

細網細胞と組織球とはそれぞれ最初から発生過程を異にし、個別の分化、成熟過程を辿ることを指摘し、細網細胞から組織球への分化過程を否定した。このように、Aschoff、清野の基本理念であった網内系帰属細胞の起源的同一性は個体発生学的研究によっても否定されるに至っている。

しかしながら、マクロファージの系統発生にまで視点を広げて見ると、Aschoff、清野の網内系の基本理念が全面的に否定された訳ではない。マクロファージの起源、発生に関して無脊椎動物を含めて展望すると、「マクロファージの系統発生」の項(p.108)で詳しく述べる如く、無脊椎動物で、下等動物のうち、扁形動物のもっとも下等な陸生プラナリア³⁴⁸⁾、軟体動物のナメクジ^{349~351)}、棘皮動物のヒドラの幼生、ビピンナリア^{352, 353)}などの間充織細胞は異物に対して貪食能を発揮し、マクロファージに転化する。すなわち、プラナリアにヒト赤血球を注入すると、間充織細胞は旺盛な貪食能を発揮し、マクロファージに変態する³⁴⁸⁾。金子ら(2003, 2005, 2007)は嘗て100年前 Metchnikoff の行ったビピンナリアを用いての実験を再現し、間充織細胞は線維性細胞外基質を正常に保ち、線維芽細胞類似の機能を保持し、異種精子や納豆菌などの異物を微量注射すると、異物反応を惹起し、細胞の集族、多核体を形成し、貪食能を発揮し、マクロファージに転化することを分子生物学的に再確認した^{352, 353)}。古田ら(1986, 1987, 1990)は軟体動物のナメクジの異物注入時の超微形態学的検討から結合織内の線維芽細胞が血管内皮細胞に転化し、さらにマクロファージに分化転換する事実を報告している^{349~351)}。これら事実は間充織細胞、すなわち間葉細胞は線維芽細胞やマクロファージと起源的に同一性、さらにナメクジでは血体腔を覆う内皮細胞との関連を示し、線維芽細胞性細網細胞と線維芽細胞の起源的同一性をも考慮すると、線維芽細胞と組織球、すなわち組織マクロファージの相互移行を主張した Möllendorf (1926)の間葉学説^{144, 145)}を含めて Aschoff、清野の網内系の基本理念をも支持するものである。さらに、これらの無脊椎動物での間葉細胞、線維芽細胞やマクロファージの起源同一性は Metchnikoff (1893)の主張した局所結合織でのマクロファージの発生を裏付けるものである(「マクロファージの系統発生」の項(p.108)参照)。

5 マクロファージの由来と起源

すでに詳説した如く、マクロファージの発見は19世紀の後半に遡り、Metchnikoff (1892)による食細胞学説の提唱がマクロファージの命名とともにマクロファージ発生の研究の端緒となり、この学説にはマクロファージの局所細胞起源説と血球起源説との萌芽を見ることができ²⁾。局所細胞起源説に関しては Aschoff、清野の網内系学説が代表的であるが、Möllendorf (1926)らによってマクロファージの線維細胞由来が主張され^{116, 117)}、マクロファージが局所結合織に発生する可能性はすでに Metchnikoff (1893)の食細胞学説で指摘されている。これに対して、マクロファージの血球起源説もまた Metchnikoff (1893)の食細胞学説で述べられている。この考えは Sabin を初め多くの研究者によって20世紀当初か

ら提示され、その前駆細胞として造血幹細胞、リンパ球、あるいは単球などが主張された。その中で、単球由来の代表的な学説として 1970 年頃から van Furth ら(1972)の主張した単核性食細胞系⁵⁾が挙げられる。以下ヒト、マウス、ラット、ウサギ、モルモットなど哺乳類の研究で提示されたマクロファージの線維芽細胞由来、マクロファージの線維芽細胞への転化、マクロファージの造血幹細胞起源、リンパ球由来ないし単球由来に関して解説し、さらに van Furth らの単核性食細胞系の概念について述べる。

