

由来するマクロファージが知られ、マクロファージは多能性造血細胞から種々の分化段階の骨髄系前駆細胞に分化する過程でもマクロファージが派生し、さらに後述する如く、筆者らは B リンパ球系前駆細胞に由来するマクロファージの存在も明らかにしており、マクロファージは分化段階や細胞系列、種々の前駆細胞、分化過程、分化部位や状態、分化時期を異にし、これを筆者は「マクロファージの多分化経路」と呼んでいる^{475~477}。マクロファージの近縁細胞である樹状細胞は MPS とは別種の免疫細胞群として取り扱われているが、樹状細胞にもまた T 細胞関連樹状細胞と B 細胞関連樹状細胞とに分けられ、T 細胞関連樹状細胞についても単球由来の炎症性樹状細胞の他に、骨髄系樹状細胞、リンパ系樹状細胞、形質細胞様樹状細胞などの亜型が存在し、これらの樹状細胞の発生、分化、成熟ならびに活性化過程に関しても「樹状細胞の多分化経路」の存在が明らかにされている。さらに、無脊椎動物や脊椎動物でのマクロファージの系統発生や個体発生^{567~573}の知見とともに、マクロファージの局所発生の事実を加えると、マクロファージの発生や分化には多様な経路が存在する。

以下無脊椎動物から脊椎動物のマクロファージの系統発生ならびに個体発生について逐一詳述し、マクロファージの種類や形状、さらにマクロファージの発生、分化ならびに成熟過程に関しての実験的解析を加え、さらにマクロファージの分化転換や癒合、樹状細胞の発生や分化についても述べる。

7 マクロファージの起源、発生と分化

マクロファージの起源、発生、分化に関して、まずマクロファージの系統発生を原生動物、無脊椎動物、脊椎動物の順に述べ、ついで脊椎動物でのマクロファージに関しては個体発生を加えて詳述し、さらにマクロファージの個体発生に関してはヒト、マウス、ラットなどの哺乳類を中心に触れることにする(表 11 参照)。

1) マクロファージの系統発生

系統発生的に見ると、単細胞は原生動物と呼ばれ、活発な貪食能を発揮することからマクロファージの原型として捕らえられている^{567~573}。多細胞性後生動物では、ヒドラなど一部の二胚葉性動物を除き、殆どすべての動物に貪食能を発揮する細胞が存在し、この細胞は最も基本的な細胞で、動物の生体防御上重要な役割を演ずる^{567~581}。既に「Metchnikoff の食細胞学説」の項で述べた如く、Metchnikoff (1892)は食細胞 (phagocytes)をマクロファージとマクロファージとに区別した。マクロファージは今日での多核白血球あるいは顆粒球に相当するが、Metchnikoff の用いたマクロファージは今日では死語となっており、現在使用されていない^{1, 225, 579}。マクロファージは Metchnikoff によって命名され、単核性食細胞を意味し、今日ではこの用語が一般的に使用されているが、動物の種類、とりわけ無脊椎動物では、研究者によって用いられる単核性食細胞の名称は統一を欠く現状にある。本書ではマクロファージを他の成書で通常用いられている広い意味で解

積し、村松の定義に従って、単核性のアメーバ状細胞で、運動能を有し、食食機能を発揮する細胞と規定する⁵⁷⁷⁾。

a) 単細胞動物

単細胞動物は、アメーバやゾウリムシなどのように、一個の細胞として生活している原生動物で、河川、湖沼、海などの水中や、土壌に生息し、自由生活性 (free living) を営み、偽足や鞭毛・線毛を保有し、水中や土壌中を自由に移動可能であるが、立襟鞭毛虫類 (choanoflagellate) のように固着性のものもある^{580, 581)}。原生生物 (protist) はアメーバ類 (無殻、有殻)、有孔虫類、動物性鞭毛虫類、線毛虫類などの動物様のもの (原生動物 protozoa) と渦鞭毛虫類、珪藻類あるいは藻類などの植物様のものが含まれる。原生生物はおよそ 15 億年前から発生したと言われ、その中にはすでに絶滅したものもあり、有孔虫類 (foraminiferans) や放射虫類 (radiolarians) は前カンブリア紀の岩から化石として発見されている。現存する原生動物からその系統樹を辿ることは困難である。電顕的検索から鞭毛や線毛が偽足よりも進化した構造と見做されるが、アメーバ類と鞭毛虫類や線毛虫類とは別の方向に進化した可能性が指摘され、最近のリボソーム RNA 塩基配列の解析から原生動物の 7 種族 (門 phyla) はそれぞれ起源を異にすると推定されている⁵⁶⁸⁾。

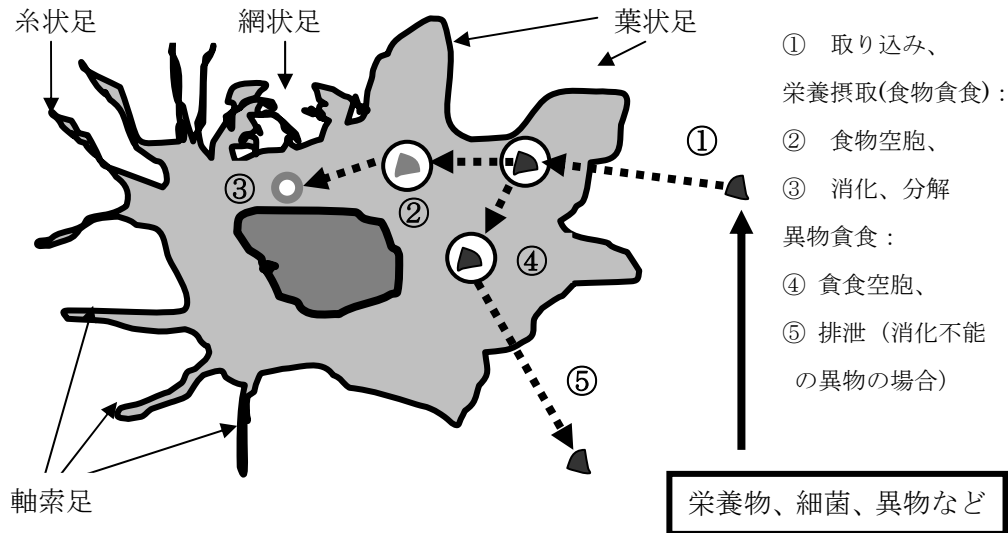
(1) 原生動物: マクロファージの原型

原生動物は水溶性の栄養物を能動的輸送 (active transport) によって吸収する他、細菌や微生物を餌として外界から食食作用によって摂取し、単細胞動物自体の防御作用を演じている。原生動物は数万種にも及び、種々の動物に寄生するものは約 1 万種にも達する。そのうち、ヒトに寄生するものは約 50 種類、臨床的にも重要で、病原性を有し、組織傷害を惹起するものは約 30 種類である^{580, 581)}。このように、ヒトに寄生し、病原性を有し、ヒトの組織傷害を惹起するものは原虫と総称される。赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*)、*Entamoeba dispar*、*Acanthamoeba*、*Dictyostelium discoideum* などでは検討が行われ、これらのアメーバはマクロファージの有する特性を示し、偽足 (pseudopodia) を有し、自由に動き廻ることが出来る。偽足としては、葉足 (葉状偽足、lobopodia)、糸状足 (糸状偽足、filopodia) があり、特殊な形態の偽足として網状足 (網状偽足、reticulopodia)、軸索足 (axopodia) が区別される (図 21 参照)。

赤痢アメーバはアメーバ赤痢の病原体で、その栄養型はヒトの腸管に寄生し、フラスコ状の潰瘍を形成し、感染が進むと、門脈を介して肝臓に膿瘍を形成する。栄養型は偽足を伸ばし、活発に運動し、細胞膜上に存在する Fc 受容体様分子⁵⁸²⁾、ホスファチジルセリン (phosphatidylserine: PS) 受容体⁵⁸³⁾、分泌型 IgA に対する 115-KDa 表面蛋白⁵⁸⁴⁾、112-KDa アドフェジン (adhesion) 蛋白分子^{585, 586)}などを介してヒトの赤血球を食食し、また種々の蛋白融解酵素を分泌し、細胞間基質を分解し、細胞外から基質蛋白を取り込み、分解、消化する^{587~594)}。この取り込みにはアメーバ膜表面のフィブロネクチン受容体様分子によって行

われる⁵⁹²⁾。これらのマクロファージに発現する種々の受容体類似の膜蛋白分子を介して赤痢アメーバは栄養物、ヒト赤血球、細菌などの病原体、細胞外基質を異物として認識し、接着し、栄養源として取り込むことが明らかにされ、栄養貪食あるいはエンドサイトーシス(nutritive phagocytosis or endocytosis)と呼ばれている(図 21, 22 参照)。

図 21 アメーバの偽足突起と食物摂取ならびに異物貪食と細胞内消化分解過程



1980年代の推定では世界で5億人が赤痢アメーバに感染し、その10%が発病すると言われ、年間約4~11万が死亡する⁵⁸⁰⁾。しかし、残りの約90%は無症状に経過し、キャリアー(carrier)になる。このキャリアーの大部分は赤痢アメーバとは別種の *Entamoeba dispar* の感染に因るもので、このアメーバは非病原性で、組織侵襲を起さず⁵⁸⁰⁾、PS受容体などの細胞膜蛋白分子が欠如し、ヒト赤血球などの異物貪食を起さない⁵⁸³⁾。土壤中中で自由生活を営んでいる *Dictyostelium discoideum* でも非特異的受容体を介してラテックス粒子や *Escherichia coli* を貪食するが、この受容体を欠如する場合、ラテックス粒子や *Escherichia coli* との結合が減少する⁵⁸⁸⁾。このように、原生動物でもマクロファージと同様に膜表面の受容体を介して異物を認識、接着、結合、そして細胞内への取り込みが行われ、取り込みの行われる部位は細胞咽頭(cytopharynx)と呼ばれる。

赤痢アメーバがヒト赤血球を貪食すると、マクロファージの貪食過程とほぼ同様の過程で、30分以内にアメーバの原形質内に摂取される。摂取されたヒト赤血球は細胞内で消化、分解過程を辿り、超微形態学的に食物空胞(food vacuoles)と呼ばれる貪食空胞(phagocytic vacuoles)内でヒト赤血球は消化、分解され、ほぼ12時間で消失する^{587, 593, 594)}。同様の貪食過程は電顕的には *Chaos chans*⁵⁹¹⁾で、光顕レベルでは *Entamoeba invadens*⁵⁹⁴⁾、*Acanthamoeba*⁵⁹⁵⁾、*Chaos calorinensis*⁵⁹⁶⁾、*Dictyostelium discoideum*^{597~599)}、*Paramecium bursaria*⁶⁰⁰⁾、*Tetrahymena*⁶⁰¹⁾などの種々の原生動物で観察されている。これらの観察結

果を要約すると、食物貪食の一環として取り込まれた異物や栄養物はファゴソーム (phagosomes)やパイノソーム (pinosomes) などのエンドソーム (endosomes)内に見られ⁵⁹⁶⁾、これらの prelysosomal vacuolar compartment にはプロトンポンプが存在し、それによって内部は酸性化される⁵⁹⁷⁾。エンドソームはライソゾーム (lysosomes)に変化し、ライソゾーム内では酸性水解酵素が分解作用を発揮し、異物や食物は消化、分解される⁵⁹⁸⁾。細菌、ラテックス粒子、粘土粒子、カルミン粒子などを取り込んだ空胞は酸ホスファターゼ活性を

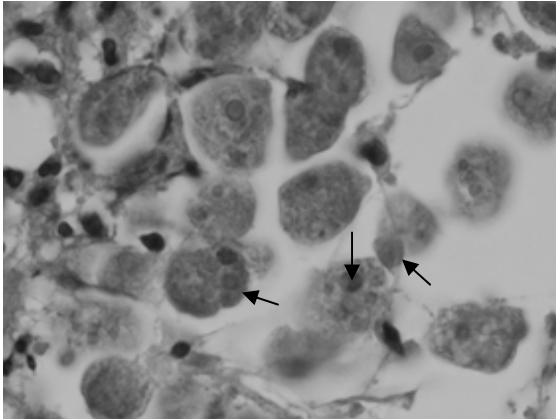


図 22 赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*)の顕微鏡像。赤痢アメーバは類円形で、多数の赤血球を貪食し(矢印)、腸管壁を融解しつつ、浸潤、増殖し、形状は一見大型のマクロファージに類似している。

示し⁵⁹⁸⁾、取り込まれた物質が細胞内で分解出来ない場合、排泄 (egestion)と呼ばれる過程で、老廃物は排泄空胞 (egestion vacuoles)として細胞外に放出される⁵⁶⁸⁾。この過程はエキソサイトシス (exocytosis)よって行われるが、細胞肛門 (cytopyge)と呼ばれる部位からも放出される⁵⁶⁸⁾。こう言った原生動物での食物貪食や細胞内消化、排泄は、マクロファージの異物貪食と細胞内過程と同様のプロセスを辿る。Metchnikoff (1892)が指摘したように、原生動物でも多細胞性後生動物のマクロファージと同様に貪食によって取り込んだ物質の細胞内での消化、分解、処理を行い、土壌に住んでいる *Dictyostelium discoideum* は周囲から細菌を含む種々の物質を栄養源として取り込み、その一つとしてヒトの肺炎を起すグラム陰性菌や *Lieigionella pneumophila* などを貪食する。原生動物はヒト赤血球やラテックス粒子などの異物を取り込み、異物貪食は栄養性貪食と同様に非免疫過程 (non-immune process)で行われる^{601, 602)}。アメーバのみならず鞭毛虫類でも、報告されている種類はまちまちであるが、基本的に同様の栄養性貪食によって栄養物を取り込み、食物のみならず異物についても細胞膜上の受容体を介しての取り込み、ある種の鞭毛虫ではフィブロネクチン受容体類似の蛋白分子を介して周囲の細胞や結合織に接着し、細菌などの異物の貪食作用が明らかにされている⁶⁰³⁾。自由生活中や共生性の渦鞭毛虫 (dinoflagellates)は高等動物の食細胞同様に物理的ストレスによって酸化的爆発 (oxidative burst)を起す⁶⁰⁴⁾。

以上述べたように、原生動物は細胞外から栄養摂取をヒトやその他の哺乳類のマクロファージに匹敵する貪食機能によって遂行し、細胞内消化処理機能によって食物を消化し、栄養源として細胞機能の維持に利用し、これらの機能はマクロファージと基本的には同一である

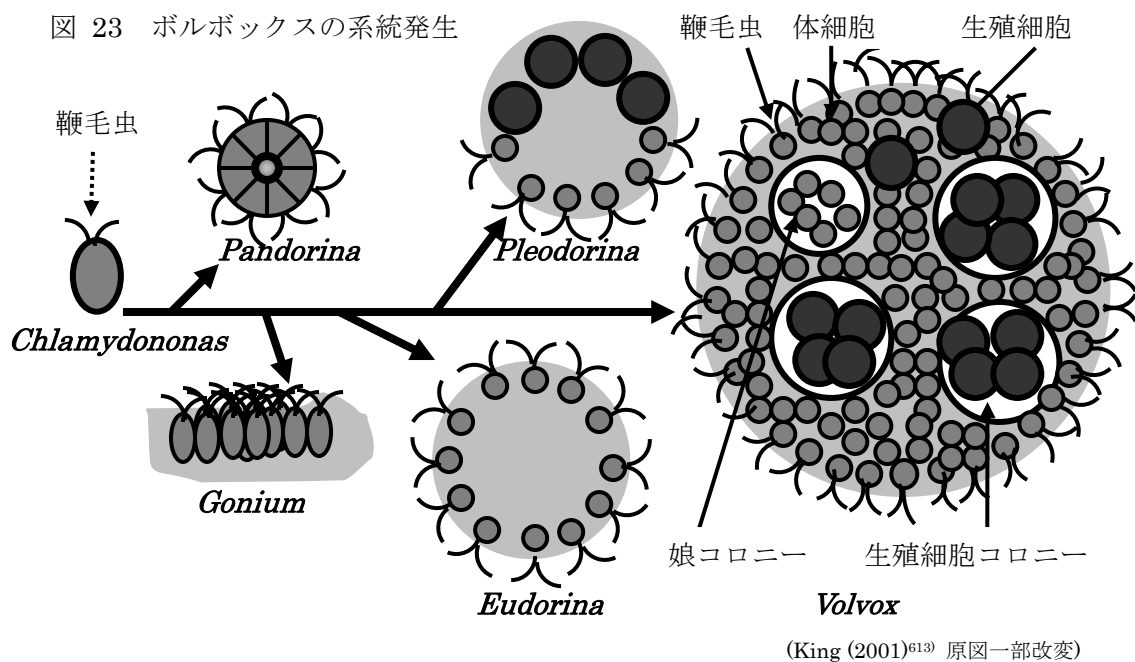
605~607)。原生動物はマクロファージそのものものではないが、Metchnikoff (1892)が主張したように、原生動物はマクロファージと類似した食能ならびに細胞内消化分解処理機能を有し、食食性アメーバ状細胞 (phagocytic ameboid cells)としてマクロファージの原型と見做される。

(2) 原生動物の群体形成と多細胞化

原生動物は共生 (symbiosis)によって二つの個体が密接に関連し、寄生 (parasitism)、片利共生 (commensalism)、相互共生 (mutualism)と呼ばれる種々の共生生活様式を営む⁵⁶⁶⁾。寄生生活を営む原生動物は宿主に傷害を与えるが、宿主の原生動物は生存し、寄生原生動物は宿主内で生活環 (life cycle)を描くものもある。多数の原生動物が群体 (コロニー colony)を形成して外敵から防御している。鞭毛虫は水中で群体を形成し、これは群体形成性鞭毛虫類 (colonial flagellates)と呼ばれる⁵⁶⁸⁾。その代表的として古くからボルボックス (Volvox)が知られ、Häckel (1874)⁶⁰⁸⁾はこれを原生動物から後生動物への移行型と考えた。すでに「Metchnikoffの食細胞学説」の項(p. 4)で述べたように、Metchnikoff (1882)はアメーバ様幹細胞から多細胞性後生動物の前段階への移行状態を想定し、これを中実期動物 (parenchymella)と呼んだが、これを食細胞期動物(phagocytella)と呼び改め、プロテロスポンギア (Proterospongia、プロトスポンギア *Protospongia*)を後生動物の原型として原生動物の未分化集合体と見做し、マクロファージの原型であるアメーバ状原生動物から成るコロニー集団と想定した²⁾。しかしながら、この動物に関する報告は少なくとも1960年以降は皆無で、最近改版されたMiller & Harley (2005)の教科書 *Zoology*によると、プロテロスポンギアは数100個の襟鞭毛虫から成るプランクトン性のコロニーで、鞭毛虫はゼリー状の基質内に埋没され、原始海綿動物 (primitive sponges)に類似していると記載されているが⁵⁶⁸⁾、今日ではその実在性は疑問視されている。

