞レセプターと細胞膜結合型の抗体で，どちらもタンパク質分子である。）を使って個々の抗原の差異を精緻に識別して起こす反応である[2), 3)]。このタイプの反応の典型として抗体産生反応をあげることができる。

免疫系に限って言えば，本稿の主題である交差反応という概念は上記の抗原非特異的反応においては成立せず，抗原特異的反応においてのみ成立すると言える。つまり，抗原特異的な免疫反応には反応特異性（抗原識別の高度な正確さ）が存在するので，交差反応という概念が成り立つと言える。

従って，免疫系における交差反応を理解するためには，免疫系が対象を識別して記憶する抗原特異的な免疫反応を理解する必要がある。ここでは抗原特異的な免疫反応として B 細胞の抗体産生反応を選び，その特徴について述べ，そのうえで抗体産生反応における交差反応の仕組みについて記述する。そして，最後に幼児期の言語習得における語彙と言語使用の拡張現象について，免疫学の立場から抗体産生における交差反応および抗体の抗原結合における親和性成熟との類似性を考察する。

3. 抗体産生における交差反応の定義

最初に免疫系における交差反応を定義しておく必要がある。抗体産生反応における交差反応は次のように定義することができる。すなわち，生産された抗体が，その抗体産生反応を引き起こした抗原以外のある抗原に結合することを交差反応という。例えば，ウシの赤血球を抗原としてハツカネズミに注射すると，ハツカネズミはウシの赤血球を排除するため抗体産生反応を起こす。生産される多数の抗ウシ赤血球抗体分子はウシ赤血球に結合するという結合特異性を持つが，均一な抗体分子集団を形成しているわけではない。通常，その中にはウマの赤血球に結合する抗体分子やヤギの赤血球に結合する抗体分子が含まれている。これらの抗ウシ赤血球抗体が，それぞれ，ウマ赤血球あるいはヤギ赤血球に交差反応する抗体分子である。

抗体は抗原結合部位と呼ばれる部分で抗原の抗原決定基と呼ばれる部分と結合し，その結合の強さ（結合における親和性の高さ）はそれぞれの部分の立体構造における凹凸が合致する（fit）精度に依存する（図 1)。つまり，抗体および B 細胞の抗原レセプター（細胞膜結合型抗体分子）による抗原の識別は抗原結合部位と抗原決定基の間の結合の強さ（親和性の高さ）に依存する。

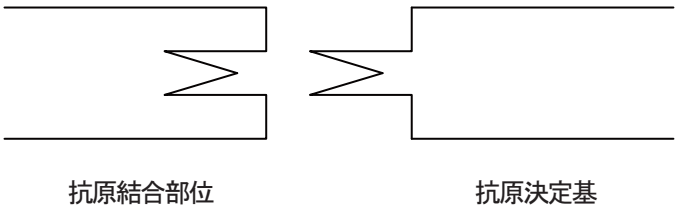

図 1　抗体分子の抗原結合部位と抗原決定基との特異的な結合を示す概念図

従って，ウシ赤血球を抗原とした例にもどって交差反応する抗体分子を考えると，ウシ赤血球のなかに立体構造が異なる抗原決定基が多種類含まれていて，その中の一部の種類がウマ赤血球あるいはヤギ赤血球のなかにも含まれているため交差反応が見られると説明できる（図 2)。この交差反応の例では，交差反応抗体の抗原結合部位は抗原決定基と図 1 に示すような高い親和性の結合を形成すると考える。

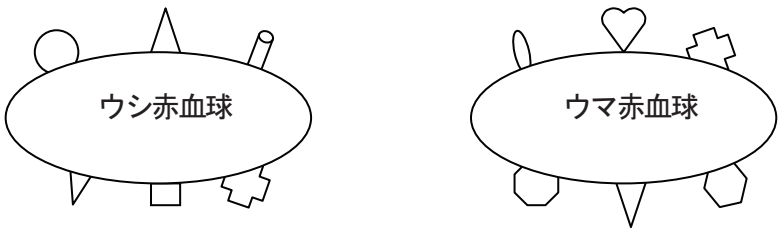

図 2　二種の動物の赤血球とそれらに含まれる抗原決定基の模式図
白三角形と白十字で表す抗原決定基が両方の赤血球に共通に含まれることを示し，これらの抗原決定基が交差反応の原因となる。