1) マクロファージの線維芽細胞由来

前述した如く、Metchnikoff (1882)は局所の結合織内に発生するマクロファージの存在を指摘し、Möllendorf (1926)らはマクロファージの線維芽細胞由来を主張し、間葉性細胞学説を提唱した^{144, 145)}。しかし、すでに詳述した如く、マクロファージの線維芽細胞由来に関しては、20 世紀の前半までの生体染色、超生体染色、培養などの方法による研究成果からは一般的に容認されるには至らなかった。その後も皮下カバーガラス挿入法^{251, 253, 254)}や diffusion chamber³⁵⁴⁾などの方法を用いての実験などの研究方法に追求が行われ、1970 年代に入ってからもお線維細胞から組織球への分化を支持する見解が提示された。しかしながら、Daems ら(1972)は酵素電顕的研究によって在住マクロファージには粗面小胞体や核周に内因性ペルオキシダーゼ(PO)反応の活性が証明され、線維芽細胞とは区別されることを明らかにした²⁵⁵⁾。小島(1976)はヒト、モルモット、ラット、マウスなどの PO 酵素電顕的研究で、皮下結合織内に在住マクロファージが存在することを確認し、この細胞は組織球と見做した²⁵⁶⁾。さらに、小島 (1976)はモルモットの皮下結合織の酵素電顕的観察で、在住マクロファージと同様に線維芽細胞の核周や粗面小胞体に PO 活性の局在が見られ、アミノトリアゾール(aminotriazole)の処理で PO 活性は消失し、この知見からマクロファージの線維芽細胞由来の可能性を主張した²⁵⁶⁾。しかし、ヒト、ラット、マウスでは局所の線維芽細胞には PO 活性の局在は実証されず、PO 電顕的には、これら動物では線維細胞からマクロファージへの分化転換を立証するには至らなかった。松田(1980)は PO 酵素電顕と ³H-サイミジン・オートラジオグラフィの超微形態学的検索で、モルモットやマウスの皮下組織内で粗面小胞体と核周に PO 活性の局在が証明される組織球がサイミジンの取り込みを確認した²⁵⁹⁾。さらに、マウスの皮下カバーガラス挿入実験で、単球ならびに単球由来のマクロファージには増殖能は確認されないが、組織球では長期間に亘り、一定の比率でサイミジン標識が持続し、皮下組織球は増殖能を有することを明らかにした²⁵⁹⁾。

筆者は無刺激正常ラットの皮下結合織について組織球(マクロファージ)と線維(芽)細胞とを超微形態学的に比較、検討し、両細胞種間には、細胞表面の性状、小胞体、ことに粗面小胞体の発達、ライソゾームならびにそれに関連する空胞や顆粒の形態や発達などで顕著な差異が見られ、Fc 受容体や C3 受容体による免疫貪食、リチオンカルミンによる生体染色、含糖鉄の取り込み、カラゲーニン肉芽組織形成、diffusion chamber を用いての正常ならびに放射線照射後の皮下結合織の生体内培養、あるいはこれら細胞の継代培養など

によっても両細胞は別種の細胞であって、線維芽細胞から組織球、すなわち組織マクロファージへの分化は証明されなかった³⁵⁵⁾。ラット胎仔皮膚の個体発生で、間葉細胞が線維芽細胞に分化が起る以前すでに表皮下間葉組織にはマクロファージが発生し、間葉細胞から線維芽細胞への分化はマクロファージの発生よりも遅く、間葉細胞から同時期にマクロファージと線維芽細胞とへの二方向性への分化を辿ることは出来なかった^{355, 356)}。

1980年代に入り、モノクロナール抗体の作製が行われ、その開発によって種々の細胞をより正確に把握出来るようになった。マクロファージに関しても他の細胞種とは識別されるモノクロナール抗体が作製され、マクロファージが同定可能に成り、さらに、マクロファージの亜型、すなわち、組織球(在住マクロファージ)や滲出マクロファージ(単球由来のマクロファージ)、単球ならびにその前駆細胞を識別することが出来るようになった。それらのモノクロナール抗体を用いての免疫組織化学的ならびに免疫電顕学的検索、さらに内因性ペルオキシダーゼなどの酵素電顕と併用しての二重染色で、マクロファージと線維芽細胞ないし線維細胞とが明確に区別され、組織球と線維芽細胞の移行型の存在も明確にはされていない。このことから、ヒト、マウス、ラット、ウサギなど哺乳類では組織球、すなわち組織マクロファージの線維(芽)細胞由来は疑問視されるに至っている。しかしながら、「網内系学説のまとめ」の項(p. 87)で述べたように、下等な無脊椎動物では、Metchnikoff (1892)の指摘したマクロファージの局所発生が実証されつつあり、局所の間充織細胞、間葉細胞、新生細胞、線維芽細胞などからの局所起源が明らかにされている(「マクロファージの系統発生」の項(p. 108)参照)。