ボルボックス類は緑色藻類球状のコロニー集団を形成し、50,000個までにも及ぶ鞭毛虫から成り、鞭毛虫はゼリー状の基質内に埋没し、*Volvox carteri*を構成する鞭毛虫は植物性鞭毛虫類の一種 *Chlamydomonas reinhardtii*に類似する。このコロニー集団は18世紀初期からLeevenhoek (1700)をはじめ多くの研究者によって注目され、多細胞性生物の基本的性状を有することから単細胞から多細胞性動物への移行型として理解された⁶⁰⁹⁾。しかし、ボルボックスの研究が進んだのは1960年代の中頃からStarr一派によって培養システムが確立されてからである。ボルボックスを構成する個々の鞭毛虫は二本の鞭毛を保有し、水中でコロニーを緩やかに回転させたり、向きを変えたりする。生殖はコロニーを形成する特定の鞭毛虫に左右され、春、夏期では無性生殖が行われる^{568, 610, 611)}。Schmitt (2003)によると、無性生殖体は5回対称的に分裂するが、6回目の分裂は非対称性で、小型細胞と大型細胞となり、されらに、小型細胞は*regA*遺伝子を発現し、体細胞 (somatic cells)へと分化し、鞭毛虫となる⁶¹²⁾。体細胞は小さなコロニー (娘コロニー: daughter colonies)を形成し、やがて体細胞は死滅するが、もしも親のコロニーが死滅すると、娘コロニーは集団外に放出

される⁵⁶⁸⁾。大型細胞はコロニーの内部に移動し、*leg* 遺伝子を発現し、生殖細胞に分化し、性へロモン(sexual heromone)の作用によって雌雄異体の配偶子、大配偶子(macrogametes)と小配偶子(microgametes)とに成熟する⁶¹²⁾。秋期には有性生殖が行われる。大配偶子は大型で、運動能を欠き、栄養物を備蓄している。小配偶子は集合し、精子を容れた小さなポケットを形成する^{568, 612)}。種によって雌雄異体のコロニーと雌、雄が混在するコロニーとがあり、小配偶子コロニーは親のコロニーから遊離し、大配偶子を包含したコロニーに泳ぎ着き、小配偶子コロニーは精子ポケットを放出し、小配偶子と大配偶子との間で配偶子接合、すなわち、受精が行われる。



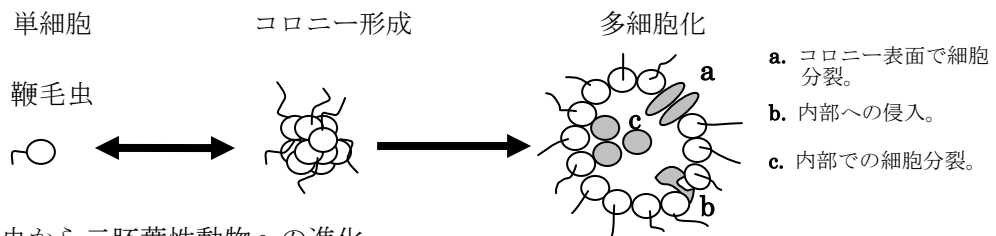
ボルボックスは鞭毛虫の群体形成によりコロニーを形成するが、コロニーの一部を切断すると、切断された部分からはコロニー全体を回復することが出来ず、死滅する^{568, 612)}。この事実からボルボックスによって形成されたコロニーは単なる球状の集合体ではなく、群体内でボルボックス細胞は多細胞化とともに機能的分化を起し、全体として統一する機構の存在が示唆され、これは多細胞化による個体の始まりであることを物語っている^{609~611)}。ボルボックス類の系統発生に関して *Volvox carteri* は単細胞性の *Chlamydomonas* とはおよそ 5000~7500 万年前共通の祖先を共有する生物であることが分子生物学的に実証され、Kirk (2005) は 12 段階に分けて *Gonium*、*Pandorina*、*Eudorina*、*Pleodorina* などのコロニー形成性鞭毛虫類を中間段階として単細胞性の *Chlamydomonas* から多細胞性の *Volvox* に至る多細胞化と細胞分化との関連を説明し、*Chlamydomonas* 様祖先から *Volvox* の進化過程を遺伝子解析の研究成果から論じている⁶¹²⁾(図 23 参照)。

村松(1984、1986、1988、1992)^{576~579)}や Chernyak & Tauber (1988)¹⁴⁾の考察によれば、

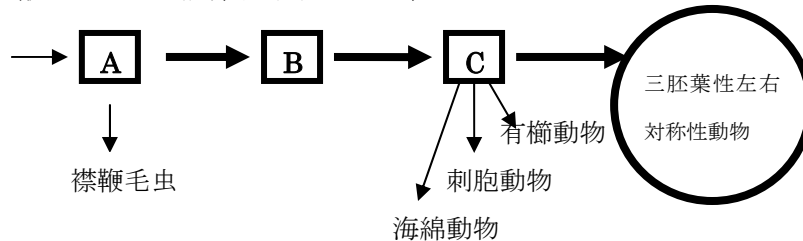
単細胞の鞭毛虫が集合し、群体(コロニー)を形成し、群体の内部に移動し、鞭毛を失い、生殖細胞に分化した段階のコロニーを村松(1986)はボルボックス型コロニーと呼んだ⁵⁷⁹⁾。さらに、外壁の鞭毛虫がコロニー内に移動し、鞭毛を失うが、最後まで貪食能を保持し、この状態を村松はプロトスポンギア型コロニーと呼び、これがさらに多細胞動物の祖先と見做されるプラヌラ状コロニーになる過程を推定した⁵⁷⁹⁾。この仮説は Metchnikoff の想定と軌を一にするものである^{14, 579)}。さらに、村松はプロトスポンギア型コロニーから海綿動物、プラヌラ状コロニーからは腔腸動物が発生すると推定している⁵⁷⁹⁾。このような考えに基づき、単細胞性動物の多細胞化が遺伝子解析の研究成果から論じられている⁶¹¹⁾(図 24 参照)。

図 24 単細胞から多細胞動物への進化過程の想定図

I 単細胞の多細胞化



II 鞭毛虫から二胚葉性動物への進化



A. 単細胞性鞭毛虫(襟鞭毛虫性共通祖先)。 B. 原始後生動物 (Urmetazoan)。 C. 多細胞性二胚葉性後生動物

こう言った想定から、村松(1984)は「はじめにマクロファージありき」と言い、Metchnikoff (1882)の主張²⁾と同様にマクロファージの起源を原生動物に求め、多細胞性後生動物の起源と見做される海綿動物の原型もマクロファージの原型である原生動物の群体形成とその進化に由来し、腔腸動物もまた現存する腔腸動物の幼生、すなわちプラヌラ幼生に類似のものから進化したと推定した⁵⁷⁹⁾。King ら(2001、2003、2004)は襟鞭毛虫の遺伝子解析からカドヘリン、C型レクチン、種々のチロジンキナーゼとそれらのシグナル伝達ならびに接着関連蛋白などの多細胞性後生動物で発現の見られる種々の遺伝子がすでに襟鞭毛虫にも発現しており、これらの蛋白は動物の起源に先行し、その後生動物の発生過程で協調作用を示すことを実証した^{613~615)}。このように、単細胞性動物から多細胞性動物への進化が遺伝子解析の面からも解明が進んでいる。

b) 無脊椎動物

(1) 二胚葉性動物

外胚葉と内胚葉との二胚葉で構成される多細胞動物で、極地から熱帯に至る世界中の海や淡水に棲息する海綿動物 (Porifera) と、系統発生上その次に位置付けられているヒドラ、クラゲ、イソギンチャク、サンゴなどの刺胞動物とクシクラゲなどの分櫛動物とがあり、腔腸動物 (Coelenterata) として包括されている。

(a) 海綿動物: 多細胞性動物における最初のマクロファージの発生

海綿動物は単純な構造を取るものから複雑な構造まで種々であるが、構造から基本的に3つの型、アスコン型 (asconoid)、サイコン型 (syconoid)、ロイコン型 (leuconoid) に分けられ、最も単純なものはアスコン型である^{567, 568}。この型は基本的に上端の大孔 (osculum) とそれに続く腔洞、海綿腔 (spongocoel) から成り、外胚葉と内胚葉から構成される壁で覆われている。腔洞壁の外側には外胚葉由来の扁平細胞 (pinacocytes)、内側には内胚葉に当たる襟細胞 (choanocytes; 襟鞭毛細胞 choanoflagellates) が存在し、腔壁の内面を覆っており、鞭毛室ないし襟細胞室 (flagellated or choanocyte chamber) と呼ばれる^{567, 568, 616}。外界と海綿腔 (襟細胞室) との間に小孔 (ostium) があり、この小孔は小孔細胞 (porocytes) と呼ばれる細胞によって形成され、この孔を通して外界の水は海綿腔内と交通している。*Ephydatia fluvialis* は顆粒状ないし不溶解性の食物を嵌入した水管系を通じて開放性の間葉間隙に取り込み、ことに細菌は鞭毛室の襟細胞によって捕捉され、貪食される^{567, 568, 616, 617}。襟細胞は鞭毛室内面から襟構造の基部で食物を取り込み、食物空胞内に蓄積し、反対の基底側からエキソサイトーシスによって食物は間葉間隙内に排泄される^{617~620}。外表の扁平細胞もまたエンドサイトーシスによって外部からラテックス粒子などの異物を取り込み、原形質内に貯蔵する⁶²¹。外層と内層との間に葉間間隙が存在し、ゲル状物質が充満し、間充ゲル (中膠 mesogloea: mesohyl) と呼ばれ、組織構造を取らないが、幾つかの中膠細胞 (mesohyl cells) が存在する⁶¹⁶。このように、二胚葉性動物でも外胚葉と内胚葉とだけから構成されているのではなく、胚葉間には間隙が存在し、この間隙は未熟な原始中胚葉 (primitive mesenchyme) に相当する。その間隙内には、アメーバ状の活発な運動能を有する原生細胞 (archeocytes) が存在し、襟細胞とともに、食物、顆粒状の物質、ことに細菌、あるいは自己細胞、ヒト赤血球、カーボン粒子 (墨汁)、カルミン色素などを貪食し、マクロファージと同様に貪食機能を発揮する^{616~621}。これらの物質はライソゾームによる消化、分解を行い、原生細胞はライソゾーム酵素の一つである酸ホスファターゼ活性を示し、細胞内消化作用を営んでいる。原生細胞の消化処理機能は他の細胞を遙かに凌駕し、貪食物の消化処理は貪食空胞内で行われる。襟細胞から排泄された不消化物質は原生細胞によって貪食され、消化、処理される^{617~620}。このように、原生細胞はマクロファージと同様のアメーバ状の形態、運動能、貪食、消化、分解機能を保有し、多細胞性後生動物におけるマクロファージの原型と見做される⁶¹⁶。海綿の間充ゲルは細胞の移動、遊走、置換を行う上場を提供し、三胚葉性動物

の間充組織に相当する。その細胞間基質には、線維性成分、糖蛋白から成る無構造状の基質、無機物性の骨格成分が固定性調節系を形成し、針状骨片(specule)と呼ばれる結晶状構造が存在し、これはスポンジン B (spongin B)に包括され、骨片細胞(sclerocytes)よって産生、分泌される。海綿動物は現存する最も下等な多細胞動物で、扁平細胞、襟鞭毛細胞、小孔細胞、海綿質細胞、骨片細胞など7~9種類の細胞種から構成され、これらの細胞の組織構築は脆弱で、組織が崩壊すると、容易に遊離細胞に成る⁶¹⁶⁾。組織をばらばらにして、細胞を単離状の遊離細胞にすると、これらの細胞は集合し、速やかに再凝集し、数日以内に海綿動物に再構築される。

この過程は実験的に20世紀初頭からWilson(1907)⁶²¹⁾、Müller(1911)⁶²²⁾を初め多くの研究者によって追求され、1971年頃からvan de Vyverら(1977)によってFicoll比重勾配遠心法によって海綿細胞を種々の分画に分離し^{623, 624)}、de Sutter & van de Vyver(1977)は原生細胞を高率に単離した⁶²⁵⁾。Buscemaら(1980)は実海綿動物が現存する最も下等な多細胞動物で、扁平細胞、襟鞭毛細胞、小孔細胞、海綿質細胞、骨片細胞など7~9種類の細胞種から構成され、これらの細胞の組織構築は脆弱で、組織が崩壊すると、容易に遊離細胞に成る⁶²⁶⁾。組織をばらばらにして、細胞を単離状の遊離細胞にすると、これらの細胞は集合し、速やかに再凝集し、数日以内に海綿動物に再構築される。単離直後の原生細胞は超微形態的に単一で、ゴルジ装置や粗面小胞体の発達は良好であるが、貪食空胞を欠如する。培養5時間では、培養原生細胞の形態が多様化し、偽足を伸ばし、凝集細胞塊の外側に増加し、12時間では扁平化し、扁平細胞への分化が開始され、24時間では扁平細胞は連続した層を形成し、海綿動物の扁平細胞に類似する。この時期の原生細胞には大型の貪食空胞が出現し、細胞突起や偽足も増加する。この時期以降になると、原生細胞は襟細胞に分化する。初期の襟細胞には襟状突起や鞭毛の形成は見られないが、層状に連続し、小型の襟細胞室を形成する⁶²⁵⁾。24時間では原生細胞は海綿質細胞(collencytes)に分化し、紡錘形を示し、骨片細胞(sclerocytes)の分化も確認され、未熟な骨片が検出される。このように、原生細胞は海綿を構成する種々の細胞に分化する能力を保有し、最も下等な多細胞動物でのマクロファージであると同時に多能性幹細胞(pluripotent stem cells)と見做される⁶¹⁶⁾。

海綿動物は有性あるいは無性生殖を営む。多くの海綿動物は雌雄同体で、常に自己受精を行っているのではなく、時期によって遊走細胞や襟細胞から出来た配偶子(卵子、精子)の受精によって有性生殖が行われる⁵⁶⁸⁾。ある種の実海綿では、受精は親海綿の間充組織内で行われる。受精卵の胚形成と個体発生は種類によって異なり、石灰海綿や一部の普通海綿動物では、初期胚が裏返しになり、内側が外側に出て両域胞胚(amphiblastula)と囊胚を形成するが、多くの海綿動物ではこのような現象は起らず、中実囊胞(中実幼生parenchymula)になる⁵⁶⁸⁾。いずれの場合も初期胚発生と成長は親海綿の間充ゲル内で進行する。無性生殖によって発芽し、あるいは細胞集団として放出され、発達して新しい海綿動物になる。無性生殖体である芽球(gemmules)は淡水海綿動物や一部の海産種の正常な生活環の一部として秋に形成され、冬に親海綿動物から放出され、越冬し、翌春に孵化し、芽球口(micropyle)は

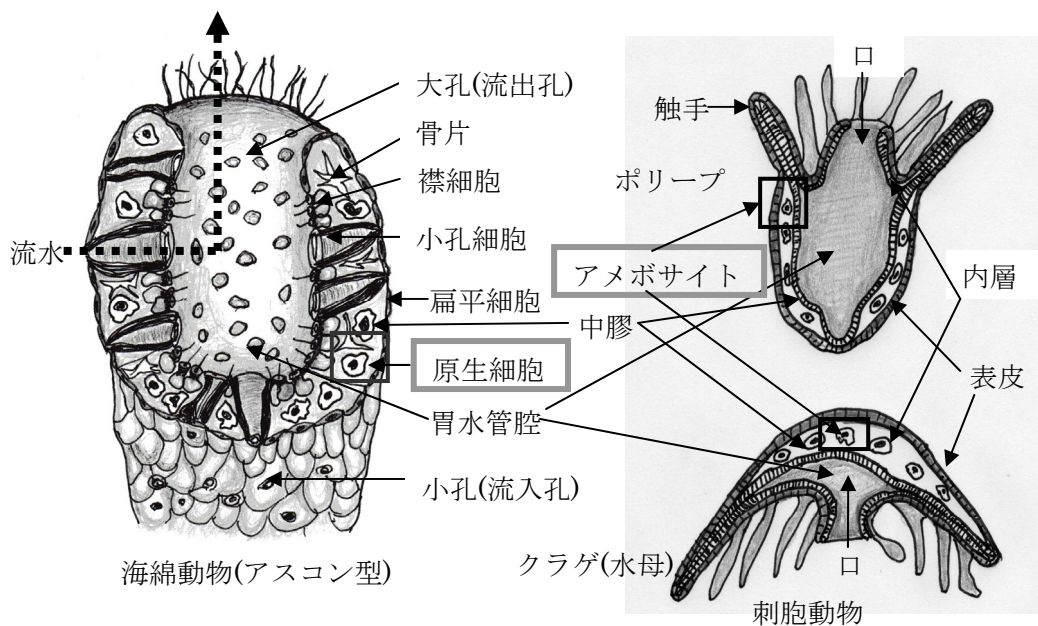
ら遊走細胞が遊出し、海綿動物の生体に成長する。H[hr (1977)は淡水海綿動物 *Ephydatia fluvitalis* の芽球内での遊走細胞の分化過程を培養実験によって超微形態学的に検討した⁶²⁸⁾。その知見によると、培養前の休止期にある芽球は抵抗性のある被膜によって取り囲まれ、内腔には単一の休止細胞(statocytes、別名 thesocytes)と呼ばれる二核性の円形の遊走細胞が塊状の集団を形成して詰まっている⁶²⁸⁾。培養 4~20 時間では、休止細胞の原生細胞への分化が開始され、原生細胞は一ないし二核性である。24~36 時間では芽球口近くの松笠状の部位に紡錘形の組織芽球 (histioblasts)が出現し、38~46 時間には増加し、他の部位にも広がって行く。この頃から扁平細胞が遊走細胞の集団を取り囲み、多核性の原生細胞が見られるようになる。38 時間頃から芽球口が開き、扁平細胞が遊出し、次いで原生細胞も芽球外に出る⁶²⁸⁾。このように、原生細胞は無性生殖においても重要な役割を果たしている。これらの芽球の発生過程で、Simpson (1984)は休止細胞が分裂し、原始細胞あるいは組織芽細胞に分化することを明らかにした⁶²⁹⁾。Funayama ら(2005)は *Ef annexin*、*Ef scilicatein* と *Ef lectin* を分子生物学的手法で単離し、それらをマーカーとして芽球の発生過程を検討した。*Ef annexin* mRNA とその蛋白をマーカーとして単一原生細胞から 1 個の襟細胞室 (choanocyte chamber)を形成し、原生細胞から骨片細胞に分化すると、*Ef scilicatein* mRNA とその蛋白は発現し⁶³⁰⁾、*Ef lectin* mRNA とその蛋白は発生の後期の分化した細胞に発現することが証明された⁶³¹⁾。このように、原生細胞から種々の細胞に分化する多能性幹細胞であることが分子レベルでも解明されている(図 24 参照)。

芽球周囲の間葉組織内には、鞭毛によって覆われた小室(鞭毛室 flagellated chambers)が発生する⁶³²⁾。最初は原生細胞から発生した円形細胞(襟芽細胞 choanoblasts)が集合し、鞭毛を形成、次いで襟が形成され、襟細胞(choanocytes)に分化し、襟細胞室を形成する。鞭毛室は異常に形成された水管系の内側扁平細胞の上皮に遊走し、接合部位で円錐状細胞に変化し、内側扁平細胞は順番に各々の鞭毛室に一個の小孔細胞に変化する。小孔細胞は近接の円錐細胞を通じて襟細胞室に連なり、この時点から襟細胞室は機能を営むようになる⁶³⁰⁾。

系統発生上、海綿動物の進化は袋小路にあると言われ、海綿動物から進化して別の動物群が生じたと言う証拠はない⁵⁶⁷⁾。Metchnikoff (1882)が主張しているように、海綿動物もまた他の後生動物と同様に鞭毛を有する原生動物が群体状に集合したものから進化したものであって、この考えを支持する根拠として Fingerman (1981)は 1) 鞭毛をもった精子は後生動物のすべてに共通しており、これは鞭毛虫の変形と見做されること、2) 鞭毛の生えた体細胞は海綿と腔腸動物(刺胞動物)に見られること、3) ボルボックスのコロニーを形成する鞭毛虫は多細胞動物に近い体制を示すこと、4) ボルボックスコロニーの中空球形は後生動物の中空の胚胎に類似することなどを挙げている⁵⁶⁷⁾。さらに、海綿動物を単離状細胞にしても、それらが同種ならば、自己を認識し、集合、凝集し、細胞相互に接合し、組織再構築され、元の個体に復元する。この事実もまた単細胞の原生動物から海綿動物、すなわち多細胞性後生動物への進化を物語るものである。鞭毛虫やアメーバなどの原生動物がマクロフ