上記の説明とは少し違った次のような説明が上記の例を含みさらに広く交差反応を説明できる。本

稿では，以下に述べるように交差反応を説明することにより，幼児期の言語習得における構文の拡張現象との類似性について考察を試みる。すなわち，図 2 のウシ赤血球にある白丸で示す抗原決定基に結合する抗体分子のなかには，ウマ赤血球の左下の白八角形で示す抗原決定基や右下の白六角形で示す抗原決定基にゆるく結合（低い親和性で結合）する抗原結合部位をもつものが見つかる場合がある（図 3)。厳密に言えば，この場合の抗原決定基はウシとウマの赤血球の間で共有されているわけではない。関係する抗原決定基の立体構造が類似していることが原因で交差反応が起きると説明できる。

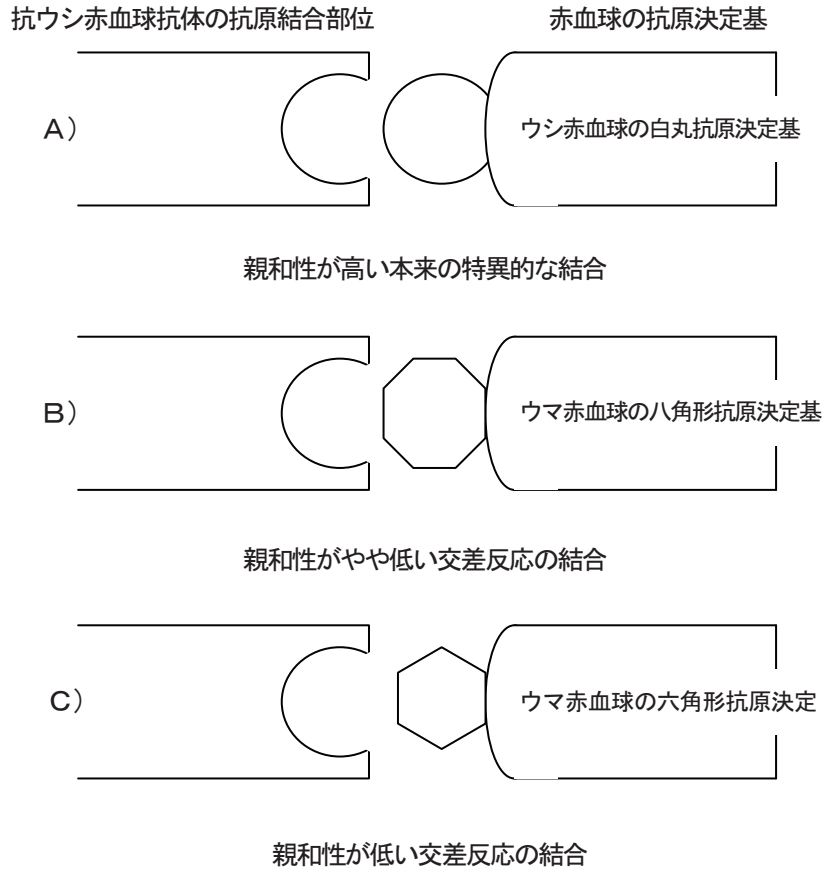

図 3　抗ウシ赤血球抗体がウマ赤血球と交差反応する概念図
A：抗ウシ赤血球抗体とウシ赤血球の対応する抗原決定基との親和性の高い特異的結合，
B：抗ウシ赤血球抗体とウマ赤血球にある交差抗原決定基との親和性のやや低い結合，
C：抗ウシ赤血球抗体とウマ赤血球にある交差抗原決定基との親和性の低い結合，
B と C は交差反応の例である。

4. 抗体分子と抗体産生の仕組みの概要

抗体はタンパク質分子であり，他のタンパク質と同様，DNA にあるアミノ酸配列を指示する遺伝情報に従い，アミノ酸を線状に並べつつ隣り合うアミノ酸を順次結合（ペプチド結合）して合成される。抗体が他のタンパク質と大きく異なるのは抗原結合部位の立体構造が基本的に B 細胞ごとに違い，そ