2) マクロファージの線維(芽)細胞への転化

線維芽細胞からマクロファージへの分化とは逆に、マクロファージから線維細胞への転化に関しても20世紀の初め頃から論じられ、この論義はFischer (1925)^{171, 172)}、Carrel & Ebeling (1926)^{357, 358)}、Maximow (1927)^{99, 114)}、Pollicard (1957)³⁵⁹⁾、Kuori & Ancheta (1972)³⁶⁰⁾らの研究に見られた。これらの研究では、主として培養実験成績をもとに単球やマクロファージが線維細胞へと分化転換することを主張され、Maximow & Bloom (1957)はTextbook of Histologyの中でマクロファージの線維芽細胞への分化転換を説いた¹⁵⁵⁾。同様の主張はdiffusion chamberを用いての単球やマクロファージの生体内培養でも報告された³⁵⁴⁾。しかし、培養実験のみならずdiffusion chamberを用いての生体内培養でも用いた材料に線維芽細胞あるいはその前駆細胞の混入の可能性が問題にされ、細胞の同定法と併せて、これらの方法での結果をもって、無条件でマクロファージが直接線維芽細胞へ分化ことを支持する根拠と見做すことには問題があることが指摘された。Till & McCulloch (1961)の造血幹細胞の概念²¹⁵⁾からOwen (1985)の研究³⁶¹⁾を経てCaplan (1991)³⁶²⁾をによって初めて指摘された間葉性幹細胞(mesenchymal stem cells)が最近一般に容認されるに至ったが³⁶³⁾、その混在によって間葉性幹細胞から線維芽細胞へ分化する可能性も除外出来ない(「マクロファージの分化転換と細胞融合」の項(p.400)参照)。

マクロファージの線維芽細胞への分化転換と両種の細胞の本態に関する同一性は線維性組織球腫の概念形成においても主張され、1960年代から1990年の初めころまで本腫瘍の本態を巡って議論が闘わされた。この腫瘍の存在はArthur Purdy Stout(1960, 1961, 1963)によって指摘され、彼は線維性黄色腫ならびに組織球腫の研究からこれらの腫瘍を線維性組織球腫瘍として包括し、線維芽細胞と組織球とに類似の細胞(線維芽細胞様細胞、組織球様細胞)から構成され、ことに悪性のものを悪性線維性組織球腫(malignant fibrous histiocytoma: MFH)と命名した^{364~366}。この腫瘍はその後、1970年代に入り、軟部腫瘍の中でも頻度の高い悪性腫瘍として注目された。Stoutら(1960, 1963)によると、この腫瘍はマクロファージが線維芽細胞に転化し、線維形成能を獲得した見掛け上の線維芽細胞(facultative fibroblasts)の腫瘍と解釈され、その本態は組織球、すなわち組織マクロファージの腫瘍にほかならぬと主張された^{364~366}。その根拠は本腫瘍の培養実験で観察されたマクロファージの線維芽細胞への変態像にもとづくもので、この考えは当時多くの研究者によって支持され、その中間段階の細胞は線維組織球(fibrohistiocytes)とも呼ばれた³⁶⁷。

湯本ら(1979, 1980, 1983)はマウスの骨髄細胞からSimian virus 40でtransformした細胞株を放射線照射マウスの皮下に移植し、MFHを発生させ、その腫瘍を検索した。この細胞株は円形から紡錘形までの多彩な形態を取り、超微形態学的、組織細胞化学的所見ならびにFc受容体、C3受容体の存在、免疫貪食の証明などからマクロファージの性格を示した^{368~370}。この細胞株の移植によって出来た皮下腫瘍の組織像はMFHに一致し、線維芽細胞様細胞に類似の紡錘形腫瘍細胞が主体で、この腫瘍細胞は移植細胞株と同様マクロファージの性状を具備し、湯本らはこの腫瘍細胞をマクロファージに由来する見掛け上の線維芽細胞(facultative fibroblasts)と主張した²⁶⁸。