アージの原型と見做されるならば、海綿動物の原生細胞は多細胞性後生動物で系統発生的にマクロファージとしての基本的機能を示す最初の細胞であり、同時に多能性幹細胞としての性格を保有している。多細胞性後生動物でも海綿動物の原生細胞は一個の細胞としてすべての細胞に分化する能力を保有し、原生動物と共通した特性を有し、マクロファージの面からも原生動物と海綿動物の原生細胞とは共通している。

図 25 海綿動物と刺胞動物の組織構造と中膠内における原生細胞
ないしアメボサイトの模式図



(b) 腔腸動物

腔腸動物 (Coelenterata) は海綿と同様に組織レベルの構成から二胚葉動物 (diploblastic animals) に属し、ヒドラ、クラゲ、イソギンチャク、サンゴなど刺胞動物 (Cnidaria) とクシクラゲ、ウリクラゲなどの有櫛動物 (Ctenophora) とに区別される^{568, 633}。両種の動物はともに胃水管腔 (gastrovascular cavity) と呼ばれる内腔を有し、そのため腔腸動物と総称される^{567, 568, 633}。

① 刺胞動物：アメボサイトの発生

刺胞動物は刺胞細胞 (cnidocytes) と呼ばれる細胞を有し、毒を持つ糸を入れた刺胞 (nematocyst) を有する。刺胞は生体防御上重要で、外敵を攻撃し、あるいは餌を捕獲するのに役立つ。刺胞動物には、ヒドロ虫類 (ヒドラ)、鉢虫類 (クラゲ)、花虫類 (イソギンチャク、サン

ゴ、ウミエラ)があり、これらの種類は口、触手、胃水管腔が共通した構造を有し、ポリープ (polyp)と水母(クラゲ medusa)とは構造を異にする。動物個体の外層は外胚葉由来の表皮(epidermis)で、上皮筋細胞 (epitheliomuscular cells)で覆われ、ヒドロ虫類では、上皮筋細胞間に刺胞細胞が存在し、他のクラスの刺胞動物では、表皮と内胚葉に刺胞細胞が見られる。内層は内胚葉由来の胃皮 (gastrodermis)と呼ばれ、胃水管腔の内面は消化細胞(別名、栄養筋細胞、nutritive muscular cells)によって覆われる。外層と内層の間には、ゼリー状の物質が存在し、間充ゲル(中膠 mesoglea)と呼ばれる。

ヒドロ虫類の一種ヒドラ(*Hydra*)はポリープで、円筒状あるいは樹状の体形を示し、胃水管腔の上端は丘状の口円錐 (hypostome)があり、そこに口が開き、その周辺から触手 (tentacles)を伸ばしている。ヒドラは群体を形成する。Bode (1974)はヒドラでも海綿動物と同様に実験的に単離状細胞にした後、それを培養すると、単離状細胞は刺胞を形成し、再凝集し、組織の再構築が進行し、正常のヒドラ成体になる⁶³⁴⁾。培養 20 時間から 30 時間経過すると、凝集した細胞塊は球状から窪みが出来て、2 層を形成する。外層は外胚葉性上皮細胞から成り、内層は色素性の胃上皮層から形成される。24 時間から 36 時間頃には間充ゲルがする。2 日半から 3 日頃に口円錐が現れ、その周りに触手が形成される。2 日頃までは腺細胞、神経細胞、刺胞細胞などは減少、消失するが、小型の間細胞が分裂、増殖し、神経細胞への分化が起る⁶³⁵⁾。

小早川、小泉(1997)のヒドラとウミヒドラを中心とした研究によると、ヒドラにおいて ① 上皮筋細胞に分化する外胚葉上皮細胞系列、② 消化細胞(栄養筋細胞)に分化する内胚葉上皮細胞系列、③ 神経細胞、刺胞細胞や腺細胞に分化する間細胞系列の 3 つの細胞系列から成り立っている⁶³⁶⁾。間細胞は多能性幹細胞の役割を演じ、未分化な幹細胞と神経細胞、刺胞細胞、腺細胞へ分化する前駆細胞とから成り、このうち神経駆細胞と刺胞細胞が移動能を有する。しかし、間細胞は貪食能を欠き、生体防御機能を保有せず、マクロファージとしての機能は示さない。消化細胞がマクロファージの代役を演じていると言われ、自己・非自己の認識能を有している。海産ヒドロ虫類のウミヒドラでも間細胞・刺胞細胞系の細胞は遊走細胞であるが、貪食能を欠き、いわゆるマクロファージには該当しない。このように、ヒドラやウミヒドラでは、マクロファージに相当する細胞の発達はない(表 11 参照)。

Bigger & Hildemann (1982)は Tokin & Yericheva (1959, 1961)のヒドラ(*Hydra oligactis*)に墨汁、カルミン、死菌の投与実験^{637, 638)}を紹介した⁶³³⁾。Tokin らの実験では、ヒドラの貪食はまれであるが、再生中のヒドラでは貪食能の亢進が起る⁶³³⁾。同様の結果は *Coryne loveniy* や *Clava multicornis* などの海産性ヒドロムシ類でも実証され、外傷や組織傷害部位のみならず個体全体の組織で貪食能が亢進し、活性化される⁶³³⁾。ヒドラの内胚葉性上皮、すなわち、消化細胞は食物摂取の一環として多芸な貪食作用を発揮する。McNeil (1981)は単離状共生藻類やラテックス粒子の消化細胞での貪食過程を超微形態学的ならびに走査電顕的に検討し、その結果、1) 微絨毛による取り込み、2) 漏斗状の細胞突起の伸展による取り込み、3) 多数の原形質突起の重複による取り込みの 3 型が区別され、これらは

高等な脊椎動物でのマクロファージの貪食過程に相当することが明らかにされた⁶³⁹⁾。

「Metchnikoffの食細胞学説」の項(p. 4)で述べたように、Metchnikoff(1892)はヒドラではマクロファージに相当するアメーバ様細胞を欠如する事実を指摘し、ヒドラの再生実験でマクロファージの出現や集族は起らず、個体は完全に再生することを明らかにした²⁾。彼はヒドラの完全再生はヒドラ自体そのものがマクロファージの接合から成っているためと考えた。彼は内胚葉細胞の細胞表面からアメーバ様突起を伸ばし、異物を取り込んでいることを指摘し、内胚葉細胞自体がマクロファージであると理解した²⁾。すなわち、彼はヒドラ個体の再生に際してマクロファージの出現を必要とせず、内胚葉細胞のみでマクロファージの機能をも果たすと言う合理的な生体機構が存在すると想定した²⁾。

ヒドラの移植実験は多くの研究者によって行われ、同種の個体間ではMetchnikoffがすでに実証したように、組織不適合が起らず、移植境界は数日以内に綺麗に治癒し、同化され、細胞レベルでは何等自己・非自己を識別した痕跡は見られない。しかし、異種間の移植では、両種間の近縁関係が離れば離れるほど強い拒絶反応が移植部位に惹起され、一旦移植によって結合した組織が脱落し、一方の組織によって完全に置換される。この事実はBoschら(1984, 1986)による詳細な研究で実証され、他種のヒドラとの移植境界に起る組織不適合反応は上皮細胞の貪食作用によって遂行されるが、その際、刺胞細胞、神経細胞、間細胞などは関与しない^{640, 641)}。グリーンヒドラは緑藻と共生し、緑藻はこのヒドラの内胚葉上皮由来の消化細胞の貪食空胞内で成育し、緑藻は厚い炭水化物の膜で囲まれ、これが貪食空胞内での消化を阻んでいる^{640, 641)}。細菌や藻類などの異物を体内に入れると、消化細胞に取り込まれ、消化処理され、これは通常の摂食時に見られる消化現象であるが、グリーンヒドラでは消化細胞に取り込まれた藻類は貪食空胞内での消化分解が阻止され、生存し、共生する。このように、内胚葉上皮細胞(消化細胞)が再生や共生現象では主役を演じ、遊走細胞である間細胞は関与しない⁶³⁶⁾。

早川、小泉(1997)のウミヒドラ(*Hydractinia*)に関する研究によると、ウミヒドラは群体を形成し、マットと呼ばれる外胚葉性の円盤状の部分の底に付着して増加する。同系統のウミヒドラの群体がマットの縁で相互に接触すると、両群のマットは融合し、共通の胃水管系を形成する。しかし、系統を異にするウミヒドラの群体が接触すると、癒合は起らず、走根を有する系統同志では走根が伸び、ある特定部位に刺胞細胞が遊走し、集中し、刺胞で相手を攻撃し、排他反応を起す⁶³⁶⁾。この排除反応はどちらかの群体が消失するまで続く。刺胞細胞を含む各種細胞はそれらの幹細胞である間細胞から分化するが、間細胞が欠如すると、走根を伸ばす型の系統でも走根の伸展や過剰反応、刺胞細胞の集中化は起らない。このことから、ウミヒドラの自己・非自己を認識する組織は上皮細胞であるが、その後の排除反応は刺胞細胞・間細胞に委ねられ、その影響が上皮細胞に及び、過剰反応を起す⁶⁴⁰⁾。しかし、刺胞細胞や間細胞はウミヒドラでもヒドラと同様に遊走能を有するが、マクロファージに特有の貪食作用は見られず、貪食機能は内胚葉性上皮細胞によって営まれている。

以上述べたように、ヒドラではマクロファージは存在せず、貪食機能は上皮細胞によって

演じられる。しかし、何故ヒドラではマクロファージが存在しないのか?の問題に関しては、マクロファージの退化説⁵⁷⁷⁾、未発達説⁶³⁶⁾、内胚葉性上皮の固定性食細胞説²⁾など諸説が提示され、今日なお未解決である。Metchnikoffの食細胞学説の項(p.4)で述べた如く、中胚葉性アメーバ様細胞、すなわち、マクロファージが内胚葉性上皮細胞から発生、分化するならば、ヒドラでは内胚葉性上皮細胞からのマクロファージの分化がまだ起っていない段階と理解され、上皮細胞がマクロファージの機能を保有していることになる。Bigger & Hildebrandt (1982)はヒドラより進化したクラゲ、イソギンチャク、サンゴになると、基本的には栄養摂取機能が内胚葉性上皮細胞に委ねられる一方、中胚葉性食細胞(マクロファージ)は主要な栄養摂取能を失い、むしろ大型の異物に反応し、貪食作用によって生体防御を営むようになり、機能的分化をもたらすことを指摘している⁶³³⁾。

鉢虫綱のクラゲ、花虫綱のイソギンチャク、サンゴ、ウリエラ類でもヒドロ虫綱のヒドラと同様に外胚葉と内胚葉との間に間充ゲルが存在する。しかし、これらの二胚葉動物の間充ゲル内には、ヒドラとは異なり、アメボサイト(amebocytes)と呼ばれる遊走細胞が存在し、この細胞は間充ゲル細胞(中膠細胞 mesogleal or mesohyl cells)、顆粒細胞(granulocytes)、アメーバ様ないし遊走性間葉細胞(ameboid or wandering mesenchyme cells)とも呼称される^{568, 636)}。この細胞は間充ゲル内を自由に移動し、貪食能を発揮し、分裂能を保有し、間充ゲル内のみならず外胚葉や内胚葉の上皮細胞間にも存在する。以上の諸性状から、アメボサイトはマクロファージの特徴を示し、形態的にも機能的にもマクロファージに符合する。

クラゲのアメボサイトはイソギンチャクのアメボサイトよりも比較的小型であるが、円形から細長いものなど形態はいろいろで、細胞表面の平滑なものから糸状突起を示すものまで雑多である。原形質内には、顆粒が存在し、好中性のもの他に好酸性のものもあり、イソギンチャクに多い。Chapman (1974)は顆粒の有無によって顆粒型と無顆粒型とに区別し、顆粒型アメボイトは間充ゲル線維を産生、分泌する一方、無顆粒型アメボサイトの線維への結合を観察した⁶⁴³⁾。この型のアメボサイトは体性幹細胞と見做され、骨片母細胞や刺胞細胞、性細胞など種々の型の細胞へと分化する⁶⁴³⁾。Van-Praet & Doumenc (1974)はイソギンチャク *Actinia equina* の触手の再生実験で、触手切断後3週後に間充ゲル内で通常見られるアメボサイトとは超微形態を異にし、むしろマクロファージと見做される細胞が出現する⁶⁴⁴⁾。この種のマクロファージは内胚葉や間充ゲル内にも存在し、外胚葉内に存在するものは刺胞細胞や上皮筋細胞を貪食する。Patterson & Landolt (1970)のイソギンチャク *Anthopleura elegantissima* の熱傷実験成績によると、外胚葉と間充ゲルに損傷を与えて24時間後には、アメボサイトが軽度ながら増加するが、48時間ではアメボサイトは増加し、間充ゲルから創傷面へと遊走し、創傷面を外胚葉細胞が覆う⁶⁴⁶⁾。

Metchnikoff (1892) はクラゲ類 *Zhostomum curvieri* や *Aurelia aurita* の“かさ”にピンや木片を挿入し、24時間以内にアメボサイトがそれらの周囲に多数集合し、異物を取り囲む過程を観察した²⁾。カルミン色素に浸した異物を用いると、集合したアメボサイトは異物からカルミン色素を貪食する²⁾。これに対して、Prazdnikov & Mikhailova (1962)は *Aurelia*

aurita の間充ゲルにカルミンに浸した綿糸を挿入すると、3 時間以内では外傷を受けた外胚葉は壊死に陥ち、崩れ、アメボサイトが浸潤し始めることを観察した⁶⁴⁷⁾。綿糸の周囲の間充ゲル線維は膨化し、浸潤、集合したアメボサイトも膨化、腫大、空胞化し、死滅する。6～12 時間でもアメボサイトの間充ゲルへの浸潤、アメボサイトと脱分化した外胚葉性細胞とは綿糸の周囲に貪食帯 (phagocytic band) を形成し、24 時間ではこれらの細胞の多くは変性、壊死に陥ち、綿糸の間では細胞は死滅する。4 日でもアメボサイトや外胚葉性細胞の間充ゲルや受傷部位への侵入が続き、分裂像が観察される⁶⁴⁷⁾。彼らはクラゲ類 *Aurelia aurita* のアメボサイトは増殖能を保有するが、貪食能は弱いことを指摘している⁶⁴⁷⁾。サンゴ類でも間充ゲル内にアメボサイトが存在する。Hildemann ら(1974, 1975)はサンゴ類 *Montipora verrucosa* の移植実験で、異種のサンゴは選択性異種反応を示し、移植片の一方あるいは両方が壊死に陥ちることを実証し、拒絶反応を起すことを報告した^{648, 649)}。その後、彼らが 1977～1980 年に行ったサンゴでの同種異系移植の研究によると、他の無脊椎動物と同様に、ある遅延期間後に細胞毒性が呈示され、拒絶反応の平均反応時間は 25°C で約 18～22 日であって、組織不適合の顕著なものからないものまで種々の段階が見られ、これらは移植動物の組み合わせや遺伝的構成に依存すると見做された。サンゴの一次移植、二次移植の実験結果から Hildemann ら(1980)は短期間ながらサンゴには免疫記憶があると主張したが⁶⁵⁰⁾、二次移植後時間が経つと、記憶がなくなることからこれを果たして記憶と言えるかどうか疑問視する見解も提示されている⁵⁷⁵⁾。

② 有櫛動物

一般的に、有櫛動物 (Ctenophora) は水母型の刺胞類から進化した動物と考えられ、体は 2 軸相称で、普通透明、櫛板 (comb row) と呼ばれる 8 列の繊毛の帯がみられる。この動物は俗にクシクラゲと呼ばれる。刺胞動物と同様に胃水管腔が見られるが、その構造はより精巧である。体は球状、水母状で、間充ゲル内には遊走細胞が存在する⁵⁶⁵⁾。この中には真の筋細胞の発生が見られ、このことから一部の動物学者は間充ゲルを有櫛動物の中間層として真の意味の組織構造と見做し、三胚葉性無体腔動物に分類している^{568, 651)}。このように、遊走細胞に関しては筋細胞への分化が解明されつつあるが⁶⁵¹⁾、アメーバ状細胞に関しては現在ではよく判っていない(表 11 参照)。

系統発生上、刺胞動物ならびに有櫛動物は海綿動物に成ったものと別の鞭毛虫が初め中空性の群体、次いで球形充実性の群体を形成し、これは今日知られているプラヌラ (planura) 幼生に類似していることから、中実性、卵円形の放射相称の多細胞性動物に変換し、進化したと想定され、この仮説的な多細胞性動物はプラヌラ様祖先 (planuroid ancestry) と呼ばれている⁵⁶⁷⁾。刺胞動物は放射相称で、すべてにプラヌラ幼生の出現することからも恐らくプラヌラ様祖先からすべての動物の系統樹から分枝した生物の子孫と推定される⁵⁶⁷⁾。アメーバ、鞭毛虫、繊毛虫などの原生動物はマクロファージの原型と見なされる。その群体形成がプラヌラ型祖先を經由して刺胞動物に進化したとするならば、クラゲ、イソギンチャクなど

の刺胞動物の中間ゲルに存在するアメボサイトは貪食能、遊走能、分裂能などを保有し、これらは脊椎動物、ことに哺乳動物でのマクロファージの機能や形態に相当する。原生動物が多細胞化し、後生動物に進化すると、原生動物から進化したクラゲ、イソギンチャク、サンゴなどの動物の中間ゲル内に浮遊するアメボサイトは中膠マクロファージ (mesogeal or mesophyl macrophages)として生体防御上重要な貪食機能を発揮することのみならず個体の生存上不可欠の栄養摂取能を併せ持つエンドサイトーシスの機能を保有する。この細胞は多細胞化した個体の機能保持に不可欠で、それぞれの局所で特異な機能を発揮する各種の体細胞に分化する多潜能を保有し、多細胞動物におけるマクロファージの原型と見做される海綿動物の原生細胞 (archeocytes)と同様に貪食能と同時に幹細胞としての多分化能をも保持している。しかしながら、ヒドラにはマクロファージに相当するアメーバ様遊走細胞を欠き、これは上皮細胞がマクロファージの貪食機能を代行していると理解される。ヒドラの遊走細胞には、体性幹細胞と見做される間質細胞があり、種々の細胞に分化する多潜能を保有する。しかし、この遊走細胞は貪食能を欠き、貪食機能を営む上皮細胞とは分業している。

(2) 三胚葉性動物

三胚葉性動物においては、外胚葉、内胚葉の間に中胚葉が発生し、それから結合織、脈管系、筋、骨などの間葉組織が形成される。原腸の入口(原口)が口になる前口動物(Postostomia)と原口が肛門になり、新たに口が形成される後口動物 (Deuterostomia)とに分類される。

三胚葉性前口無脊椎動物には、扁形動物 (Platyhelminthes)、紐形動物 (Nemertini)、環形動物(Annelida)、軟体動物 (Mollusca)、節足動物 (Arthropoda)が属し、三胚葉性後口無脊椎動物には、棘皮動物 (Echinodermata)と原索動物 (Protochordata)とがある。脊椎動物はすべて後口動物である。