の部分のアミノ酸配列が抗体全体としてきわめて多様性に富むことである。どのような立体構造をもつ抗原が身体の中に侵入しても，必ずその抗原に特異的に結合する抗体が生産されてくるのはこの多様性による。親から子に伝えられる DNA は，抗体の抗原結合部位のほぼ無限と言って良いほど多様なアミノ酸配列を指示する遺伝情報を運ぶことはできない。従って，抗体タンパク質の抗原結合部位を作るための DNA 部分は，骨髄幹細胞から B 細胞が作られる過程で遺伝子再編成と呼ばれる仕組みによって新たに作られる。そのため，抗体の抗原結合部位のアミノ酸配列は基本的に B 細胞ごとに異なり，また，親から遺伝したものでもなく子孫に遺伝することもない。

遺伝子再編成に成功して B 細胞抗原レセプター（細胞膜結合型抗体分子）を生産することができるようになると，B 細胞はその抗原結合部位に対応する抗原決定基を識別できるようになり，対応する抗原からの刺激を受け取ることができる。抗原刺激を受けた B 細胞のうち T ヘルパー細胞からの活性化シグナルを得たものだけが分裂増殖して抗体産生細胞や記憶 B 細胞に分化する。従って，抗原の刺激によって大量に生産されてくる多様な抗体分子の設計図は，基本的に抗原とは無関係に作られていて抗原刺激以前に身体の中に存在している。抗原刺激によって，その抗原に対応する特異的な抗体分子が選ばれ，選ばれた分子だけが増幅・大量生産される。この事実は，幼児期の言語習得における構文の拡張現象と抗体産生における交差反応および抗体の抗原結合親和性の成熟現象との類似性を考察するときのポイントとなる。

5. 抗原による B 細胞の選択と抗体産生反応

交差反応をさらに正確に理解するために，ひとつの抗原決定基に着目して抗体産生反応を見る必要がある。うえに述べたとおり，B 細胞は抗原の侵入以前に準備されていて，B 細胞集団としてきわめて多様な抗原結合部位レパートリーの B 細胞抗原レセプターをもっている。その多様性は大まかに見て一億（10^8）程度とされる。すなわち，個々の抗原結合部位をもつ B 細胞の出現頻度はきわめて低く，ひとつの個体内に見つかるある特定の抗原結合部位をもつ細胞の数（クローンサイズ）は大まかに見て 10 個から 1000 個のオーダーとされる。そのため，ある抗原決定基によって選ばれた B 細胞が活性化された後，増殖しクローンサイズを大きくしてはじめて有効で検出される規模の免疫反応を起こしたことになる。

ある抗原決定基によって，それに対応する抗原結合部位をもつ B 細胞クローン（その抗原結合部位を作るための遺伝子再編成に成功した 1 個の B 細胞から増殖した細胞集団を意味する。）が選択されるとき，単一のクローンだけが選択されるわけではない。その抗原決定基と抗原結合部位の結合の親和性が比較的低いものからきわめて高いものまで，複数のクローンが選択されて抗体産生反応を起こす(図 4)。このことは，タンパク質の立体構造が堅く硬直したものではなく，ある程度の柔軟性をもつため，抗原決定基と抗原結合部位が凹凸の少々のずれを乗り越えて結合できることによる。(このことは，骨髄幹細胞から常に抗原決定基にぴったりの抗原結合部位を持つ B 細胞クローンが生成してくるというわけではないという免疫系の事情を考えると，生体防御の点で合理的である。）この場合の B 細胞クローンはその抗原決定基によって選択されているので，すべてその抗原決定基に特異的に結合する抗体を生産すると言える。しかし，そのなかの親和性が低い B 細胞クローンについては，そのクローンの抗原結合部位に対してもっと親和性の高い抗原決定基が他に存在する可能性が大きい。もし，この

ような親和性の高い抗原決定基が存在して，それによってこの B 細胞クローンが選択される場合を考えるならば，この B 細胞クローンが生産する抗体は前者の親和性の低い抗原決定基と交差反応すると表現できる。