1970年代に入ると、ヒトMFHの電顕的解析によって、線維芽細胞様細胞や組織球様細胞の他に、未分化な間葉細胞の存在が明らかにされ³⁶⁷、MFHはこの未熟細胞から線維芽細胞様細胞と組織球様細胞とに分化した腫瘍であると解釈され、本腫瘍の二方向性分化説が提唱された^{371, 372}。筆者は竹屋、加藤、土屋、山城らの共同研究者とともに行ったヒトのMFHならびにラットでデニトロベンゼン(DNBA)の膝関節への投与によって発生したMFHの多角的検討から、①マクロファージあるいは線維芽細胞のそれぞれを正確に認識するモノクローナル抗体を用いた検討で、線維芽細胞様細胞と組織球様細胞との間には移行ないし中間型の存在はなく、②ヒトのMFHとラットの実験的MFHの培養実験成績から、継代培養では線維芽細胞様細胞が維持され、株化されるのに対して、組織球様細胞は初期培養のみに存在し、時期の経過とともに減少、消失し、維持されず、組織球様細胞は腫瘍性性格を示さず、③これらヒトおよびラットのMFH細胞株のヌードマウスあるいはSCIDマウスの皮下移植腫瘍の発生成育過程、ならびにDNBA投与によるラットMFH発生過程の解析では、移植細胞あるいは線維芽細胞様細胞からマクロファージへの分化が見られず、④MFHの腫瘍細胞は線維芽細胞様細胞であって、この細胞はMCP-1、M-CSF、GM-CSFなどの因子を産生し、マクロファージの遊走、侵入、分化を促すことが明らかに

された^{373~377})。ラットの膝関節への DM BA 投与後投与部位に慢性炎症が持続し、やがて線維芽細胞様細胞の腫瘍性増殖が結節状に発生し、その中に組織球様細胞の出現が見られ、MFH の病理組織像を示すようになる³⁷⁸)。さらに、DNBA 誘発ラット MFH の構成細胞を NDA 顕微測光法で検討した結果、組織球様細胞の DNA 含量が diploid で、線維芽細胞様細胞が aneuploid pattern を示し、本腫瘍の腫瘍細胞は線維芽細胞様細胞であることが明らかにされた³⁷⁴)。これらの諸事実から、MFH は関与細胞の特異に分化した線維芽細胞の腫瘍であって、マクロファージの腫瘍ではなく、組織球様細胞は腫瘍細胞から分泌された因子によって遊走、浸潤、分化したマクロファージであることが判明した。この事実はヒト MFH の研究でも Roholl ら(1985)³⁷⁹)、岩崎ら(1992)³⁸⁰)、竹屋ら(1995)³⁷⁷)によって実証された。従って、本腫瘍は間葉細胞から分化した線維芽細胞の悪性腫瘍と考えられ、この考えは今日一般に広く容認されている。このように、MFH の本態に関する研究成果からもこの腫瘍はマクロファージの線維芽細胞への転化による腫瘍ではなく、間葉系腫瘍の一つで、間葉細胞が線維芽細胞に分化し、種々のサイトカインを産生する悪性腫瘍として容認されている³⁷⁶)。このように、MFH では Stout が主張したマクロファージの線維芽細胞への分化転化は否定的で、生体でもこの分化転換は実証されていないが、後述する如く、造血幹細胞が骨髄から組織に組織コミット幹細胞として移住し、マクロファージや線維芽細胞に分化する過程の存在が知られ、MFH の発生でもこの過程の関与の検討が必要である(「SDF-1/CXC4 受容体欠損マウスならびに SDF-1 遺伝子導入マウス」の項(p. 309)参照)。

3) マクロファージのリンパ球起源

血球発生一元論は Pappenheim & Ferrata (1911) によって提唱され¹⁰⁴)、Maximow (1927)に引き継がれ、前述した如く、間葉系・血球発生超一元論に発展した^{99, 114})。この思想はその後血球発生論に多大な影響を与え、今日では広く一般に容認されている。Maximow (1902)は炎症巣に出現する大型細胞を多形細胞 (Polyblasten)と呼び、リンパ球に由来し、マクロファージに分化すると主張した⁹³)。その後、彼は Bloom とともにこの考えを拡大解釈し、リンパ球を種々の血液細胞、マクロファージや線維芽細胞などの間葉細胞に分化する能力のある遊離状の未分化間葉細胞と見做し、血球芽細胞(hemocytoblast)と同一視した¹⁵⁵)。この考えは、Maximow (1902)の炎症巣の観察結果ならびに Bloom (1938)の行った胸管リンパ球の培養実験成績に基づき主張され、リンパ球は単球を経由してマクロファージに分化することが指摘された¹¹⁶)。