(a) 扁形動物

扁形動物 (Platyhelminthes)には、渦虫類(プラナリアなど)、吸虫類(ジストマなど)、条虫類(サナダムシ)などが属し、プラナリアを除くと、殆どが寄生虫である。これらはいずれも前口動物で、体腔を持たない無体腔動物 (acoelomates)に属する。プラナリアに関しては、Metchnikoff (1892)²⁾の食細胞学説提唱時以前からすでに研究が行われており、今日では可成り解明が進んでいるプラナリアにおいてマクロファージの発生を中心に述べる^{653, 654)}。

① プラナリア：間充織細胞、すなわち未分化間葉細胞のマクロファージへの分化

プラナリア(planaria)は扁形動物門、渦虫綱の動物群の総称で、本邦では手代木、石田(1987)の著書「プラナリアの生物学 -基礎と応用と実践-」に良く纏められている⁶⁵³⁾。プラナリアは淡水や海水ばかりではなく、陸上でも湿潤な場所に広く棲息し、渦虫綱は現在 11目に分類されている。通常プラナリアと呼ばれる動物は再生力の強いことでもよく知られ、淡水生の三岐腸類を指す⁶⁵³⁾。この動物は系統発生上脳でを獲得した最初の三胚葉性動物で、

表 11 マクロファージの系統発生

	動物門	動物名	マクロファージ(食細胞)
単細胞動物	原生動物	アメーバ、ゾウリムシ	単細胞自体が食細胞
無脊椎動物			
二胚葉性動物	海綿動物	カイメン	原生細胞(archeocytes)
	腔腸動物		
	刺胞動物	クラゲ、サンゴ、 イソギンチャク	アメボサイト(amebocytes) アメボサイト
		ヒドラ、カイウミヒドラ	内胚葉性上皮細胞
	有櫛動物	クシクラゲ	遊走細胞(?)
三胚葉性動物			
前口動物	扁形動物	渦虫類(プラナリア)	マクロファージ様細胞(細網細胞、 遊離状間充織細胞、新生細胞)
	紐形動物	紐虫	マクロファージ様細胞
	星口動物	ホシムシ	体腔細胞(顆粒細胞、大型硝子様細胞)
	環形動物	ゴカイ、ミミズ、カイコ	体腔細胞(無顆粒細胞、硝子様細胞、 顆粒細胞)
	軟体動物	斧足類(カキ、ハマグリ) 腹足類(カタツムリ、ナメクジ) 頭足類(タコ、イカ)	アメボサイト アメボサイト アメボサイト
	節足動物	昆虫類(カイコ、ガ、ハエ ハチ、チョウ、ゴキブリ) 甲殻類(エビ、カニ)	顆粒細胞、プラズマ細胞 小顆粒細胞、無顆粒細胞
後口動物	棘皮動物	ウニ、ヒトデ、ナマコ	アメボサイト
	原索動物	ホヤ	アメボサイト
脊椎動物			
	円口類	メクラウナギ、 ヤツメウナギ	マクロファージ、(単球) マクロファージ、単球
	軟骨魚類	サメ、エイ	マクロファージ、単球
	硬骨魚類	タイ、コイ、金魚	マクロファージ、単球
	両生類	蛙、サンショウウオ、イモリ	マクロファージ、単球
	爬虫類	トカゲ、スッポン、カメ	マクロファージ、単球
	鳥類	トリ、ハト	マクロファージ、単球
	哺乳類	ヒト、ウサギ、ラット モルモット、マウス	マクロファージ、単球

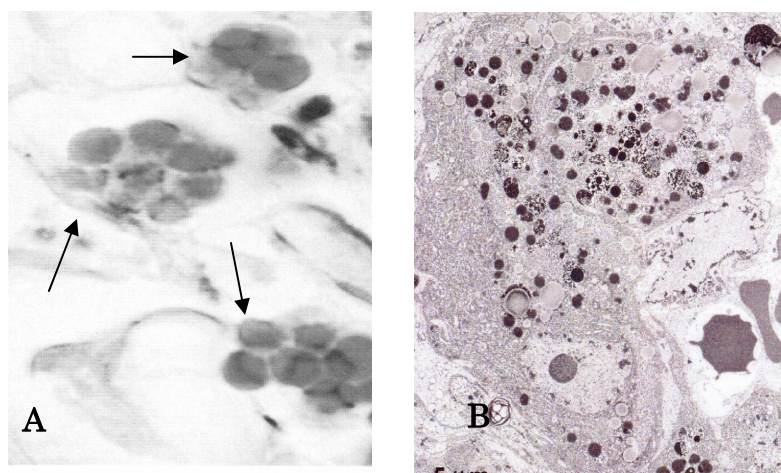
外胚葉と内胚葉との間には間充織 (parenchyma)が存在する。外胚葉は後生動物の中で最も単純な表皮を有し、個体全表面は繊毛と微絨毛をもった一層の表皮細胞で覆われている。内胚葉から形成される消化管は口、咽頭、腸から成り、肛門や特異的に発達した消化腺は見られない。口は腹部下面に開口し、ここから筋組織の発達した咽頭を自由に出し入れし、餌を採る。渦虫類の咽頭は形態や構造から単純咽頭、襞状咽頭(褶咽頭)、球形咽頭の3型に区別されるが、プラナリアは襞状咽頭を有する。筋層は8~11層から成り、その表面を繊毛や微絨毛の密生した扁平状の上皮が覆っている。咽頭内に取り込まれた食物は周囲の腺組織から分泌された粘液や消化酵素で消化、分解された後、腸管内に送り込まれる。プラナリアでは、咽頭基部から前方に1本、後方に2本の主腸管が伸びて三岐腸を形成している(三岐腸類 tricladida)。咽頭が扁平な上皮で覆われているのに対して、プラナリアの腸壁は脊椎動物の吸収腸管上皮とも異なり、一層の円柱状食細胞(phagocytic cells)と顆粒状棍棒細胞(granular club or rhabdite cells)の2種類の細胞から成り、食細胞は貪食作用によって腸管内の食物を取り込み、消化、分解し、腸管壁周囲の間充織細胞に受け渡しをしている^{653, 654}。腸管壁の食細胞は超微形態学的にライソゾームの発達によって特徴づけられ、摂食後4~8時間でも食物空胞内に酸ホスファターゼ活性が見られ、栄養性エンドサイトーシスを営み、この細胞はマクロファージの特性を具備している。従って、プラナリアの腸管壁はマクロファージで覆われており、この事実は Metchnikoff (1892)によって最初指摘された棘皮動物のウニやヒトデの個体発生過程における内胚葉性上皮細胞からマクロファージの発生説²⁾を裏付けている。

渦虫類の消化管系にはいろいろの形がある。その中で、腸管形成が見られず、口と咽頭のみから成るものがあり、無腸類(Acolea)と呼ばれる。この種の動物に取り込まれた食物は、小型のものでは、咽頭から周囲あるいはそれに接続する間充織に移行し、間充織細胞に取り込まれ、細胞内で消化、分解される。食物が大きい場合、咽頭周囲の腺細胞や間充織細胞から消化酵素が分泌され、細胞外で消化され、小さな状態にされ、間充織細胞に貪食され、細胞内で消化、分解される(図26参照)。

間充織はプラナリアの外胚葉性の表皮と腸管の間を埋めている組織で、柔組織とも呼ばれる⁶⁵³。この組織は内胚葉性中胚葉細胞から構成されると考えられ、固定性間充織細胞 (fixed parenchymal cells)、遊離状間充織細胞 (free parenchymal cells)、新生細胞 (neoblasts)の3種の細胞が知られている⁶⁵³。間充織はそれを構成する細胞の起源と性格上高等動物における間葉組織 (mesenchyme)に相当する。2005年初版の Oxford Dictionary of Zoology の日本語訳版「オックスフォード動物学辞典」でも mesenchyme cells は間充織細胞と翻訳され、中実(実質 parenchyma)は扁形動物での体の内部を充たす組織を意味する⁵⁷⁰が、用語の統一上、間葉細胞と言うべきであろう。Miller & Harley の Zoology の2005年改訂最新版でも mesenchyme cells の用語が使用され⁵⁶⁸、従って、parenchyma は外胚葉と内胚葉との間を埋める中胚葉を指している。しかしながら、プラナリアには血管の発達はなく、循環系はない。固定性間充織細胞、遊離状間充織細胞、新生細胞の3種の細胞の他に、Morita

& Best (1974, 1984)^{655, 656}、Morita (1991)⁶⁵⁷によって網状細胞 (reticular cells)の存在が報告され、この細胞が原形質内に多量のグリコーゲンを保有する事実から他の研究者によって固定性間充織細胞と呼ばれた細胞との細胞学的同一性が指摘された。この細胞の特徴として、Moritaら(1974, 1984)^{655, 656}は ① アメーバ類似の移動能を有し、再生時創傷表面に出現する組織を覆うと、② 受傷付近の損傷を受けた細胞を捕食、処理すること、③ 細胞相互にギャップ結合(gap junction)を形成し、連なること、④ ライソゾームや食食空胞を多量に保有すること、⑤ グリコーゲン顆粒を豊富に含み、脂質滴も存在することなどを挙げている。さらに、Morita (1991)⁶⁵⁵は ⑥ 間充織に熱処理したヒト型結核菌を注入すると、12

図 26 プラナリアの間充織細胞からのマクロファージへの分化



A : プラナリアの表皮下へのヒト赤血球の投与後 6 時間では、間充織細胞は円形遊離化し、活発な赤血球食食を示し、マクロファージへと分化する (矢印は赤血球食食像を示す)。

B : 遊離化した間充織細胞はマクロファージの超微形態像に一致し、原形質内には無数の高電密度顆粒を保有し、酸ホスファターゼ陽性を示す(酵素電顕)。

(古田恵美子先生提供)

時間後には菌の凝集塊は 1~2 層のマクロファージ様の細胞によって囲繞され、被包化(包圍化 encapsulation)し、細胞相互に結合し、細菌は食食されること、⑦ 結核菌は注入後、注入部位付近で包圍化された菌塊は腸壁へと移動することが指摘され、これらの変化は菌塊が食食、包圍化され、腸壁から体外に排出される過程と考えられる。Moritaら(1974, 1984)^{655, 656}はこの細胞が緩やかに接触していることから網状細胞 (reticular cells)と命名した。しかし、上記の特徴から、この細網細胞はむしろマクロファージの特性を有し、今日脊椎動物の哺乳類で線維芽細胞の一種と見做されている細網細胞とは性状を異にする。Bowenら(1980, 1982)^{658, 659}はプラナリアの断頭後の創傷治癒過程で、12 時間以内に変性、壊死に陥った受傷組織は間充織細胞や腸壁細胞によって食食、処理され、創傷面はやがて周囲から

伸びた表皮細胞によって覆われ、新たに分化した顆粒状棍棒細胞が表皮細胞に向かって遊走することを報告した。受傷後の選択的自己融解に引き続き間充織細胞や腸壁細胞における脂質滴やグリコーゲンの貯留が起り、48 時間以降創傷直下に未分化な分裂能の活発な新生細胞の集塊を形成し、これは再生芽 (blastema) と呼称された。受傷早期には、生化学的に酸ホスファターゼ活性が亢進し、細胞化学的に創傷部位ないし再生芽における間充織細胞にライソゾーム活性が増加し、再生芽細胞による細胞碎片の貪食が亢進し、消化、処理される。

手代木、石田(1987)は遊離状間充織細胞と新生細胞の同一性を指摘し、プラナリアの解離細胞の培養実験で、遊離状間充織細胞の解離細胞における遊離細胞は新生細胞で、腸壁細胞に親和性を示し、新生細胞は食細胞(マクロファージ)と顆粒状棍棒細胞から発生し、さらにアメーバ状の貪食細胞へと分化し、マクロファージ様細胞と呼んだ⁶⁵³⁾。最近、古田ら(2003)は陸棲プラナリアの間充組織内に異なる動物の卵細胞を見出し、間充織細胞で取り囲まれている像を報告した³⁴⁸⁾。間充織にヒト赤血球を注入すると、間充織細胞は赤血球を活発に貪食し、酵素細胞化学的に非特異的エステラーゼ陽性像を示した³⁴⁸⁾。これらの事実から、プラナリアの間充組織には、異物を貪食する細胞の存在することが明らかで、Morita (1991)は網状細胞 (reticular cells) と呼んだ細胞は中胚葉由来の間充組織に発生し、固定型間充織細胞は相互にネット状に連なり、細網構造を取るが、遊離状の間充織細胞は新生細胞とも呼ばれ、これらはもっとも古い三胚葉性動物に初めて出現したマクロファージであると理解される(図 26 参照)。

遊離状間充織細胞の存在は Metchnikoff (1892)²⁾の報告以前すでに Wagner (1880)⁶⁶⁰⁾、Lehnert (1881)⁶⁶¹⁾によって気付かれ、その後 Stammzellen (幹細胞: Keller 1884)⁶⁶⁰⁾、Ersatzzellen (補充細胞: Flexner 1897)⁶⁶³⁾、Formative cells (形成細胞: Curtis 1902)⁶⁶⁴⁾、Regenerationszellen (再生細胞: Bartsch 1932)⁶⁶⁵⁾、Cellules libres du parenchyma (遊離状間充織細胞: Prenant 1922)⁶⁶⁶⁾など種々の名称で呼ばれた。Buchanan (1933)⁶⁶⁷⁾、Wolff & Dubois (1948)⁶⁶⁸⁾によって間充織細胞が新生細胞 (neoblasts) と呼ばれるに及んで、この名称が広く使用されている⁶⁵³⁾。手代木ら(1987)によると、プラナリアの間充織において細胞突起で相互に接し、連なり合った固定間充織細胞が紡錘状の遊離細胞、すなわち遊離状間充織細胞になったもので、再生芽形成に於ける主役を演ずる細胞を新生細胞と規定されている⁶⁵³⁾。この細胞の大きさは種によって多少異なるが、卵円形ないし円形の大きな核を有し、2~3 個の核小体が見られ、核質は粗大顆粒状ないし微細顆粒状で、核内にほぼ均等に分布している^{669~671)}。原形質に乏しく、小胞体、脂質滴、グリコーゲン顆粒はまれで、遊離リボゾームに富み、好塩基性を示し、原始的で未分化な細胞である^{655, 670~672)}。原形質内には、核膜孔を通して核内物質が放出され、類染色質小体 (chromatoid body) と呼ばれ、新生細胞の特徴と見做されている⁶⁷¹⁾。新生細胞は増殖能に富み、³H-サイミジンや BrdU によって標識され、新生細胞はプラナリア個体全体に分布する^{672, 673)}。新生細胞は移動中でも細胞分裂を営み、数を増すが、最盛期でも分裂頻度はせいぜい 3%程度と言われ⁶⁵³⁾、この頻度はヒト、ラット、マウスなどの無刺激定常状態での組織マクロファージ(組織球)の増殖率(ほぼ

5%あるいはそれ以下)に相当する。手代木ら(1987)はプラナリアの解離細胞を 2000 pm で 3 分間遠心し、培養液中で解離細胞からの再構築を試みると、粘着性の弱い細胞集団が得られ、これを切断すると、多くの場合、種々の大きさの球状になることを明らかにした。この球状組織体は脳を欠如し、無脳型個体で、二胚葉動物のヒドラに見られるような単離細胞からの完全再生には成功していないが⁶⁵³⁾、まれに背腹に収縮、前方に移動する組織体を得られ、この組織体では背腹軸と前後軸への分化が確認され、新生細胞からの組織再生が惹起される⁶⁵³⁾。以上の諸事実から新生細胞は種々の細胞に分化する能力のある体性幹細胞と見做される。

新生細胞の起源に関しては、胚発生時の割球の一部が未分化のまま保存され、それから由来すると言う考え(胚的貯蔵細胞由来説: **embryonic stock cell theory**)^{664, 676, 677)}と組織、器官の脱分化に由来する説(脱分化説: **dedifferentiation theory**)^{675~680)}とが提示され⁶⁵²⁾、後者はプラナリアの成熟個体で、再生時に起り、とりわけ腸壁細胞からの脱分化によって新生細胞が発生する⁶⁵³⁾。手代木らの研究によると、アメリカ、テキサス州の洞穴に棲む無眼、乳白色のプラナリア *Sphalloplana zeshi* では再生能が著しく低下し、正常成熟個体では新生細胞は殆ど存在しない⁶⁵³⁾。この個体を切断すると、新生細胞が徐々に増加し、再生が進行する。この過程で、腸壁を構成するマクロファージと顆粒状棍棒細胞は遊離状に成り、新生細胞に移行し、切断部位にはマクロファージの塊である腸壁構成細胞の脱分化によって徐々に形成され、移動した新生細胞が集合する⁶⁵³⁾。陸棲プラナリアでは通常多くの新生細胞が分布し、再生時ほんの少しずつではあるが、腸壁から新生細胞が形成される。新生細胞の分布はメチルグリーン・ピロニン染色による検索で Curtis ら(1924, 1934)^{676, 681)}は頭部形成頻度と新生細胞の分布勾配との密接な関連性を指摘した。しかし、その後の研究では見解の統一を欠き、見解の一致は見られなかった^{653, 680)}。最近 Orii ら(2005)⁶⁸²⁾はプラナリア *Dugesia japonica* の proliferating cell nuclear antigen (PCNA) の cDNA を単離、抽出し、その遺伝子産物(DjPCNA)を認識する抗血清を作製し、X 線照射によってプラナリアの PCNA 陽性細胞が消失し、形態学的に類染色質小体によって特徴付けられる新生細胞も同時に消失することから PCNA 陽性細胞は新生細胞に一致することを確認し、免疫細胞学的に PCNA 陽性細胞の正常成熟プラナリアにおける新生細胞の分布を検索した。その結果、新生細胞は背側ならびに腹側間葉組織に散在性に分布する他に、背側の間葉組織の正中性ならびに両側性に集塊を形成し、分布することが明らかにされた^{674, 675)}。

手代木の総括によれば、プラナリアの種々の部位の切断実験や X 線照射実験での再生過程で、まず創傷面ならびにその付近での間充織細胞の分裂に始まり、移動、脳や腹神経索での再生芽形成への参画、尾再生芽形成の開始、腸壁などでの脱分化によって新生細胞は発生し、新生細胞は表皮細胞、腸壁ならびに腸管腺細胞、筋細胞などの種々の細胞への分化に関与し⁶⁵³⁾、多分化能を保有する細胞として体性幹細胞(**somatic stem cells**)と見做されると主張されている⁶⁸³⁾。プラナリアの体性幹細胞から種々の体細胞への分化はモノクロナール抗体の作製によって免疫細胞学的に分化した細胞の同定が可能になり、従来組織ないし超微形

態学的に実証された事実が免疫組織学的に再確認された⁶⁸⁴⁾。最近では、プラナリアの種々の遺伝子解析が行われ、プラナリアの再生や恒常性の維持に関与する遺伝子の関与が解明されつつある⁶⁸⁵⁾。