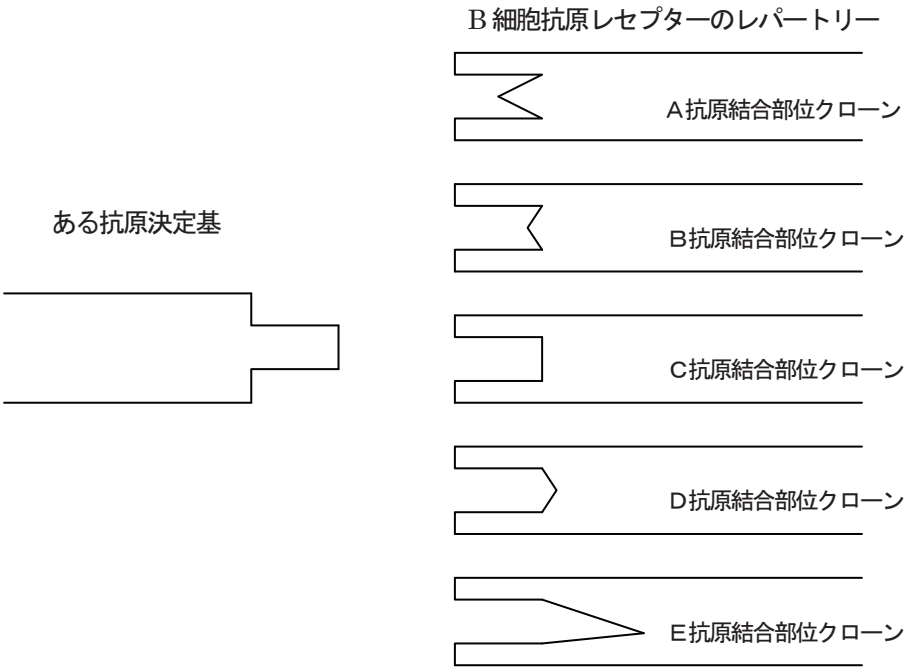

図 4　抗原決定基による B 細胞クローン選択の概念図
この抗原決定基によって，抗原結合部位の結合親和性がきわめて高い C クローンから比較的親和性の低い B と D クローンまで選択される。

6. 抗原との結合における抗体の親和性成熟と免疫学的記憶

ふつう抗原は複数の種類の抗原決定基をもつため，免疫系に抗原が作用すると多くの種類の B 細胞クローンが抗原刺激を受けて活性化する。ここでは単純化のため，ある一種類の抗原決定基について考える。上述のように，ある一種類の抗原決定基に対しても比較的低い結合親和性から高い結合親和性まで複数種類の抗原結合部位が結合する。従って，これらの抗原結合部位を持つ B 細胞抗原レセプターを介して複数の B 細胞クローンが抗原刺激を受け取る。その結果，多数の B 細胞が T ヘルパー細胞からの活性化シグナルを得たうえで分裂を開始する。それらの B 細胞は十ないし十数回分裂して抗体産生細胞に分化し，それぞれのクローンの B 細胞抗原レセプターと同じ抗原結合部位をもつ抗体を大量に分泌するようになる。このように抗体産生細胞にまで分化した細胞は短命で死滅していくが，各クローンの一部の細胞は抗体産生細胞にまで分化せず，分裂増殖の途中で休止状態となり記憶 B 細胞となる。以上が抗原刺激によって誘発される抗体産生反応の概要である。ここでは，言語習得と抗体産生における交差反応および抗体の結合親和性成熟との類似性を考察するために，少し詳細になるが，