Cappell (1930)は動物で大網や腸管膜の乳斑における生体染色や超生体染色でリンパ球類似の細胞が被刺激状態ではマクロファージに転化することを観察した³⁸¹)。さらに、Taliaferro & Mulligan (1937)¹⁴⁹) はマラリア感染症の研究成績から、Maximow (1902、1906)の網内系を含むマクロファージのリンパ球起源説^{93, 94})に準拠して、感染防御上マクロファージとリンパ球の反応を重視し、これらの細胞を Aschoff の提唱した網内系として統括するよりもリンパ球とマクロファージ系として纏めるのが適切と考え、リンパ性マク

ロファージ系 (lymphoid macrophage system)を提唱した。この学説は Maximow & Bloom (1957)の Textbook of Histology でも紹介され、当時一般に知れるに至った¹⁵⁵⁾。しかし、当時リンパ球に関して未解決の問題が山積しており、この学説は一般に広く容認されるには至らなかった。それはリンパ球あるいはリンパ様細胞と呼ばれた細胞の本態に関する定義が当時曖昧であったことによるもので、この細胞は原形質に乏しく、大型の核を有する単核性円形細胞を意味し、この細胞形態学的規定では未分化な造血幹細胞との区別が困難であった。この細胞は Pappenheim、Ferrata、Maximow、清野らによってリンホイド細胞ないしリンパ様細胞 (lymphoid cells)、リンパ球様細胞 (lymphoidocyte) など呼ばれ、造血幹細胞 (hematopoietic stem cells)、血球芽細胞 (hemocytoblasts、血芽細胞 hemoblasts) と同義語的に使用された。従って、リンパ球の正確な同定と造血幹細胞と未熟リンパ球との混同の回避によって、果たしてリンパ球あるいはその前駆細胞からマクロファージへ分化するか否かを検討する必要がある、リンパ球の正確な定義はその後の研究の進歩を待たなければならなかった。

1960年代に入ると、免疫学の急速な発展に伴い、リンパ球に T、B 細胞の 2 系統の樹立、それら細胞のサブセットの存在、小リンパ球の芽球様変態現象 (blastoid transformation)、T、B リンパ球系の相互作用、B 細胞の形質細胞への分化と免疫グロブリン産生などの新事実が明らかにされ、これらの事実をもとにリンパ球の概念には一大変革がもたらされ、リンパ球が正確に規定されるようになった。同時に、リンパ球とマクロファージとの免疫機構における密接な関連やそれらの重要性が注目されたが、それぞれの機能は分化した段階では異なっており、両者は別々の細胞種と考えられるようになった。しかしながら、Rebuck & Crowley (1955)もヒトでの skin window 法で、マクロファージがリンパ球から転化する過程を証明した³⁸²⁾。Volkman & Gowans (1965)はラットで、骨髄に起源するリンパ球がマクロファージに分化することを報告し³⁸³⁾、Howard (1964)³⁸⁴⁾、Gough ら (1965)³⁸⁵⁾、Boak ら (1968)³⁸⁶⁾もマクロファージのリンパ球起源を主張し、Carr (1967)によって電顕的観察でもリンパ球からマクロファージへの分化転換することが報告された³⁸⁷⁾。

さらに、遺伝子解析の結果、骨髄系細胞の前駆細胞は B 細胞への前駆細胞と近縁関係にあり、両細胞系列は初期の段階で、コミットしており^{388~391)}、造血幹細胞の分化に際して骨髄系細胞と B 細胞とへの分化の開始を決定する転写因子 PU.1 が明らかにされた³⁹²⁾。近年 B 細胞性白血病やリンパ腫の症例で、経過中マクロファージへの分化を示し、組織球症を発症することが報告され、B リンパ球からマクロファージへの分化の起ることが知られている^{388~391)}。さらに、加藤ら (1990)はマウスで B 細胞とマクロファージの免疫表現型を示す細胞が培養細胞株やある種の条件下での生体内で見出され、マクロファージへの分化が立証されている³⁹³⁾。これらの諸事実はマクロファージのリンパ球起源を支持するものであって、筆者は約 10 年間に亘り B 前駆細胞からマクロファージの分化過程をマウスの生体内での究明に努めた。その結果、B 前駆細胞からマクロファージへの分化を実証した。この事実は項を改めて詳述する(「リンパ系前駆細胞からマクロファージへの分化転換」の