以上述べた知見を要約すると、プラナリアは脳を獲得した最初の三胚葉動物で、扁形動物に属し、最も研究が進んでいる未熟下等動物である。プラナリアの間充織は中胚葉由来し、すなわち“間葉組織”である。間充織を構成する固定型細胞はその遊離状細胞とは本態的に同一で、後者は新生細胞とも呼ばれる。プラナリアの個体再生時、腸壁細胞から新生細胞が発生する。この細胞は増殖能を保有する未分化な全能性多分化能性細胞細胞であると同時に、遊走能や貪食能を示し、二胚葉動物における海綿動物の原生細胞や刺胞動物でのクラゲ類やイソギンチャク類などのアメボサイトに類似し、マクロファージとしての貪食能を発揮し、脳を獲得した三胚葉性動物では最初に出現したマクロファージと見做される。扁形動物について、吸虫類や条虫類は渦虫類から直接進化したと言うことではほぼ見解が一致している。扁形動物の起源については、プラヌラ様祖先から左右相称の無体腔動物の祖先へとなり、これが徐々に扁形動物に進化したと説明され、渦虫類の中の無腸類は最も原始的な動物と言われている。扁形動物では、体腔を欠き、外胚葉由来の表皮ないし外被の内側には間充織が介在し、プラナリアでは固定性間充織細胞が遊離化したは新生細胞とも呼ばれ、活発な分裂能を有し、体性幹細胞としての多分化能を示し、マクロファージとしての貪食能を発揮することが明らかにされている。これらの事実は扁形動物での遊離状遊走細胞は間葉細胞に直接由来し、二胚葉性動物での海綿動物の原生細胞に類似する多潜能と貪食能とを保持したマクロファージと言える。

(b) 紐形動物

紐形動物 (Nemertea)も扁形動物と同様に左右相称で、細長く、分節はなく、背腹は多くの場合、扁平に成っており、大きさは大多数が 20 cm 以下であるが、30 m に及ぶものもある。海底に住み、淡水性や熱帯、亜熱帯の湿地では陸棲のものもある。紐形動物の構造は中実性、体表と内臓との間には間充織が介在し、筋組織を含み、扁形動物と同様に体腔を欠如している。吻と呼ばれる管状の突出構造は消化管の背側に位置し、吻腔 (rhynchocoel)に納まっているが、体の前端にある孔から反転して打ち出され、獲物に巻き付く。このような構造から吻腔動物 (Rhynchocoela)とも呼ばれる。この動物は口から食物を摂取し、口から肛門へと消化管内を一方方向に運ばれ、食物は機械的に破壊され、消化、吸収され、老廃物は糞として肛門から排泄される。紐形動物は閉鎖血管系で、2本の側行縦走血管から成り、紐形動物の循環系は扁形動物よりも進化している^{567, 568)}。基本的に血管と血竇とに通常血液と呼ばれる細胞を含む液体を容れ、ヘモグロビンを保有する赤血球、マクロファージ、小リンパ球様細胞、好塩基性、好酸性、好中性顆粒球など区別され、マクロファージは Schmorl フェロシアン化三価鉄塩反応に陽性である^{652, 686)}。しかし、白血球は形態学的に多様性を示し、小型リンパ球様細胞あるいはマクロファージ様細胞の形態を取ることもある⁶⁵²⁾。紐形

動物に発生するマクロファージの発生に関しては個体発生学的知見に乏しく、他の動物のマクロファージとの系統発生学的関連に関しても推定の域を脱していない。

(c) 星口動物

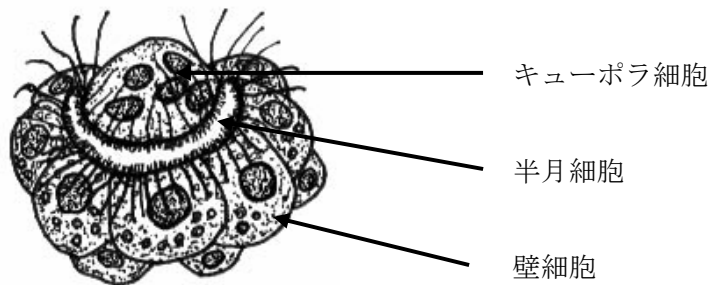
星口動物 (Sipunculida)は体節を欠くが、体腔を獲得した円筒形の体腔動物 (coelomate)である。口と肛門を有し、雌雄異体、殆どが海産で、すべて海底に住む。体腔の発生に関しては、胎生期に体壁が外胚葉、消化管は内胚葉から発生した無体腔動物においてそれぞれいずれかの胚葉が個別に移動し、単独で体腔を形成し、原始的体腔動物に進化すると説明することは困難で、体腔内には圧縮出来ない体腔液で充満し、液体静力学的に一種の骨格の役割を果たしていることから、外・内胚葉がそれぞれ移動し、原始体腔を形成する可能性が指摘されている⁶⁵²⁾。星口動物や環形動物などの前口動物は原体腔類 (protocoelia)とも呼ばれ、体腔は外胚葉、内胚葉に継いで第三の胚葉として中胚葉の初期の組織塊の中に形成された裂け目に由来し、原始中胚葉性細胞 (primordial mesodermal cells)は起源的に動物個体の両側に発生する⁶⁵²⁾。体壁の外胚葉の内面と外側中胚葉に癒着した体腔の周囲の胚芽壁は体壁葉 (somatopleura)、腸管外面に癒着した胚芽壁は内臓葉 (splanchnopleura) と呼ばれる⁶⁵²⁾。原始的体腔動物で、体腔が形成された結果、無体腔動物とは異なり、腸管と体壁が間充織で直接連なることはなく、腸管と他の部位とが体腔によって分離され、体腔液を介して種々の栄養物質が運送され、同時に体腔は種々の老廃物、侵入する微生物、あるいは変性細胞を容れる役割も果たしている⁶⁵²⁾。従って、体腔を取り囲む間葉組織には、貪食作用や生体防衛機構に関与する細胞が発生する。

ホシムシの体腔内には、種々の細胞が見られるが、その大部分を占める細胞(約90%)は有核赤血球である⁶⁵²⁾。白血球の存在も光顕的ならびに電顕的に記載され、その多くは緻密顆粒の豊富な顆粒細胞 (granular cells)で、この顆粒は貪食に関連し、ライソゾーム水解酵素を含み、電顕的にも細菌や細胞性老廃物の貪食、消化、分解に関与していることが観察される^{687~689)}。顆粒細胞は脊椎動物のマクロファージに相当する。他にも貪食作用を営む白血球があり、大型硝子様細胞 (大型ヒアロサイト large hyalocytes)と呼ばれ、緻密顆粒も電顕的に証明されるが、残渣小体 (residual bodies)や変性過程にある細胞内小器官の存在によって特徴づけられ、この種の細胞は脱顆粒した顆粒細胞と見做される⁶⁵²⁾。これに対して、小型硝子様細胞 (小型ヒアロサイト small hyalocytes)は核原形質比が大きく、原形質に乏しく、豊富なリボゾームを保有し、脊椎動物のリンパ球に類似し、自然殺傷作用を有する⁶⁵²⁾。これらの食細胞は体腔細胞に起源し、Valembos ら (1982)は小型硝子様細胞から小型顆粒細胞、さらに大型顆粒細胞に分化し、脱顆粒して大型硝子様細胞に成熟するという分化、成熟過程を提示した⁶⁵²⁾。

これらの食細胞の他に、体腔内には“壺状体(urn)”と呼ばれる線毛性多細胞性構造体が存在し、体腔液内を自由に泳ぎ廻っている^{692~695)}。Cuénet(1891)⁶⁹²⁾によれば古くは Krohr が、その後、Insern (1969)⁶⁹³⁾がこの多細胞性構造体を寄生生物と見做した。この構造体は

泳ぎ廻る推進力に線毛を有し、先端部に空胞を保有視、浮遊性を与えている^{694~696}。Dybas (1976)の電顕的研究によれば、① 線毛細胞 (ciliary cells)、② キューポラ細胞 (cupola cells)、③ 葉細胞 (lobe cells)の3種の細胞から成り、線毛細胞には細胞碎片や異物を貪食し、キューポラ細胞はラテックス粒子を摂取し、葉細胞は墨汁を貪食し、キューポラ細胞と

図 27 “壺状体”の構造の模式図。



(大植、越智ら原図⁶⁹⁴一部改変)

葉状細胞とは顆粒細胞に類似することが指摘され、いずれも貪食能を保有することを明らかにされた⁶⁹⁷。大植ら(1961)も光顕的観察で、この構造体の線維細胞を別名で半月細胞 (semilunar cells)、葉細胞を壁細胞 (wall cells)と命名した⁶⁹⁴。超生体染色上線維細胞はヤーマス緑陽性でミトコンドリアを保有し、葉細胞の顆粒は中性赤陽性、さらにニール青硫酸塩染色、ビクトリア青 4R 染色で強陽性を示し、ライソゾーム顆粒の存在を明らかにした⁶⁹³。これらの構造体を形成する細胞は腹腔細胞に由来し、分裂によって形成され、最終的に成熟し、分裂を停止すると考えた。Valemboisら (1982)はこの構造体には小型の白血球との中間的細胞の存在を報告し、小型透明細胞から線毛細胞が派生し、多細胞性の“壺状体”と呼ばれる構造体が形成される⁶⁹¹。この構造体の機能的役割について不明であるが、腹腔内の異物を貪食し、培養でも 11 日程度生存可能で、マクロファージの集合体から成る多細胞体と言われる⁶⁹¹。

(d) 環形動物：体腔細胞からアメボサイトへの分化

環形動物 (annelida)は多毛類 (Polychaeta、ゴカイなど)、貧毛類 (Oligochaeta、ミミズなど)、ヒル類 (Hirudinea、ヒルなど)が属し、相同性の多数の体節から成る細長い形態を示す動物で、体節にはそれぞれ体腔が存在し、閉鎖循環系を形成する唯一つの前口動物である。体腔は中胚葉由来の細胞からなる体腔膜(腹膜)によって壁側面と腸管外側の臓側面とが覆われ、両側面を中胚葉由来の腸管膜で固定される。このように、環形動物は体腔を獲得したことによって、充実性の間充織から解放され、内臓諸臓器は体腔内での可動性が可能になり、動物自体ある程度変形が可能になった。循環系は消化管の背腹を走る 2 条の背血管が主で、各体節は環状血管で連結され、造血は中腸領域の背血管や腎管に分布する血管に見出されている。背血管は収縮能を有し、脈動性で、血液に流動性を与えている。血液は背血管を

前方に流れ、消化管の前方両側の側血管を経て腹行血管に進み、後方に流れる。ある種の多毛類では胃腸管壁を血液は組織間隙を通るので、厳密な意味での閉鎖循環系ではない。しかし、それ以外の種類の環形動物では血液は血管内に納まっており、閉鎖循環系を形成する。

貧毛類、ことにミミズでの食細胞についてはすでに 19 世紀の終わり頃から Kükenthal (1885)⁶⁹⁸、Metchnikoff (1892)²、Kollmann (1908)⁶⁹⁹、Joseph (1910)⁷⁰⁰らによって研究され、Metchnikoff (1892)はミミズの体腔内の細胞 (体腔細胞 *coelomocytes*)に異物貪食を観察した²。その後、Cameron (1932)⁷⁰¹によって体腔細胞の貪食作用が究明され、今日では環形動物の中で最も研究が進んでいるミミズを中心に述べる。血球は体腔細胞として存在し、光顕的あるいは電顕的に血球には好中球、好酸球、好塩基球、顆粒細胞、硝子様細胞 (ヒアロサイト、*hyalocytes*)、無顆粒細胞、黄細胞 (*chloragogue cells*, *chloragocytes*)/エレオサイト (油細胞 *eleocytes*)など種々の細胞種が区別され、多様な細胞群から構成されている^{702~704}。このうち、貪食に関与する体腔細胞はアメボサイトと呼ばれ、形態学的には顆粒細胞と硝子様細胞 (ヒアロサイト)との二つのカテゴリーに大別され、それぞれ顆粒状アメボサイト (*granular amebocytes*)、硝子様アメボサイト (*hyaline amebocytes*)とも呼ばれる⁷⁰⁵。その他、黄細胞は栄養素摂取、運搬機能を営む細胞として注目され、従来栄養性体腔細胞 (*trophic coelomocytes*)と呼ばれたが、今日ではこの細胞は免疫防御機構への関与が注目され、免疫防御性白血球 (*immunodefense leukocytes*)とも言われている。体腔細胞の起源については中胚葉起源の体腔被覆細胞に由来することが一般的に見解の一致をみるに至っている^{701,706,707}。体腔細胞は増殖能を欠き、これは最早分裂能を失った最終分化段階の細胞であると主張された^{706,708}。これに対して、刺激によって体腔細胞は分裂するという知見が提示され、体腔細胞の増殖能に関しては見解が別れた^{701,709~712}。しかし、Bilej ら(1992)は *Eisenia foetida* の遊離性体腔細胞を ³H-サイミジン・オートラヂオグラフィを用いて検索し、最初の抗原刺激によって体腔細胞の数は一過性に減少するが、同一抗原の再投与によって最初に抗原刺激が体腔を被覆する間葉細胞の前駆細胞に直接し、体腔細胞は増殖し、数の増加を惹起し、増殖能の発現することを実証した⁷¹²。体腔細胞は体壁葉組織あるいは臓側中胚葉の幹細胞に由来し^{705,713~715}、それぞれ異なった機能を発揮し、貪食作用を主とする生体防御や創傷治癒、瘢痕形成、移植拒絶反応など免疫過程に関与する^{705,716}。これらの体腔細胞の相互関係に関して、Valembois ら(1982)は電顕的に小型硝子様細胞 (小型ヒアロサイト)の形態を取るリンパ球様細胞がやがて顆粒細胞に分化、成熟し、老化に伴い脱顆粒して大型硝子様細胞 (大型ヒアロサイト、無顆粒細胞)になること提示した⁶⁵²。この小型リンパ球様細胞は体腔細胞の未分化幹細胞に相当する。Burke (1974)もまた体腔細胞の示す種々の細胞型はすべて同一細胞の異なった分化、成熟段階であると主張した⁷¹⁷。原始的なミミズ類の一種で水生貧毛類ヒメミミズ (*Enchytraeus fragmentosus*)の超微形態学的研究では、体腔細胞が単一種であること報告されている⁷¹⁸。以上のことから、体腔細胞は原始的ミミズでは単一の細胞種で、単一細胞起源と見做される。しかしながら、後述する如く、モノクロナール抗体を用いた免疫細胞学的ならびに分子生物学的解析で、体腔細胞の多様性

が実証され、それら体腔細胞の起源にも中胚葉組織を異にする多起源性が解明されている。

これらのアメボサイトとは異なり、黄細胞は腸壁に存在し、栄養性免疫防御性機能に関与する。他方体腔細胞は臓壁葉から発生し、この細胞は柄で連なり、体腔内に遊離し、遊離細胞としてエレオサイト（油細胞 *eleocytes*）に転化する^{719~722}。黄細胞/エレオサイトはグリコーゲン顆粒、脂質滴、クロラゴソーム (*chloragosomes*)を保有し、クロラゾームは脂質、プリン体、珪酸塩などを含む黄色調を帯びたライソゾーム顆粒である⁷²³。この細胞群は栄養機能として種々の栄養物の摂取、防衛機構への参画、排泄、ヘモグロビンの合成など多岐に亘る機能を営んでいる⁶⁵²。

以上述べた貪食性あるいは栄養性免疫防御性体腔細胞は細胞化学的に酸ホスファターゼ、 β -グルクロニダーゼが陽性で、ライソゾーム機能の発現が見られる⁷²⁴。さらに黄細胞では、これらの酵素の他にペルオキシダーゼ、非特異的エステラーゼ (*α -naphthyl acetate esterase*)などの酵素活性が実証され、酸ホスファターゼ活性は一般的に低い⁷²⁵。電顕的にもアメボサイトには貪食空胞やライソゾーム顆粒が観察され、抗ヒト酸ホスファターゼ・ポリクロナール抗体を用いての免疫電顕的検索で、硝子様細胞と顆粒細胞とではライソゾーム顆粒内に酸ホスファターゼの局在が証明され、脊椎動物のマクロファージに類似する⁷²⁶。この細胞は異種蛋白(ヒト血清アルブミン)を貪食し、2~3 時間以内に細胞内でほぼ完全に分解、代謝される⁷²⁷。実験的に種々の刺激物質によって遊離性体腔細胞(アメボサイトと黄細胞)には活性酸素の産生が実証され、ザイモサンの刺激によって、アメボサイトは呼吸性酸素爆発(*respiratory oxygen burst*)様反応を惹起するが、細菌ではこの反応は起らない。しかし、黄細胞を加えると、細菌に対して中等度の呼吸性酸素爆発様反応が惹起され、殺菌作用を発揮し、体腔細胞の相互協同作用によって生体防御を遂行する⁷²²。体腔細胞はリゾチーム様分子、フェチジン(*fetidin*)、CCF-1 (TNF 類似分子)、過酸化分子変位補酵素 (*superoxide dismutase*)などの哺乳動物のマクロファージで産生されるのと同様の液性抗菌性分子を介して反応し^{728~732}、貪食作用を営み、さらに創傷治癒や再生過程に関与する。癒痕組織では黄細胞などの栄養機能を営む食細胞から構成され、体腔細胞の種類によって生体防御過程における関与が異なることが明らかにされている⁷³³。

ミミズ以外の環形動物では、多毛類のゴカイでも貪食作用を発揮する顆粒細胞が存在し^{732, 733}、脊椎動物のマクロファージに相当する。ヒル類でも体腔や腎管被膜内にアメーバ状遊走細胞(アメボサイト)が存在し、老廃物の除去を行っている⁷³⁴。ゴカイの体腔内に黄細胞(油細胞)の存在することが古くから *Picton (1898)*⁷³⁵、*Kollmann (1908)*⁶⁹⁹らによって報告され、この細胞は脂質滴やグリコーゲン顆粒を容れているが、顆粒を欠き、体腔壁から発生した体腔細胞で、一般には脂質、グリコーゲン、あるいはその他の物質を取り込んで形を変えた変性細胞と考えられた。しかし、*Dales (1961, 1964)*は体腔細胞が体腔液や血液内の栄養物を直接摂取している像と見做し^{736, 737}、他の研究者によって、このような摂取像は体腔壁や腸管壁、腸管腔内でも報告された^{733, 738}。ヒルでも体腔細胞にはアメボサイトの他に、黄細胞の存在が報告されている⁷³⁹。

以上述べたように、環形動物の貧毛類(ミミズ)、多毛類(ゴカイ)、ヒル類(ヒル)には、生体防御に参画する細胞が存在し、生体防御は間葉細胞由来の体腔細胞によって行われ、体腔細胞はおおむね環形動物のこれらの種類に共通している。最も研究の進んでいるミミズについて総括すると、研究者によって提示された細胞の種類は異なり、従来光顕、細胞化学、電顕、免疫学的手法などによって分類されてきたが、近年フロー・サイトメトリーによる解析によって、細胞の大きさから体腔細胞は大型、小型に大別され^{740, 741}、さらに、細胞内顆粒の有無や性状から3群が識別された^{725, 731, 740}。これらの細胞型のうちで、第3の細胞群は小型で、顆粒に富むもので、光顕的には初期の分化段階にある黄細胞に相当する^{731, 740}。これら体腔細胞の諸細胞型に対するヒトやマウスなど哺乳類で開発されたモノクロナール抗体の交叉反応性についての検討によると、小型体腔細胞はThy-1 (CD90)、CD11a、CD24、CD45、CD54、 β_2 マクログロブリン、TNF- α に反応し⁷⁴²、従来顆粒細胞と呼ばれてきた体腔細胞にほぼ相当する^{731, 734, 735}。小型体腔細胞には、抗マウス・パーフォリンモノクロナール抗体を用いての免疫金標識法での超微形態学的解析で、顆粒内に陽性像が実証され、体腔細胞によるパーフォリン様分子の産生が推定された⁷⁴³。大型体腔細胞はTy-1 (CD90)、CD24、TNF- α に反応するが、CD11a、CD45、CD54、 β_2 マクログロブリンなどは陰性で、高い貪食能を示し、従来硝子様細胞と呼ばれた体腔細胞におおむね一致する。しかし、黄細胞/エレオサイトに当たる細胞群はこれらのモノクロナール抗体には反応せず⁷⁴²、パーフォリン様物質の局在も実証されなかった⁷⁴⁰。このように体腔細胞は細胞型によって免疫表現型を異にする。