必要と思われる事柄を加えて抗体産生反応についてさらに記述する。

上記の抗原決定基によって引き起こされる B 細胞の反応過程で，免疫系に特徴的な体細胞突然変異（その B 細胞の娘細胞に伝わるのみで個体の子孫には遺伝しない）が高頻度に起こる。すなわち，抗原刺激を受けて分裂増殖する過程で一部の B 細胞は，抗原結合部位のアミノ酸配列を指示する DNA に限定してランダムに高頻度に点突然変異を起こす。その結果，各 B 細胞クローンのなかで，抗原結合部位の原型からアミノ酸が一つ変化しただけの変異抗原結合部位をもつ多様な B 細胞が生成する。ランダムな変異なので，この突然変異はこれらの B 細胞クローンを選択して反応を開始させた抗原決定基との結合親和性を高める変異も，逆に低める変異も含む。抗体産生反応が進むにつれて，抗原は抗体と結合して複合体となり食細胞に捕捉・消化されて身体から除去されていく。その結果，体内に残存する抗原決定基の量が減少していくので，突然変異を経て新たに生成したこれらの B 細胞のうち結合親和性を高めたものが抗原決定基との結合競争に勝ち，さらなる抗原刺激を受けることができる。その結果，結合親和性をいっそう高めた新しい B 細胞クローンがさらに増殖することになる。突然変異は方向性無くランダムに起こるのであるが，このような抗原決定基との結合競争の結果として，その抗原決定基に対する抗原結合部位の結合親和性が高まる方向に反応が進む。すなわち，全体として抗原との結合における抗体の親和性が高まる方向に抗体産生反応が進み（抗体の抗原結合親和性の成熟），抗体の結合特異性が高まる。この親和性成熟は，抗原によって選択された B 細胞クローンで（つまり抗原刺激後に）起きる抗原結合部位の立体構造の微妙な変化に依存する。

抗原との結合競争に勝った B 細胞は分裂増殖して抗体産生細胞に分化して，抗原決定基との結合親和性が高い（結合力の強い）抗体を大量に分泌する。分裂増殖の過程で一部の B 細胞は休止状態となり，抗原が体内から無くなった後も記憶 B 細胞として長期間生存を続ける。

7. 幼児期における言語習得現象との類似性について

以下に，幼児期における語彙と言語使用の拡張現象と免疫反応における抗体の交差反応および結合親和性の成熟現象との類似性について私の考えを述べる。

7-a. 情報の input の過程について

新生児から幼児期にかけて起きる言語習得は，大規模な神経系ネットワークの形成と更新を基盤とする大脳機能の発達によってなされる。例えば，「あ」という音を聞く過程は次のように考えられる。「あ」にあたる振動数と波形をもつ音波が鼓膜を振動させ，その振動が耳小骨を経て内耳に伝わり，内耳から聴神経の活動電位が，大脳の聴覚野内のある場所を占める複数の脳細胞にシナプスを介して（送信側の神経細胞から分泌された神経伝達物質がシナプス間隙を渡って受信側の神経細胞に届くことによって）伝わり，それらの脳細胞が興奮して「あ」を聞いたことになる。次に，「い」という音を聞く過程は，「あ」の場合とほとんど同じであるが，音の振動数と波形が「あ」と異なるため，内耳での振動に対応する聴神経が異なり，聴覚野内の「あ」の場合とは異なる場所にある複数の脳細胞にシナプスを介して興奮が伝えられる。私たちはこのようにして音を聞いている。

「あ」と「い」の音が時間的に連続してこの順に耳に到達する場合を考えると，聴覚野の「あ」の脳細胞と「い」の脳細胞が連続して興奮して「あ」と「い」の音を聞き，これら 2 群の脳細胞の興奮が聴覚野および聴覚連合野のある場所を占める別の複数の脳細胞にシナプスを介して伝えられて，「あ

い」という音声を識別している。「あい」を識別する脳細胞群は多数のシナプスにより「愛」,「藍」,「I（英語の私）」などの単語に対応する各脳細胞群とつながっている（複雑なネットワークを形成している）と考えられる。

「あい」の音声の意味を示す単語のライブラリーは生後の経験と学習によって集積される。経験・学習の度に，その内容に従って新しい「あい」の意味に対応する脳細胞群が決められて，「あい」を識別する脳細胞群とシナプスでつなげられ語彙のネットワークが豊かに複雑になっていくと考えられる。また，「あい」の意味がライブラリーにある場合は，「あい」を識別する脳細胞群からその意味に対応する脳細胞群にシナプスを介して興奮が伝えられる。これらの過程は別の脳細胞群が関わる上位の判断（選択）の仕組みによって制御されていて，例えば，「あい」を識別する脳細胞群から「I（英語の私）」に対応する脳細胞群とつながるシナプスが選択的に神経伝達物質を受け渡すように制御されて，「あ」と「い」の連続音が「I（英語の私）」であると知覚されると考えられる。