項(p. 364)参照)。

4) マクロファージの造血幹細胞由来

20世紀初頭に提唱された血球発生一元論は、19世紀末頃からの血液細胞の光顕的観察に基づいたもので、造血幹細胞はリンパ様細胞(lymphoid cells)、リンパ球様細胞(lymphoidocytes)あるいは移行細胞(transitional cells)とも呼称されたが、造血幹細胞の同定は曖昧であって、単に概念的な名称として理解された。しかし、1960年代に入り、Till & McCulloch (1961)を始めとする脾コロニー形成法や培養法など実験的解析によって造血幹細胞の概念が確立するに及んで²¹⁵⁾、機能的にも解明され、造血幹細胞の分化過程が明らかにされた。すなわち、全身X線照射マウスに骨髓細胞を注入すると、脾臓に種々の血液細胞の集団から成るコロニーが形成され、脾コロニーは造血幹細胞に由来することが明らかにされ、CFU-S (colony-forming unit-spleen)と呼ばれた²¹⁵⁾。この研究以前にJacobsonら(1949)が先駆的実験を行っており、彼らは脾臓を遮蔽すると、動物を致死X線照射から防御され、X線照射で損傷を受けた骨髓は脾臓からの造血幹細胞が末梢血を介して骨髓に移住し、完全再生することを実証した³⁹⁴⁾。同様の結論はKaplan & Brown (1952)での致死X線照射実験でも得られており、骨髓を遮蔽し、全身のX線照射を行うと、X線照射で傷害されたリンパ節、胸腺や脾臓など組織では造血細胞は再生し、これは骨髓から補給された骨髓幹細胞から分化したもので、骨髓細胞の注入は再生を促進する³⁹⁵⁾。Jacobsonら(1954)は注入骨髓細胞が幼若な個体から採取したものの方が老化動物よりも再生が顕著であって、これは骨髓細胞内に含まれる造血幹細胞の数に相関することを明らかにした³⁹⁶⁾。

こう言った事実をもとに、Yoffeyら(1959)は細胞移住流 (cellular migration stream) の概念を提唱し、骨髓の造血幹細胞は血流を介して末梢組織に移住すると主張した³⁹⁷⁾。その後行われた1980年代初め頃までの研究の詳細はTavassoli & Yoffey (1983)の著書「Bone Marrow: Structure and Function」で紹介されており³⁹⁸⁾、それら当時の研究成果を要約すると、1960年代に至って、末梢血中に造血幹細胞の存在がマウスを皮切りにイヌ、モルモットなど種々の哺乳類ならびにヒトでも確認され、ことにヒト臍帯血中の造血幹細胞は今日臨床的にも有用され、治療医学の分野でも貢献をもたらした。造血幹細胞は種々の臓器、組織に存在し、それらは骨髓を主とし、あるいは脾臓などの造血組織からも由来し、末梢血を介して移住したものであることが明らかにされている。造血幹細胞は骨髓に最も多く、脾臓、末梢血内の造血幹細胞をCFU-Sと比較すると、成熟マウスで骨髓50,000、脾臓1,000、末梢血20の割合で、マウス胎仔末梢血では成熟マウスの4倍と言われている³⁹⁸⁾。骨髓では造血幹細胞が安定して維持され、脾臓での維持も比較的安定しているのに対して、末梢血内での造血幹細胞の維持は低い³⁹⁸⁾。

Till, McCulloch & Shiminovitch (1963)はCFU-Sの増殖、分化に関して造血幹細胞の維持上確率論的モデル (stochastic model)を呈示し、造血幹細胞が分裂し、2個の細胞に成り、そのうち1個は自己再生によって複写に当たり、他の1個は分化に向かうと主張し

た³⁹⁹⁾。これに対して、Wolf & Trentin (1968)、Trentin (1970)は造血幹細胞の増殖、分化には、それに適した内部環境の存在を重視し、造血微少環境(hematopoietic inductive microenvironment: HIM)の概念を提唱した^{400, 401)}。HIMの存在はBannermanら(1973)によってCFU-Sに欠陥のある W/W^v マウスやこの欠陥のない sl/sl^d マウスを用いた実験的研究で実証され、 W/W^v マウスの骨髄を脾コロニー形成法でX線照射した同系マウスに移植してもコロニーは形成されないが、 sl/sl^d マウスの骨髄ではコロニーが形成される⁴⁰²⁾。逆に、正常マウスの骨髄を W/W^v マウスに移植すると、コロニーが形成されるが、 sl/sl^d マウスに移植すると、コロニーは形成されない。これらの知見から sl/sl^d マウスのHIMには欠陥があり、これは可溶性幹細胞因子(SCF)の欠損によることが判明した⁴⁰²⁾。HIMは造血組織によって異なり、骨髄が顆粒球系増殖に適し、他方脾臓はむしろ赤血球系増殖に好都合であると言われる⁴⁰²⁾。当然胸腺には造血幹細胞のTリンパ球系増殖、分化を起すHIMが存在し、リンパ節や末梢リンパ組織のリンパ濾胞はBリンパ球系増殖、分化上必須なHIMを具備し、傍皮質はTリンパ球系の増殖、分化を誘導するHIMを有する。これら種々の造血組織では、それぞれHIMを異にし、それぞれの血球系の増殖、分化の誘導上必須のHIMを提供し、HIMはそれら造血組織の間質を構成する細胞群によって営まれる。例えば、骨髄では、線維芽細胞の一種である細網細胞、内皮細胞、周皮細胞、線維芽細胞、脂肪細胞などがHIMを形成し、脾臓、リンパ節ならびに末梢リンパ組織では、主として網内系構成細胞が主役を演じている。