体腔細胞は中胚葉に起源し、体壁葉(体側板 somatopleura)と臓壁葉(臓側板 splanchnopleura)とに由来する。Engelmannら(2005)は*Eisenia fetida*の体腔細胞からEFCC1、EFCC2、EFCC3、EFCC4の4種類のモノクロナール抗体を作製し、細胞の由来と役割の検討を行った⁷⁴²。その結果、これらのモノクロナール抗体はそれぞれの細胞群を認識し、EFCC3は硝子様細胞、EFCC4は顆粒細胞、EFCC2は黄細胞/エレオサイトに反応し、EFCC1はすべての細胞に陽性で、軟体動物の腹足類カタツムリの組織細胞とも反応したが、ヒトを含めマウス、ラットなどの哺乳動物や昆虫(ショウジョバエ、*Drosophila melanogaster*)とは交叉反応を示さなかった⁷⁴²。さらに、EFCC3は体壁葉と臓壁葉の被覆上皮細胞に陽性、EFCC4は腸壁での上皮細胞下の臓壁葉に由来する細胞を標識し、EFCC2は襞状の腸内縦隆起(typhlosole)を含む腸管壁の細胞層と反応する。これらの知見に基づくと、硝子様細胞は体壁葉ならびに臓壁葉の中胚葉から派生し、顆粒細胞は腸管壁の臓壁葉に由来することが判明し、黄細胞の腸管壁に起源することが実証された⁷⁴²。フロー・サイトメトリーを用いた細胞分画の機能的解析では、硝子様細胞は最も貪食能が高く、顆粒細胞では細菌の取り込みが遅く、黄細胞は細菌や酵母、墨汁などの異物貪食を發揮しないことが実証され、従来報告されてきた知見にほぼ一致する⁷⁴²。以上の諸事実から、体腔細胞は種類によって起源を異にし、それぞれ異なった機能を發揮し、これらの細胞のうち硝子様細胞が環形動物でのマクロファージに相当する。ミミズのマクロファージはパーフォリン活性を示し、

哺乳類の T 細胞や natural killer (NK)細胞の機能をも具備している⁷⁴³⁾。

環形動物の進化上の起源は明確ではないが、この動物は真体腔類に属し、無体腔動物から進化した体腔動物の祖先から生じたものと推定され、無体腔動物はその祖先あるいは近縁の扁形動物から進化したと言われる⁵⁶⁷⁾。環形動物の内での相互関係は、環形動物の先祖から多毛類が直接発生し、次に多毛類から貧毛類、さらにヒル類が生じたと考えられている⁵⁶⁷⁾。これらの環形動物では、体腔ならびに閉鎖循環系が発達し、造血は中腸領域の背血管や腎管に分布する血管内で行われ、体腔が生体防御上重要な場を提供している。体腔内には遊離状の体腔細胞が存在し、研究の進んでいるミミズでの研究成果によれば、体腔細胞は貪食作用、生体防御能、栄養摂取能を有し、体腔細胞は硝子様細胞、顆粒細胞、黄細胞の3つの細胞群に識別され、前二者は貪食作用を発揮し、ことに硝子様細胞は最も貪食能が旺盛で、マクロファージに相当し、他方、黄細胞は栄養物の摂取機能や免疫防御作用に携わり、それら体腔細胞の協同相互作用によって生体防御機構が営まれている。このように、体腔細胞の起源は中胚葉起源であるが、細胞種によって体壁葉あるいは臓壁葉に由来し、発生部位を異にし、貪食能のみならず種々の機能を発揮する単核性細胞であって、とりわけ硝子様細胞は“間葉性マクロファージ”と見做される。

(e) 軟体動物

軟体動物 (Mollusca)の現生種はおよそ 10,000 種と言われ、種類の数は節足動物門に次いで多い。軟体動物は左右相称であるが、腹足類のおおくは螺旋状に巻いて、二次的に不相称の形態に変形する。基本的に体腔、頭足、内臓囊、外套膜、外套腔を有し、多くは歯舌を持つ。軟体動物は一般的には無板綱(溝腹類)、多板綱(ヒザラガイ)、単板綱、腹足綱(マメタニシ)、掘足綱(ツノガイ)、斧足綱(二枚貝綱: ホタテガイ、ハマグリ、カキなど)、頭足綱(タコ、イカ、オオムガイなど)の7綱に分類されている。これらのうち、現生する軟体動物の大部分は腹足類と二枚貝類とに属する。

軟体動物の循環系はタコ、イカなどの頭足類が閉鎖循環系であるのに対して、その他の軟体動物の循環系は開放性である。掘足類では心臓を欠き、血洞から成るが、それ以外の軟体動物では心臓を持ち、多くは1心室2心耳である⁵⁶⁷⁾。しかし、多くの腹足類では体の捩れによって右鰓が消失し、血液が送り込まれなくなったために右心耳が退化、消失している。陸棲の腹足類では鰓が消失し、外套腔が肺臓に変わり、外呼吸が行われている。閉鎖循環系を示す頭足類以外の軟体動物では、心室から拍動によって送り出された血液は前行大動脈とその分枝を経て内臓諸器官に直接分布し、動脈の先端は結合織に開口し、明確な血管壁を持たない血液の充満した大きな空隙(血洞 sinus)と小さな組織間隙(隙窩 lacunae)に移行する⁵⁶³⁾。血洞と隙窩には血管内皮を欠き、組織細胞が直接接触し、血体腔(hemocoel)と呼ばれ、体液(血リンパ hemolymph)を容れている⁵⁶⁷⁾。血洞から鰓に送られ、鰓の隙窩を通過し、静脈を経由して心耳に戻る。体腔は囲心腔と生殖腔とからなり、心臓と腸の一部、生殖腺、後腎管の一部を容れている。このように、腹足類や二枚貝類の開放循環系では、動脈と

静脈とを結ぶ毛細血管はなく、血体腔壁には内皮細胞は見られない。これに対して、閉鎖循環系を有する頭足類では他の軟体動物とは異なり、動脈と静脈との間には毛細血管床が介在し、血液と体液の物質交換は毛細血管の内皮細胞を介して行われ、血体腔は欠如する。さらに、頭足類は環形動物と同様に収縮性動脈を保持し、加えて、鰓性心臓 (branchial heart) と呼ばれる構造体が鰓の底部に存在し、鰓の流血を補助し、血圧の上昇と代謝率の亢進をもたらす、血流量を増加させている⁵⁶⁸⁾。このように、頭足類の閉鎖循環系は他の軟体動物の開放循環系よりも血流が早く、血管の分布が広く、末梢の組織までの物質の運搬が早く、代謝過程の活発な動物の要求を満たしている⁵⁶⁸⁾。体腔は頭足類では大きいものに対して、開放循環系の軟体動物では血体腔が大きく、その分、体腔が手狭になっている。

軟体動物における造血器官は頭足類以外では必ずしも明確ではない。頭足類のマダコでは造血組織は眼窩内の眼球後方にある白体 (white body) に存在する。白体の殆どが白色の脂肪組織から構成されるが、その外側を線維性結合織が取り囲み、その中で血球産生が行われている^{744~747)}。腹足類のヒラマキミズマイマイ (*Biomphalaria glabrata*) では、外套腔の後部にある上皮性細胞と囲心囊の間で造血が行われ、棘口吸虫類 (*Echinostoma paraensei*) が感染すると、造血は著しく亢進する⁷⁴⁵⁾。カタツムリ (*Helix aspersa*) では血球は外套の結合織や上皮から形成される⁷⁴⁶⁾。二枚貝類(斧足類)での造血器官も明確ではないが、鰓の根元や消化管壁に造血部位があるのではないかとされている⁷⁴⁵⁾。モノアラガイ (*Lymnaea stagnalis*) では、一般に造血は結合織や血管内で行われており、Sminia (1972, 1974) はモノアラガイに関して電顕的観察と³H-サイミジン・オートラジオグラフィを用いての研究で、流血中のアメボサイト(血球)は結合織内の血体腔細胞と同一であり、³H-サイミジン標識は流血中のアメボサイトのみならず結合織内の血体腔細胞にも見られ、血液と結合織との間では造血に差異はなく、アメボサイトの結合織内発生を意味する^{747~749)}。これに対して、同じモノアラガイ科に属する *Lymnaea truncatula* では囲心囊と腎臓に造血があると報告されている⁷⁵⁰⁾。このように、軟体動物では、造血器の発達には種類によって可成りばらつきがあり、造血の部位を特定出来ないものも多く、結合織や血体腔が血管と同様な意義を有し、結合織は造血の場を提供し、アメボサイトの発生上重要な場と見做される。

以下従来研究の良く行われてきたカキ、ハマグリ (二枚貝類)、ナメクジ、カタツムリ(腹足類)、タコ、イカ(頭足類)などを中心に述べることにする。

① 腹足類ならびに二枚貝類(斧足類)：線維芽細胞からマクロファージへの分化

腹足類や二枚貝類(斧足類)などの軟体動物は開放循環系で、発達した血体腔には体液細胞が広く分布し、一般的には血球 (hemocytes)とも呼ばれるが、厳密には血体腔細胞と呼称すべきであろう。軟体動物の種類によって差異があるが、1~数種の血球が知られている。従来血球の分類はいろいろの研究者によって細胞の形態、大きさ、核の形状、核質の分布状態、原形質の染色性、顆粒の性状などによって形態学的に大型細胞、小型細胞、顆粒細胞 (granular cells、granulocytes)、無顆粒細胞 (agranular cells)、少顆粒細胞、硝子様細胞

(hyaline cells; ヒアリノサイト hyalinocytes)、半硝子様細胞 (semihyaline cells)、アメーバ状細胞(アメボサイト amebocytes)などいろいろの名称が用いられ、軟体動物の種類によっても命名が異なり、統一を欠く状況にあった^{747~752}。このような状況から、1979年 Radcliffe & Rowley は軟体動物を含めて無脊椎動物の血液細胞(血球)について形態学的と機能的との判定基準を統括して分類を行い、頭足類を除くその他の軟体動物では血球を硝子様細胞/半硝子様細胞(ヒアリノサイトと統括)と顆粒細胞との二つの発生分化系列に区別した⁷⁵³。

軟体動物の生体防御は主として貪食作用を営む単核性の血体腔細胞によって遂行され、超微形態学的には硝子様細胞と顆粒細胞とに区別される⁷⁵⁴。硝子様細胞は偽足突起を伸ばし、大きなヘテロクロマチンを保有する核、乏しい原形質、良く発達したゴルジ装置、ライソゾーム、エンドサイトーシスに関連した小坑、小胞などの構造、多量の小胞体やリボゾームを保有する⁷⁵⁴。これに対して、顆粒細胞は原形質辺縁域には細胞小器官を欠き、ゴルジ装置や小胞体の発達に乏しく、限界膜で取り囲まれた豊富な種々の形態の膜顆粒、小坑や小胞などのエンドサイトーシスに関連の小胞(endocytic vesicles)や貪食空胞、多房性小体(multivesicular bodies)などを保有し、活発な貪食、消化、処理に係わる。顆粒細胞の貪食能は硝子様細胞よりも強い⁷⁵⁴。さらに、これらの細胞には脂質滴やグリコーゲン顆粒が存在する。軟体動物に発達した血体腔ならびに結合織内に体液細胞が広く分布し、アメーバ状の形態を取ることからアメボサイト(amebocytes)と総称され、硝子様細胞は硝子様アメボサイト(hyaline amebocytes)、顆粒細胞は顆粒状アメボサイト(granular amebocytes)の名称でも呼ばれている。これらの細胞は墨汁、ラテックス粒子、細菌、酵母、ヘモチアニンなどの異物を貪食することが報告され、その局在部位によって血体腔内の遊走性ないし循環性アメボサイト(wandering or circulating amebocytes)と結合織ないし造血器内の固定性アメボサイト(fixed amebocytes)とに区別されている。アメボサイトは異物貪食や消化、分解のみならず栄養摂取、分解、運送、排泄、生体防御などのいろいろの機能に係わっている⁷⁴⁵。さらに、Franceschi ら(1991)は腹足類 *Planorbarius corneus* の血球は抗ヒトモノクローナル抗体 CD14、CD56 と反応し、CD3、CD4、CD8 とは反応せず、細胞傷害作用を示すことを明らかにした⁷⁵⁵。アメボサイトの生体内分布や種々の機能は軟体動物のすべての種類に共通する現象で、同様の事実は今日研究が十分進んでいないウミウシ綱(後鰓類)の *Aplysia depilans* でも確認されている⁷⁵⁶。

血中を流れている体液細胞(血球)がすべて貪食性ではなく、貪食性血球の数は軟体動物の種類や個体によって異なり、例えば、種類別で見てもモノアラガイ(*Lymnaea stagnalis*)では 80~100%のアメボサイトが墨汁や細菌を貪食するのに対して⁷⁴⁷、進化した頭足類の成熟した白血球は血中では顕著な貪食能を示さないとされている^{754~758}。このように、循環中の血球についてその貪食性を比較すると、種類によって可成りの差異があるが、すべての軟体動物は流血中の異物を排除する有効なシステムを保有し、二枚貝類(弁鰓類 *Lamallibranchia*)では循環血球が最も有能な排除作用を発揮する。しかしながら、この異物

排除作用は血球ばかりではなく、その他の細胞種によっても行われ、同類のムラサキイガイ (*Mytilus edulis*) では外套の上皮細胞が外套外腔内で異物貪食を行うと言われている⁷⁵⁷⁾。細菌の除去率は組織と血中とでは異なり、マイマイ類 *Helix pulmomatia* の組織での細菌除去作用が流血中の血球による貪食作用よりも速やかで、ある種の臓器組織では凝集作用と貪食作用とが関与する⁷⁵⁸⁾。モノアラガイの血中ではアメボサイトの貪食率が 80~100%であるのに対して、固定性食細胞は結合織内のアメボサイトであって、無刺激状態では必ずしも貪食に関与しない^{748, 758)}。これらの事実から、軟体動物で生体防御上重要な役割を演じる貪食細胞はアメボサイトであり、血体腔を含む循環系では体液細胞(血球)として循環し、結合織では固定性の単核性食細胞、すなわち組織マクロファージとして常在し、貪食能を含むこれらの細胞の関与は軟体動物の種類によって異なっている。

軟体動物では種類が多く、造血器官の部位は必ずしも明確でないが、マクロファージ産生場として結合織が注目されている。古田ら(1986~2001)は陸棲腹足類 ナメクジ(*Incilaria fruhstorferi*)に関する超微形態を主とする詳細な研究を行い^{349~351, 744, 760~762)}、結合織内には線維芽細胞が存在し(図 28A 参照)、体腔内皮様細胞は線維芽細胞が変態し、血体腔の内面を被覆したものであることを明らかにした。酵母の体腔内注入後 1 時間では、体腔の内皮様細胞(lining cells)や動脈の内皮様細胞が突出し、遊離し、あるいは 3 時間後には内皮細胞下の線維芽細胞が血体腔内に遊走してくることを短期培養実験で超微形態学的に実証した(図 28C 参照)。この遊離細胞は非特異的エステラーゼ陽性を示し、貪食能を有し、マクロファージの超微形態学的特徴を具備する(図 28B 参照)。BrdU を投与すると、体腔壁を構成する結合織内、とりわけ隙窩周囲の線維芽細胞に BrdU の標識が確認され、線維芽細胞の増殖が起る。この体腔壁結合織を培養すると、4 時間後に殆どの細胞が非特異的エステラーゼ陽性になり、マクロファージに類似の形態に変化した(図 28B 参照)。この過程で、線維芽細胞は原形質内で微少細線維を産生し、同時に貪食像を示すマクロファージとの中間型の細胞の存在を提示した。

以上古田らの提示した事実はナメクジの結合織に広く分布する線維芽細胞は血体腔を被覆し、内皮様細胞の形状を示すが、異物の侵入によって活性化され、分裂、増殖し、血管内腔に出て、遊離し、マクロファージに転換することを示したものである。同様の知見はモノアラガイの創傷治癒過程^{763~766)}や挿入された異物の周囲⁷⁵²⁾、ヒラマキガイ(*Planorbis corneus*)での移植片周囲の囲包化過程⁷⁶⁵⁾でも実証され、病巣に集積したアメボサイトは線維芽細胞と同様に細胞外基質を産生し、アメボサイトが線維芽細胞に変態する過程が報告され、さらに創傷の収縮に際しては筋線維芽細胞に変化する⁷⁵⁶⁾。これらの諸事実はかつて Aschoff、清野が提唱した網内系の基本理念を一面では裏付けるものであり、さらに Möllendorff や関らのマクロファージの線維(芽)細胞由来説をも含めて、線維芽細胞、その一種と見做される細網細胞、貪食性内皮細胞(別名、細網内皮)、組織球(マクロファージ)の起源的同一性を支持するものである。古田ら(2005)はナメクジの同種皮膚移植実験で拒絶反応に際して線維芽細胞が内皮様細胞、さらにマクロファージへと変態し、パーフォリンを産生し、

自己食食作用に関与することを指摘した⁷⁶²⁾。この事実は細胞傷害作用と併せて軟体動物のマクロファージが哺乳類の T 細胞や NK 細胞の性格を具備していることを物語る。前述した如く、パーフォリン様活性の発現は環形動物ミミズの体腔細胞でも実証され⁷⁴³⁾、ミミズの体腔細胞もまた T 細胞や NK 細胞の性格を保有している。

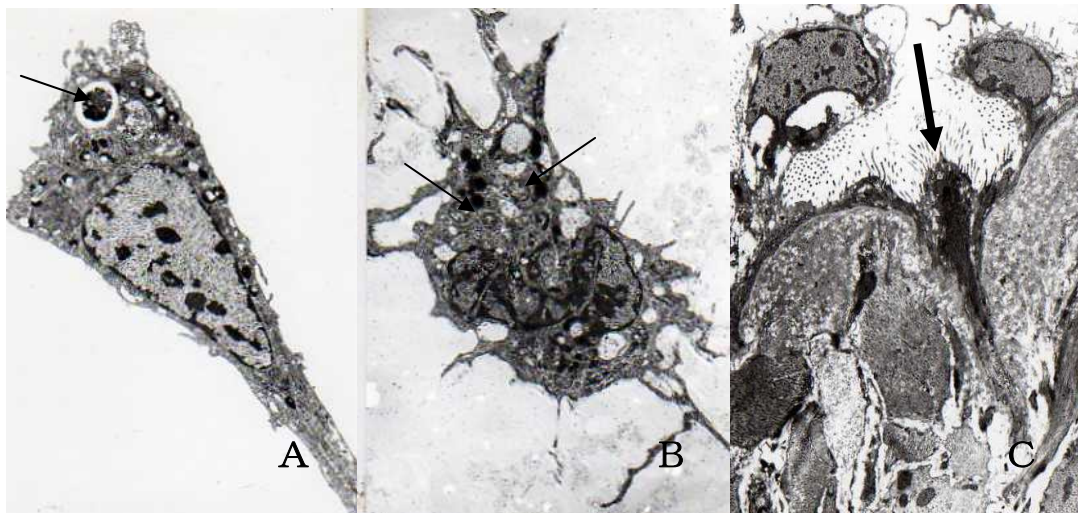


図 28 ナメクジの線維芽細胞、内皮細胞ならびにマクロファージの超微形態像。

A: 血体腔壁から採取した線維芽細胞類似の細胞は培養実験上投与された酵母粒子を食食している(矢印)。B: 血体腔壁から採取したマクロファージ様細胞。酵母粒子を活発に食食している(矢印)。C: 血体腔を覆う内皮様細胞は腫大し、内腔に遊離化を示す外に、線維芽細胞は血体腔内への遊出像を示す(矢印)。