このように，「あい」とその意味を結びつけるネットワークは，音声を聞き，経験・学習によって新たに形成されるが，いつも正確な組合せの細胞群間で形成されるとは限らない。特に「愛」のように対応する意味が抽象的な概念の場合，最初は経験・学習の度に少しずつ異なる意味に対応する細胞群が決定されてシナプスが稼働させられ，全体として曖昧な細胞群の集団となる。このような場合は，経験を重ねるにつれて「あい」の音声を聞いたときに，その意味を判断する上位の仕組みによっていくつかの適切な意味に対応する細胞群が選択される頻度が増し，「愛」の概念が豊かに正確になって行くと思われる。そして，意味がずれた細胞群は選択の頻度が減少し，長期間使用されなくなればそのネットワークは解消され，その細胞群が持つ別のシナプスによる別の音声との結びつきが優先されることになると考えられる。

7-b. 情報の output の過程について

私たちは，ひとつの文を構成する語群を連続する音声で聞いたとき，連続する音声の中から個々の単語とそれぞれの意味を特定して文全体の意味を理解する。このときにも上述した上位の判断（選択）の仕組みが各単語に対応する脳細胞群を選択して該当するシナプスを稼働させて，個々の音声に対応する単語を特定する。そして，文全体の意味を理解するとともに，必要に応じてさらに上位の判断（選択）の仕組みが，単語の意味に対応する細胞群とその意味に付随するいくつかの属性（その文における役割・品詞，文の中の位置，構文との関係など）のそれぞれに対応する細胞群を決定しシナプスを稼働させて両者を結びつける。単語の意味に付随する属性は，上述の「愛」の例と同じ抽象的概念であり，各属性に対応する細胞群は最初経験の度に少しずつ異なるものが蓄積されて全体として曖昧な細胞群の集団となる。そのため幼児が言葉を話し始めるときに，単語の意味に対応する細胞群と属性に対応する細胞群の結びつきが曖昧となり，しばしば間違った構文の文を話すことになる。その時は，会話の相手の反応など多様な経験によって適切な抽象概念に対応する細胞群が選択される頻度が増して修正されていく。

このような過程は，図 3 の B や C に示した抗原決定基と抗原結合部位の関係および結合親和性の成熟の過程にきわめて似ている。すなわち，図 3 では抗原決定基に対応する抗原結合部位は図の B あるいは C の抗原決定基におおまかに結合するが正確な結合ではない。しかし，その結合によって選ばれた B 細胞クローンの一部の細胞が，ランダムな突然変異を起こして抗原結合部位の構造を少しずつ変化させた細胞集団を形成し，その後抗原によって B あるいは C の抗原決定基にぴったり合う抗原結合部位が選択されていき，抗体の抗原結合親和性が成熟するのである。

7-c. 免疫系と脳神経系の情報認識に関わる構造の多様性について

上述の活動に関わる脳細胞は細胞自体としては，最初はどれも同じであると考えられるが，空間的な存在位置（複雑に張り巡らされたネットワークの中に占める位置）が異なることによって役割が異なる。脳における基本的なネットワークは生まれる前にできているので，音声の識別および言語習得に関わる脳神経系の基本構造は音や言葉を聞く前にできていると言える。この点で，免疫系の B 細胞抗原レセプターおよび抗体の抗原結合部位の多様なレパートリーの基本が抗原の刺激を受ける前にできていることと同じである。大きな違いは B 細胞がもつ抗原結合部位の構造が基本的に B 細胞ごとに異なる点である。すなわち，脳神経系では各細胞の空間的位置が固定されたネットワークが成り立ち，したがって空間的な位置関係に依存する（三次元的な組合せによって生まれる）非常な多様性を構築している。これに対し，免疫系では各 B 細胞が自由に移動することを優先していて空間的な形を利用できない。そのかわり，個々の B 細胞が互いに異なる抗原結合部位をもつことによって B 細胞集団として抗原認識のための多様性を構築している。先にも述べたが抗原結合部位の多様性は 20 種類のアミノ酸の線形配列（一次元的な組合せ）によって生まれる。つまり，免疫系と脳神経系は情報認識のための構造の多様性を構築する方法が大きく異なると言える。

文献

1）児玉一宏 (2007)「言語習得と構文形成」『言語』Vol.36,No.8,68-76.

2）Burnet FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. Aust J Sci. 1955;20:67-77.

3）Jerne NK. The natural selection theory of antibody formation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1955;41:849-857.