これらの細胞はストローマ細胞(stromal cells)と総称され、Friedenstein(1974, 1980)はモルモットやマウスでの骨髄培養によって作製された線維芽細胞コロニー(fibroblastic colony-forming units: CFU-f)に関する一連の解析によって骨髄間質細胞がHIMの役割を演じていることを明らかにした^{404, 405)}。CFU-fのマウス腎被膜への移植実験で、造血の発現が見られ、移植された供給マウスの線維芽細胞の特殊な細胞群が流血中の宿主由来の造血幹細胞の流入、定着、増殖を誘導することが実証された^{404, 405)}。われわれはマウスでの骨髄のみならず皮下結合織や肺間質などの組織から採取したストローマ細胞培養株でもHIMを示すことが明らかにしている。Dexterら(1977, 1978)はマウス骨髄細胞の長期培養法を確立し、この方法によって付着細胞層の形成がCFU-Sを維持する上に必須であって、付着細胞は骨髄ストローマ細胞に相当し、紡錘形の形状を示し、脂肪細胞に類似した形態を取った⁴⁰⁶⁾。造血幹細胞がストローマ細胞の下に潜り込み、維持され、この方法で造血幹細胞と骨髄ストローマ細胞とを個別に分離し、それぞれを別々に検索、解析が可能になった⁴⁰⁷⁾。Shofield(1978)は造血幹細胞が周囲の微少環境構成細胞によって固定されると、造血幹細胞の安定した自己再生が維持され、その維持に適した部位をニッチ(niche)と呼び、造血幹細胞ニッチ(hematopoietic stem cell niche)の概念を呈示した⁴⁰⁸⁾。Weissman(1994)はニッチがその特異性によっていろいろの血球系列の分化への誘導を調節していると考えた⁴⁰⁹⁾。その後、この考えは株化された骨髄間質細胞株の研究で実証されるに至った。すなわち、種類によっては、骨髄造血あるいはBリンパ球系造血が誘導され⁴¹⁰⁾、他の株では

赤血球系造血が維持された⁴¹¹⁾。以上の事実は局所組織に移住した造血幹細胞が局所微少環境によって増殖や分化が高度に制御され、多因子的な、多くの調節を受け、それが局所組織によって異なることを物語るものである⁴¹²⁾。

Tavassoli & Yoffey (1983)は末梢血を介して局所組織に移住した造血幹細胞が結合織や腹腔などにも存在し、これらの組織では CFU-S は顆粒球系あるいは赤芽球系への分化は示さず³⁹⁸⁾、Lin (1980)はマウス腹腔内の CFU-GM がマクロファージへ分化し、この分化過程は緩やかに進行することを明らかにした⁴¹³⁾。以上の研究から、無刺激定常状態では、骨髄から末梢血中に放出された造血幹細胞は血流を介して末梢組織に移住し、造血器以外の組織では、造血幹細胞の増殖、維持は起らず、マクロファージへの分化が起ると理解されるが、この過程は極めて緩徐で、無刺激定常状態で把握することは容易ではない。しかし、この過程は遺伝子改変マウスを用いた種々の実験によって把握可能であり、「マクロファージの発生と分化に関する実験的解析」の「マクロファージ、とりわけ組織マクロファージの発生と分化」の項(p. 254)で解説する。