(古田恵美子先生、山口恵一郎先生提供)

マクロファージは食食作用によって細胞内に取り込むことの出来ない大型の異物に対しては囲包化(被包化 *encapsulation*)と呼ばれる現象によって異物は生体から隔離される^{744, 747)}。この現象はポリスチレン粒子(*polystyrene spheres*)、カルミン粒子、イベロン・スポンジ片などの異物^{767~769)}、種々の寄生虫(線虫、条虫、住血吸虫など)の幼生^{770~772)}、組織移植片^{765, 773)}などでも起る。軟体動物では、異物の周囲に体液細胞(血球)の浸潤、集合、癒合し、最初は主としてアメボサイトによって圍繞され、この過程は哺乳類での被包化現象での異物型巨細胞の発生におけるマクロファージの反応に相当する。Lieら(1976)は血体腔細胞の産生臓器が囲包化を惹起するアメボサイトの供給源と見做した⁷⁷⁴⁾。軟体動物の囲包化現象では、やがて線維芽細胞が関与し、周囲は線維性組織で被われるようになる^{748, 775, 776)}。この過程で、囲包化の主役を演じる血球、すなわちアメボサイトから線維芽細胞への変態が惹起され、その逆の線維芽細胞からアメボサイトへの分化転換も報告されている。Harris & Cheng (1975)はヒラマキミズマイマイ(*Biomphalaria glabrata*)の線虫類 *Angiostrongylus*

cantonensis の幼虫による感染実験で、寄生虫周囲に集合、浸潤した体液細胞が伸展した細胞は光顕的に線維芽細胞類似の形態を示し⁷⁷⁰⁾、Harris ら (1975)は電顕的検索で囲包化周囲の線維芽細胞が血球へと変態した像と結論した⁷⁷³⁾。同様の変化は Pan (1965)によってマンソニ住血吸虫セルカリアに対する囲包化過程でも報告され⁷⁷²⁾、その他にも幾多の観察が報告されている。逆に、寄生虫幼生の囲包化で形成された線維芽細胞が減少、消退し、体液細胞(血球)で置き換わることも報告されており、軟体動物では体液細胞と線維芽細胞との密接な相互関係が考慮される。

Satdykova ら(1978)はモノアラガイの足における正常結合織ならびにの創傷治癒過程におけるアメボサイトと線維芽細胞との関連を電顕的に検討し、アメボサイトから線維芽細胞への中段階の細胞を観察した⁷⁷⁷⁾。この事実から病巣に浸潤したアメボサイトの中には線維芽細胞の前駆細胞が含まれており、この前駆細胞がアメボサイトから線維芽細胞へと分化すると結論した⁷⁷⁷⁾。この事実はアメボサイト、すなわち軟体動物のマクロファージが結合織の線維芽細胞から発生するという古田らの主張^{744, 760~762)}とは逆の過程であるが、これらの事実は線維芽細胞とマクロファージとの間に相互移行ないし分化転換過程が存在することを意味する。Suzuki ら(1991、1992)は真珠貝 *Pinctada fucata* のアメボサイトが再生過程で細胞外基質成分としてコラーゲン、プロテオグリカン、フィブリノネクチン様分子を産生することを実証した^{778, 779)}。さらに、Sperpentini ら(2000)は腹足類のミミガイ (*Haliotis tuberculata*)の培養ガラス付着性血球(アメボサイト)の免疫細胞学的ならびに分子生物学的検討で、原形質内でのコラーゲンの *de novo* 合成を証明し、インシュリン増殖因子(insulin growth factor-1: IGF-I)はこのコラーゲン合成を促進させ、I型コラーゲン遺伝子の発現を検出した⁷⁸⁰⁾。これらの諸事実は軟体動物のアメボサイトは貪食能のみならず線維芽細胞に特異的な機能であるI型コラーゲン合成能を有し、この特性は線維芽細胞と共通する機能であり、超微形態学的知見と併せて、アメボサイト、すなわち軟体動物のマクロファージと線維芽細胞との起源的同一性を反映している。

以上述べた事実から軟体動物では、頭足類を除き、一般に体腔に比べて血体腔に占める割合が大きく、血体腔は開放性循環系として結合織に連なっており、血体腔細胞(血球)の起源として結合織が重要な意義を有する。このような軟体動物の生体構造上の特性から線維芽細胞が血球の前駆細胞として注目され、血体腔の内面は線維芽細胞によって覆われ、これは内皮細胞様被覆細胞としての形態を取り、これらの細胞が刺激によってアメボサイト、すなわち軟体動物のマクロファージへと分化し、マクロファージの発生上線維芽細胞が前駆細胞として重要な意義を有する。

この過程は軟体動物で発症する白血病類似の腫瘍でも確認されており、この腫瘍はカキ類 (*Crossostrea virginica*, *C. gigas*, *Ostrea lurida*, *O. edulis* など)やイガイ類 (*Mytilus edulis*, *M. californica* など)などで発症し、血球、結合織細胞、内皮様被覆細胞などの増殖から成り、最初は限局性の腫瘍を形成する⁷⁸¹⁾。血球性腫瘍細胞はアメボサイトで、正常のアメボサイトの約2~4倍に腫大し、分裂像が顕著で、不規則な核の形状や核質の異常分布、多数の核

小体を示す。腫瘍性結合織細胞は大型、水泡状、類円形で、脱分化した細胞である。腫瘍発生の初期像は結合織内で脱分化した未熟円形の腫瘍細胞の集合として観察され、血体腔の内腔を覆う内皮様被覆細胞の形態を示し、部分的に分化し、紡錘形ないし多形性になり、このような増殖様式を示す病変は血管内皮腫(hemangioendothelioma)の病理組織像を示す⁷⁸¹⁾。やがて、腫瘍は白血化し、浸潤性増殖を示し、主として硝子様アメボサイトの形態を示す腫瘍細胞が組織内に浸潤する⁷⁸¹⁾。この腫瘍の本態に関しては寄生性の要因の主張もあり、病因は未解決であるが、腫瘍ないし増殖症と考えられている。以上述べた過程は、二枚貝類では、脱分化した結合織細胞、すなわち線維芽細胞が内皮様被覆細胞へと変態し、さらに、線維芽細胞や内皮様被覆細胞はアメボサイト、すなわち軟体動物のマクロファージへと分化を示し、古田ら、Satbykova ら、Suzuki らの提示した線維芽細胞、内皮様被覆細胞、マクロファージの起源的同一性を腫瘍ないし増殖性疾患の面からも支持している。

② 頭足類：未分化間葉細胞から血球芽細胞を経由してのマクロファージへの分化

上述した腹足類や二枚貝類の開放循環系とは異なり、タコやイカなどの頭足類は閉鎖循環系で、動脈と静脈は毛細血管床を介して連なり、末梢組織とのガス交換、栄養補給、老廃物の搬出などは毛細血管壁を通して行われる。毛細血管は脊椎動物と同様に内皮細胞で覆われ、さらにその周囲は基底膜、周皮細胞で囲繞され、血液が結合織細胞に直接接することはない。頭足類では、タコ、イカともに白体 (white body) と呼ばれる造血組織がある^{782~784)}。鰓性心(branchial hearts)は血中を循環している物質を濾過、蓄積する。これには心外膜腺(pericardial gland)と呼ばれる鰓性心附属器(branchial heart appendage)が連結し、後二者は鰓性心複合器官(branchial heart complex)と総称され、細胞性生体防御や解毒機構に関与する^{785~787)}。このように造血組織とともに、濾過、蓄積による生体防御ならびに解毒作用を営む組織が存在する。

まず、白体は眼球の後方の眼窩内に存在し、脳(頭葉)の両側に一對をなす 2 葉からなり、それぞれ視神経節を挟んで前葉と後葉とに分けられる。これらの両葉は一部で連結し、周囲は結合織から成る被膜で全体が取り囲まれている^{782~784)}。被膜には動脈が分布し、その分枝は白体組織内に侵入している。動脈枝に連なる毛細血管は内皮細胞、周皮細胞、結合織から成る。しかし、その末端では内皮細胞は減少し、欠如していることも多い。内皮細胞の欠如する部位では、一層の周皮細胞で囲繞され、周囲の結合織もより菲薄化する^{783,784)}。さらに、血管腔は洞様に拡張し、類洞とも呼ばれ、内皮細胞が減少し、周皮細胞も不完全な層を形成し、周囲の結合織は基底膜に直接接している。

白体は前後二葉とも皮質と髓質とに区別され、皮質、髓質のいずれにも類洞が分布し、内腔には白血球系細胞が多数存在する。血管腔外には、種々の細胞が観察され、白血球系細胞としては血球芽細胞(hemocytoblasts)、一次性白血芽球(primary leucoblasts)、二次性白血芽球(secondary leucoblasts)、白血球(leucocytes)の 4 種類が識別される^{783, 784)}。血球芽細胞はその中でも最も大型で、核は大きく、1~3 個の明瞭な核小体を有し、ヘテロクロマチ

ンの分布状態を示す。原形質は豊富で、好塩基性を示し、粗面小胞体の発達、顆粒状の基質、ミトコンドリア、Golgi装置の電子密度の高い小胞の集族、限界膜で圍繞されたフィラメント状ないし細線維性封入体、電子密度の低い複合水胞 (complex vesicles) が含まれる。これらの超微形態学的特徴から Cowden & Curtis (1974) は血球芽細胞を別名で細網細胞 (reticulum cells) と呼び、この名称は未分化な間葉細胞を意味する。一次白血芽球は血球芽細胞と超微形態が類似するが、大きさは血球芽細胞よりもやや小型である。血球芽細胞と一次白血芽球はともに分裂能を有し、集族性で、相互に細胞間橋 (intercellular bridges) で結合している。二次性白血芽球は一次性白血芽球よりも小型で、大きさは血球芽細胞の約 1/2、核はヘテロクロマチンとして核質の核辺縁での分布を示し、核小体は小型、数も少ない。白血球は分葉状あるいは U 字型の核を保有し、最もヘテロクロマチンが顕著で、核小体を欠く。原形質内には 2 種類の顆粒を有し、脊椎動物の単球と顆粒球の形状を併せ持つ成熟白血球である。末梢血中を流れている血球は形態学的には一種類で、成熟白血球に相当し、貪食能を保有する。しかし、末梢血中を循環している白血球は墨汁投与によっては墨汁貪食像を示さず、これはウサギ、ラット、マウスなどの哺乳類で実証された事実とほぼ符合する。頭足類の末梢血細胞は研究者によって貪食性血球、白血球、アメボサイト、食細胞など種々の名称で呼ばれ、用語の統一を欠いている⁷⁸⁷⁻⁷⁹⁰。沢田ら(1987)はマダコ (*Octopus vulgaris*) の白体から作製したモノクロナール抗体を用いての免疫組織学的検討で、成熟白血球には 2 種類の亜群が存在すると報告した⁷⁹¹。

白体内で血球は類洞の内腔あるいは周囲に群生する。増殖は血球芽細胞と一次性白血芽球に見られ、細胞間橋を保有するが、二次性白血芽球と白血球とは細胞間橋を欠き、分裂能は分化とともに減少し、白血球では分裂能を欠く^{782,783}。これらの血球系細胞の分布は白体の前葉と後葉とでの差異がなく、血球芽細胞は総細胞数中の 4%、一次性白血芽球は 35%、二次性白血芽球/白血球は 60% で、血球芽細胞は分裂し、一次性白血芽球に分化し、さらに一次性白血芽球は分裂し、二次性白血芽球へと分化する。しかし、二次性白血芽球は分裂能を欠き、白血球へと分化、成熟する⁷⁸²⁻⁷⁸⁴。このように、頭足類の白体では、未分化間葉細胞である血球芽細胞から一次性白血芽球に分化し、さらに二次性白血芽球から白血球への分化過程を経て白血球が産生され、血中に放出される。末梢血中の白血球は炎症や創傷治癒に際して病巣内に浸潤し、生体防衛反応に関与する^{793,794}。

白体には、上述した白血球系細胞の他に、脊椎動物のマクロファージに相当する食細胞が存在し、この食細胞は 2 種類に区別される。いずれも単核性で、その一つは常に結合織のネットワークと密接に関連し、ライソゾーム顆粒に富み、貪食空胞も多く、固定性食細胞 (fixed phagocytes) と呼ばれ、ヒト、マウス、ラットなどの哺乳類での組織マクロファージに符合する⁷⁸⁷。他の食細胞は超微形態的に固定型食細胞が類似するが、結合織との関連が見られず、遊離状で、細長い原形質突起を伸ばし、血球芽細胞や一次性白血芽球と接着し、あるいは相互に指状嵌入を示している^{790,791}。墨汁の大量投与によって白体内の類洞内に存在する遊離状食細胞 (アメボサイト) は墨汁貪食を示すが、固定性食細胞には貪食像は見られず、僅

かながら大静脈の内皮細胞に墨汁貪食が観察される⁷⁸⁸⁾。

鰓性心は両側の鰓の基部に存在し、一心室二心房から成る心臓(systemic heart)や収縮性動脈とともに、血圧を上げ、血流量を増し、鰓への血液の環流を補助する器官である⁷⁸⁷⁾。鰓性心は鰓性心附属器(心外膜腺)が連結し、鰓性心複合体を形成する^{785~787)}。この鰓性心複合体は頭足類の種類によって相違するが、鰓性心壁は共通した3層の基本構造から成り、内面は分岐した類洞状の内腔を不完全に取り囲む内皮様被覆細胞で覆われ、心筋層は粗造なスポンジ様の構造を示し、外面は扁平な上皮細胞で覆われた心外膜から形成される⁷⁸⁷⁾。

鰓性心は心臓の心筋層とは構造を著しく異にし、スポンジ状の構造を示し、空胞状円形細胞あるいは卵形細胞から成り、この細胞はロゴサイト (rhogocytes)とも呼ばれ、活発に物質を摂取する^{787, 794~797)}。ロゴサイトは超微形態学的にヒトを始め高等脊椎動物の腎臓の有足細胞 (podocytes)ないし湾曲細胞 (cyrtocytes)に類似し、篩ないし細裂状の構造を有することから小孔細胞 (pore cells)とも呼ばれる^{787, 797)}。ロゴサイトの間には心筋細胞が介在し、この細胞は拍動や収縮機能を有する。鰓性心の内腔の血液中には貪食能の旺盛な白血球が循環し、鰓性心の心筋層を形成するロゴサイトと接する部位には付着性の内皮様被覆細胞が覆い、これらの貪食性血球(アメボサイト)や内皮様細胞は超微形態的に核・原形質比、原形質内の空胞やライゾゾームの数や大きさ、粗面小胞体の核周での分布状態の点で食細胞に類似し、ロゴサイト以外の細胞は偽足様突起を伸ばしている。鰓性心壁を構成するスポンジ状構造の実質には集塊を形成するロゴサイトの間突起を伸ばした間葉細胞が介在し、この細胞の超微構造は基本的に食細胞、すなわちマクロファージに類似する⁷⁸⁷⁾。

Beuerlein ら(2002)はイカ *Sepia officinalis* に金コロイド、蛍光ポリスチレン粒子、細菌などを注入し、これらの異物の除去過程を検索した結果、細胞の種類によって異物摂取には程度の差こそあれ、鰓性心の間葉細胞、ロゴサイト、固着性食細胞、血中の貪食性血球のいずれにも取り込まれ、機能的にもこれらの細胞の異物貪食能を実証し、間葉細胞もまた細菌を貪食することを明らかにした⁴⁸⁷⁾。以上の事実から、Beuerlein らは鰓性心を構成する細胞のうち間葉細胞を実質内の固定性食細胞の一種と見做す立場からロゴサイト、付着性血球(内皮様被覆細胞)、血中の貪食性血球(白血球、アメボサイト、遊離状食細胞と同義語)をも同一の細胞系として統括し、これらの細胞は間葉細胞も含めて生体防御ならびに解毒機構に主要な役割を演じることを明らかにした⁷⁸⁷⁾。ここで述べた種々の名称で呼ばれている血球は超微形態上ならびに機能的に食細胞(アメボサイト)、すなわち軟体動物のマクロファージとして理解される。このように、頭足類でもマクロファージの起源に関しては間葉細胞から直接的派生し、白体では結合織との密接な関連性を物語るもので、腹足類や二枚貝類でのマクロファージの線維芽細胞起源とする間葉細胞由来と軌を一にするものと見做される。

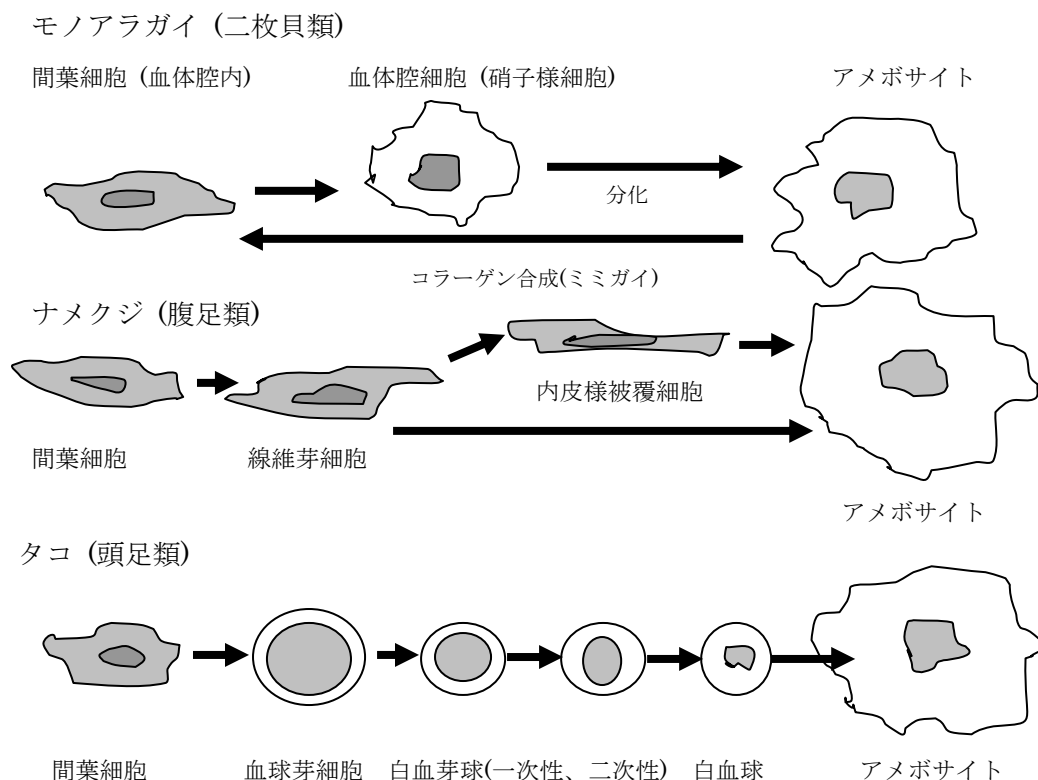
鰓性心附属器(心外膜腺)は鰓性心の先端に存在し、鰓性心内腔から連続し、末梢性に分葉した血洞からなる⁷⁹⁴⁾。血洞内には遊離状ヘモチアニン、貪食性血球(アメボサイト、白血球と同義語)を容れ、血洞壁は内皮様被覆細胞で覆われ、壁内の実質には筋細胞が介在し、さらに多数の類円形ないし多角形細胞が存在し、後者は超微形態学的に鰓性心壁のロゴサイ