5) マクロファージの血液単球由来

Aschoff による網内系学説の提唱 1 年後、Sabin ら(1925)は超生体染色による結合織の検索によって血液単球からマクロファージへの変態を観察した¹⁰⁷⁾。超生体染色とは、採取した組織をヤヌス緑 (Yanus green) と中性赤 (neutral red) の混合液で染色し、ミトコンドリア、Golgi 装置、液胞などの分布や発達状態を観察し、細胞を同定する方法である。この方法は生体染色とは異なり、生体に刺激状態を惹起することなく、無刺激状態の組織を生体から取り出し、超生体染色で細胞を観察することができる。その後、Sabin (1936)はウサギの研究から骨髄内に発生する固有の母細胞から血液単球が派生し、これが組織内でマクロファージに分化することを主張した¹⁰⁸⁾。Carrel & Ebeling (1926)は鶏の血液培養で単球がマクロファージに分化すると報告した³⁵⁸⁾。その頃から、培養実験でも単球からのマクロファージへの分化についての報告が相次ぎ^{414, 415)}、さらにマクロファージから類上皮細胞、巨細胞への変態も立証された。さらに、Ebert & Florey (1939)はウサギの耳に chamber を作り、その局所の炎症巣内に滲出した血液単球がマクロファージに分化する過程を観察した⁴¹⁶⁾。これらの研究成果からマクロファージの血液単球由来が主張され、これは Aschoff、清野の網内系学説によって主張された組織球、すなわち組織マクロファージの局所組織起源とは相反する事実と見做された。

わが国では、天野 (1943, 1948)が超生体染色を用いて細胞学的検討から骨髄内で固有の母細胞、すなわち単芽球から単球が分化し、炎症巣内にマクロファージのみならず無刺激定常状態の組織内に存在するマクロファージも血液単球から分化することを主張した^{164, 165)}。さらに、天野は網内系の存在を容認しつつも、組織球と血液単球とを個別の細胞として取り扱い、清野の血液組織球を死滅しつつある細胞と見做す一方、腹腔マクロファージなどを骨髄に起源する単芽球、前単球、単球に由来する単球細胞系と見做す単球論を

展開した^{165,166})。Sabinらや天野の主張は赤崎(1952)の組織球や腹腔マクロファージなどの細胞を網内系細胞の枠内に包括する局所組織起源説とは明らかに見解を異にした。



図15 天野重安(1903~1964)。超生体染色を用いての単球系ならびにマクロファージの研究。単球は骨髓内に独自の前駆細胞に起源する単芽球、前単球を経由し、組織内でマクロファージへと分化する単球論を提唱。

(文献1)から転載)

マクロファージの研究は20世紀も前半で用いられた生体染色、超生体染色、培養実験、skin window法、diffusion chamber法などに引き続き、すでに述べた如く、網内系の研究には1950年代に至り電顕的検索が行われた。さらに、放射線キメラ実験⁴¹⁷)、パラビオーシス^{418,419})、染色体マーカー⁴²⁰)、skin window法⁴²¹)、細胞化学⁴²²)、放射性同位元素を用いてのオートラジオグラフィー⁴²³)などの方法によって無刺激定常状態や種々の炎症巣における結合織内マクロファージ、腹腔マクロファージ、肺泡マクロファージの起源が追求された。その結果、種々の被刺激状態や炎症巣内のマクロファージばかりではなく無刺激正常組織内のものも血液単球に由来し、単球は骨髓内に起源する事実が相次で報告された。「網内系学説のまとめ」の項(p. 68)で述べたように、生体染色では貪食能の微弱な細胞でもパイノサイトーシスによって色素が摂取され、その細胞内貯留によって大型の顆粒状物質になり、これが貪食によって取り込まれたものと区別が出来なくなるという欠点がある。さらに、こう言った過程で取り込まれた色素がライソゾーム内に多量蓄積した細胞が死滅すると、別のマクロファージによって取り込まれる過程の起ることが判明し、生体染色には細胞の相互関係を究明する方法としては不適當である。これに対して、³H-サイミジン・オートラジオグラフィーではこの放射性同位元素が分裂前のDNA合成中の細胞核に選択的に取り込まれ、標識され、それをマーカーにして細胞の起源、動態、細胞回転を追跡することが可能で、この方法が生体染色より信頼性が高く、当時は賞用された。

6 単核性食細胞系統 (mononuclear phagocyte system: MPS)

1) MPS学説の提唱と概念

このような情勢を背景に網内系の再検討が迫られ、欧米の研究者の間にマクロファージを逐一検討し直してみようという機運が高まり、1969年オランダのライデンで単核性食細胞に関する国際会議が開催された。この会議でLangevoort、Cohn、Hirsch、Humphrey、