トに類似する⁷⁸⁶)。鰓性心附属器も鰓性心と同様にヘモチアニンの再摂取、種々の金属元素、超ウラン元素、放射性同位元素などの摂取、貯蔵、蓄積が起り、これらの物質は鰓性心複合体で濾過、濃縮される。鰓性心附属器は内外側の2種類の上皮細胞で覆われ、外側は鰓性心の臓側の被覆上皮と連続し、内側は襞状上皮を形成し、管腔の底部に有足細胞(*podocytes*)が存在し、これらの構造は脊椎動物のネフロンを彷彿させる^{795, 796})。この管腔底部上皮細胞間の裂け目状びだ内での分泌と再吸収によって原尿が濃縮され、管腔、さらに鰓性心附属器の内腔から囲心腔へと排泄される^{797, 798})。

以上の諸事実から鰓性心複合体の機能を要約すると、鰓性心では、間葉細胞、ロゴサイト、付着性ないし貪食性血球(アメボサイト)によって濾過、摂取、貯留、蓄積、分解、解毒、生体防御を行ない、鰓性心附属器でも同様の機構が存在し、この機構は *Aschoff*、清野によって主張された網内系の機能、貯蔵、蓄積 (*Speicherung*)に相当する。*Meister* (1977)は種々の種類の頭足類の胎仔のトリパン青による生体染色で鰓性心、眼窩内白体の空胞状円形細胞が色素摂取を示すことを報告し⁷⁹⁹)、*Stuart* (1968)は墨汁の大量投与によって鰓、前唾液腺、後唾液腺などの間質には多数の墨汁貪食細胞を、白体の類洞内では中等度の墨汁貪食細胞を実証した⁷⁸⁸)。これらの生体染色陽性細胞は生体各所に分布し、これらの組織の単核性食細胞、すなわち組織マクロファージと見做され、網内系本来の機能である生体防御ならびに貯蔵、蓄積作用は軟体動物の頭足類でも実証されている^{788, 799})。

このように、軟体動物におけるマクロファージの起源に関しては、開放循環系を示す腹足類のナメクジでは血管系と結合織の組織間隙とが直接連なり、マクロファージの起源は線維芽細胞に求められ、内皮様被覆細胞、さらにアメボサイト、すなわちマクロファージへと変態する。二枚貝類のモノアラガイでは、間葉細胞に由来する体腔細胞はアメボサイトに分化し、貪食能を発揮し、マクロファージに成るが、ミミガイでのアメボサイトはI型コラーゲンを合成し、膠原線維を形成し、線維芽細胞への分化転換も可能で、線維芽細胞とマクロファージとの分化が進んでいない段階の細胞と解釈される(図 29 参照)。軟体動物の中で最も進化した頭足類は閉鎖循環系で、造血組織として白体では、血芽細胞の前駆細胞として未分化な間葉細胞が存在し、血球芽細胞から白血球系細胞への分化が起り、最終段階として単球と顆粒球の性格を具備した白血球へと分化し、末梢血中に放出される(図 29 参照)。これに対して、鰓性心複合体では、鰓性心の壁を構成する間葉細胞、組織固定性の食細胞(ロゴサイト)、付着性血球(内皮様細胞)、貪食性白血球(アメボサイト)は単一系統の単核性食細胞、すなわちマクロファージに包括され、マクロファージの局所間葉細胞由来が主張されている。この種の細胞は貪食を主とする生体防御作用とともに、貯蔵や蓄積作用を発揮し、網内系の演ずる機能を具備している。このように、頭足類でも腹足類や二枚貝類と同様に、貪食能を発揮する食細胞の起源に関しては、軟体動物のすべての種類で共通しており、その前駆細胞としては種類によって線維芽細胞あるいは血芽細胞と差異があるものの、いずれもマクロファージは間葉細胞に起源すると理解される。

図 29 軟体動物のマクロファージに関する起源、発生と分化の模式図



(f) 節足動物

節足動物(arthropods)は動物の中でも種類が最も多く、現存する動物全体の約 80%を占める巨大な動物界を形成する。節足動物の形態は著しい多様性を示し、その大きさも顕微鏡でやっと観察されるような小さなダニから脚を伸ばすと 4 m にも達するタラバガニのような大型のものまでいろいろである。節足動物は、① 海産の 5 現存種のカブトガニに代表されるメロストロマ綱 (Merostomata)、② サソリ、クモ、ダニ類から成る蛛形綱 (Arachnida)、③ ウミグモ (sea spider)として知られているウミグモ綱 (Pycnogonida)、④ フジツボ、モエビ、ザリガニ、イセエビ、カニなどの甲殻綱 (Crustacea)、⑤ ヤスデ類が含まれる倍脚綱 (Diplopoda)、⑥ 小型の陸生節足動物で、本邦ではニワヤスデモドキで知られている少脚綱 (Pauropoda)、⑦ ムカデ類で代表される唇脚綱 (Chilopoda)、⑧ 結合綱 (Symphyla; コムカデ類)、⑨ 節足動物の約 90%は昆虫で占める昆虫綱 (Insecta)との 9 つの綱に分けられる⁵⁶⁷⁾。昆虫綱は六脚類 (Hexopods)とも呼ばれ、今日ではショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)の研究が最も進んでいる。しかし、昆虫綱の基本体系は途轍もなく多様で、これらの全貌は必ずしも明確にされてはいない。節足動物には海底に生息するものから空中を自由に飛び回るチョウ、ガ、ハエの類までいろいろで、翅の発達状態から観ると、翅を

欠く無翅類と翅のある有翅類とに大別され、有翅類にはノミ類のように2次的に翅を失ったものも含まれる⁵⁶⁷⁾。有翅類には1対の翅を有するハイ(双翅類)や2対の翅を有するトンボ類がある⁵⁶⁷⁾。多足類(myriapods)にはムカデ類(唇脚綱)、ヤスデ類(倍脚綱)、ヤスデモドキ類(少脚綱)、コムカデ類(結合綱)がある。附属肢が分岐していない節足動物は単肢動物(Uniramia)と呼ばれ、多足類と昆虫類とが併せて含まれる。有爪動物(Onychophora)は環形動物と節足動物との特徴を合わせ持った動物で、カギムシ類がこれに属し、一見ナメクジに類似した形態を示すが、同時に節足動物と同様に脚を有する。しかし、脚は短く、関節はなく、円錐状で⁵⁶⁷⁾、節足動物との類似性が指摘されている。これらのことから有爪動物については節足動物の項で取り扱うことにする。

節足動物は卵の個体発生を経て幼虫に発育、成長し、種類によっては蛹になり、脱皮、変態し、とりわけ有翅昆虫類は著しく変態(metamorphosis)する。しかし、生涯変態しないものもあり、無翅類と呼ばれる。有翅類は変態の起り方によって不完全変態と完全変態とに分けられ、不完全変態はコオロギ、キリギリス、バッタなどの翅直類、アブラムシなどの半翅類、トンボ類、カゲロウ類、シラミ類などでは孵化したばかりの幼虫は多くの点で成虫に類似し、あるいは脱皮(ecdysis)を繰り返す度に成虫に類似してくる⁵⁶⁷⁾。最後の脱皮で劇的な変化を起し、変態脱皮と呼ばれる。完全変態はチョウ、ガ(鱗翅類)、ハエ(双翅類)、アリ、ムツバチ、アシナガバチ(膜翅類)、ノミ(微翅類)、カブトムシ、ゾウリムシ(甲虫類)などで起り、孵化した虫状幼虫と成虫との間に形態上類似点は見られず、多くの場合、最後の幼虫脱皮から蛹になり、成虫に変化する⁵⁶⁷⁾。鱗翅類は成虫では花蜜を食物として摂取するが、毛虫(caterpillar: チョウの幼生)は通常植物の葉を食物としている⁵⁶⁸⁾。カニ類の幼虫はプランクトンを摂取し、水中生活を行う成体は海底の砂の中から有機物を餌として採取している⁵⁶⁸⁾。このように、変態は節足動物の形態のみならず生活様式にも著しい変化をもたらす。

節足動物は開放循環系であって、心臓は1室、消化管の背側に位置し、細長い管状構造から成り、環形動物の背行血管を思わせるが、短縮した球形の構造の心臓を持つものもあり、小型の甲殻類では心臓を欠くものもある。血液は動脈を通じて全身に運ばれ、毛細血管や静脈を欠き、血体腔(hemocoel)の隙窩や血洞を経て結合織に直接流入し、各器官に接する。血液は心臓周囲の大きな血洞、すなわち囲心腔に戻り、心臓壁の多数の孔(心門 ostium)を通じて心内腔に入る⁵⁶⁷⁾。血体腔は個体発生上胞胚(blastula)内に形成され、胞胚腔(blastocoel)と呼ばれる胚体腔に由来する。節足動物の血体腔は開放循環系に連なり、内臓諸器官は血体腔内の体液に浸かっており、体液を介して栄養物、老廃物、ガスなどの交換を行っている。旧口動物の発生の途上で中胚葉は幾つかのブロックに細分され、中胚葉から形成される体腔は節足動物の先祖ではその容積を減少し、現存する節足動物での硬い外骨格や体壁の発達は体腔自体の流体静力学的な移動部位としての意義の低下を招き、体腔は生殖腺や時には排泄器管の周囲に小腔として留まっている。

以下、節足動物の血球に関しては脊椎動物でのマクロファージに相当する貪食細胞を焦点

にカブトガニ類、甲殻類、昆虫類の順に述べる。

① カブトガニ類：アメボサイトの結合織内発生、血体腔内での増殖と分化

カブトガニ類は腿口類剣尾目に属し、系統発生上古生代カンブリア紀に繁栄した三葉虫に由来し、甲殻類の進化上重要である。カブトガニの血球の 99%以上は原形質内に大型の顆粒を充満した顆粒細胞で、遊走能を有し、アメーバ状細胞（顆粒状アメボサイト granular amebocytes）とも呼ばれる^{800~803}。日本カブトガニ (*Tachypleus tridentatus*)では、顆粒状アメボサイトは顆粒の形態上の差異から A 型、B 型の 2 型に識別され、B 型は顆粒状アメボサイトの約 90%を占める⁸⁰⁴。米国産カブトムシ (*Limulus polyphemus*)の顆粒状アメボサイトは試験管内でカーボニル鉄粒子を摂取し⁸⁰²、細菌の貪食を示すが、グラム陽性菌あるいは陰性菌では顆粒状アメボサイトによる貪食に差異が報告され、研究者によって研究成績はまちまちである⁸⁰⁰。顆粒状アメボサイトはグラム陰性菌に接触すると、脱顆粒によって顆粒を細胞外に放出し、殺菌作用や凝固反応を惹起し、生体防衛反応に関与する。この顆粒には凝固反応を惹起する一種の蛋白、すなわちコアグロゲン (coagulogen)が産生され、この蛋白は凝固反応カスケードに関与し、コアグロゲンから不溶解性のコアグリン (coagulin)への変換を促す^{804~807}。Coursey ら(2003)はコアグウロームに対するポリクロナール抗体を作製し、アメボサイトの同定に用いた⁸⁰⁸。カブトガニの顆粒状アメボサイトは脊椎動物の栓球に類似し、凝固作用を保持し、同時にマクロファージとして貪食作用を発揮する⁸⁰⁷。顆粒状アメボサイト以外の細胞として極く僅かであるが、ヘモチアニンを生産、放出するシアン球/シアン芽球 (cyanocytes/cyanoblasts)が存在し、末梢組織への酸素供給を行っている⁸⁰⁹。以上の知見から、カブトガニの血球の大部分は貪食作用、凝固作用、抗菌作用などの多機能を発揮する顆粒状アメボサイトで、すなわち高等動物でのマクロファージに相当する。これまでカブトガニの造血器官に関しては、Hilly & Gibson (1989)⁸¹⁰によってカブトガニから切除した鰓組織の培養でアメボサイトの産生が報告されたが、確定的ではない。さらに、カブトガニの胚仔や幼虫の心臓、筋組織、基節腺 (coxal gland)、脳、肝臓組織、中腸などでの細胞内凝固阻止因子のメッセンジャーRNA 発現の解析では明らかな造血組織としては同定される特定な部位は確認されていない^{811, 812}。

個体発生学的にカブトガニの胚胎発育は形態の変化から 21 のステージに区分される⁸¹³。Bang (1979)は胚仔の後期や孵化した最初の脱皮三葉虫幼生において循環血球の存在を観察し⁸¹⁴、Liang ら (1990)は超微形態学的観察から日本カブトガニの胚仔で分節と脚芽の時期、すなわちステージ 13~15 に血球の産生が開始されることを報告した⁸¹⁵。Coursey ら (2003)は抗コアグウローム・ポリクロナール抗体を用いての免疫組織化学的検索によって米国産カブトガニの胚仔で受精後 6 日目(ステージ 18)の卵黄や卵細胞質を欠く部位にコアグウローム陽性アメボサイトを検出した⁸⁰⁸。この部位は血体腔の前段階の状態と見做され、中央の卵黄塊を覆う表皮細胞層と扁平上皮性中胚葉細胞層との間にある胚仔の腹側板の背側に位置し、アメボサイトに加えて、種々の結合織成分がしばしば観察される⁸⁰⁸。その後、

血球は胎生末期（ステージ 20～21）の胚仔ならびに三葉虫幼生の血体腔、結合織、心臓内に出現し、血球は未熟アメボサイトで、結合織や血体腔内で分裂し、凝固能が発現し、コアギューローム陽性を呈し、成熟アメボサイトに分化する⁸⁰⁸。このように、未熟血球は多潜能性前駆細胞から由来し、この前駆細胞は遊離状の卵黄塊と関連し、卵黄核に起源する。未熟血球は個体発生の中期から後期かけて結合織内でアメボサイトへと分化し、血体腔内で分裂する。すなわち、カブトガニ類のアメボサイトは扁形動物、環形動物、軟体動物などと同様に中胚葉組織から発生し、結合織内で増殖、分化する。

② 蛛形類、多足類、有爪動物

クモ、サソリ (scorpions)、カニムシ (pseudoscorpions)、ダニなどのクモ綱 (蛛形類) では、血球の名称は研究者によって異なり、Deevery (1941) らは硝子様白血球 (hyaline leukocytes)、好塩基球、嫌色素細胞、好酸球の用語を用いた⁸¹⁶が、Ravindranath (1974)⁸¹⁷は昆虫類の血球で用いられた Jones (1962)^{818, 819}の血球の分類用語に準拠してサソリ (*Palamnaeus swammerdami*) の血球を原血球、プラズマ細胞、顆粒状血球、シストサイト、小球細胞、脂肪血球の 6 細胞型に識別した。これらの血球には形態や分類上蛛形類の種類によって多様である⁸²⁰。これらの血球のうち、ハイチ・タランチュラ *Phormictopus cancerides* のプラズマ細胞や顆粒細胞に相当する細胞は種々の色素を摂取し⁸¹⁶、貪食能を発揮する。顆粒細胞はクモ類でゴメシン (gomesin)、アカントスカリン (acanthoscurrin)、サソリ類ではアドロトニン (adrotonin) などの抗菌性ペプチドを産生、分泌し、生体防御に関与している^{821~823}。クモ類やサソリ類での造血器官は特定の組織に限局し、クモでは心臓壁に局在し⁸⁰³、*Cuplennius salei* の心臓の内膜と外膜との間に造血巣が発達し、この部位で原白血球が発生する^{824, 825}。サソリでの造血巣は体腔内に散在性に分布し、砂漠サソリ (desert scorpion: *Paruroctonus mesaensis*) では神経上腺 (supraneural gland) と外側リンパ腺 (lateral lymphoid glands) が造血器官と見做される⁸⁰³。前者は第一から第三腹部神経節までの中体部にある神経上動脈の肥厚壁に形成され、後者は横隔膜に前方端を接した嚢状構造から成り、顆粒細胞や無顆粒細胞で埋まり、無細胞性の膜状間質が介在する。神経上腺には線維性間質が存在し、種々の分化段階の血球が詰まっており、造血幹細胞に相当する細胞が多い。これらの外側リンパ腺や神経上腺の末梢部から血体腔へ放出される。

マダニ (hard ticks: *Ixodes*, *Dermacentor*, *Hyalomma*) やヒメダニ (soft ticks: *Argas*, *Ornithodoros*) などでは、昆虫類の血球と同様に貪食性無顆粒細胞 (プラズマ細胞: plasmotocytes) や種々の形態や性状を示す顆粒細胞が存在する^{827~831}。Kuhn & Haung (1994) はマダニ (*Ixodes ricinus*) の血球をプラズマ細胞と 2 種の顆粒細胞 (I 型、II 型) とに分類した⁸²⁷。Borovičková & Hypša (2005) もマダニ (*I. ricinus*) で同様に 3 種の血球の存在を再確認したが、ヒメダニ (*Ornithodoros moubata*) では昆虫類で知られている小球細胞をさらに追加した⁸³²。Kadota ら (2003) はマダニの幼虫での血球を原白血球、無顆粒細胞、好酸性顆粒細胞、好塩基性顆粒細胞、同定不可能な細胞の 5 種類に区別し、このうち脱皮期においては

若虫や成虫とは逆で、好塩基性顆粒細胞と原白血球が増加し、好酸性顆粒細胞は減少し、時期によって血球の数や種類が著しく変動することを報告した⁸³⁰⁾。このように、ダニの種類によって血球の種類が異なり、血球の命名にも研究者によって違いが見られるが、その他に、材料の採取方法、時期、固定方法、観察方法などによっても影響することが指摘されている^{831, 833)}。

しかしながら、ヒメダニでは、一般的には原白血球、顆粒細胞、プラズマ細胞の3種に大別され、このうち顆粒細胞とプラズマ細胞とは貪食能を示す⁸²⁷⁾。胎児ウシ血清を投与すると、顆粒細胞はポリステリン・ビーズの貪食を亢進させる。これに対して、補体成分を投与すると、プラズマ細胞の貪食は阻害される。このように、両細胞種の貪食機構には差異が見られる⁸²⁴⁾。免疫組織化学的に両種の細胞はともにリゾチーム活性を示し、顆粒細胞ではリゾチーム活性はライソゾーム顆粒内に強く⁸³⁰⁾、さらに、顆粒細胞やプラズマ細胞は原白血球とともに蛋白分解酵素活性を示す⁸³⁰⁾。Matsuoら(2003)はヒメダニ(*O. moubata*)の雌成虫において血球に対する19種類のモノクロナール抗体を作製し、プラズマ細胞と顆粒細胞の両細胞種を認識する11種類の抗体、プラズマ細胞を特異的に認識する5種類の抗体、さらに顆粒細胞のみと反応する2種類の抗体を開発したが、これらの抗体を用いても両種の食細胞の関連を明確にはされなかった⁸³¹⁾。ダニ類では、マダニ(*I. ricinus*)の若虫や雌成虫では生体内の組織では造血器官は見られない⁸³²⁾。雌ダニ成虫の受傷後24時間で膻と卵管の腹側部に血球の緻密な集積巣が形成され、造血器官が発生する。この造血巣は背側では膻の筋組織と結合織とに見られ、腹側では腹部表皮で境され、血球は腎細胞や脂肪体細胞と密に接着して分化し、分化した血球は分裂する⁸³²⁾。このような現象はダニの血体腔内のみならず組織内の血球にも発現し、血球は分裂、増殖し、細胞活性の亢進を惹起する⁸²⁷⁾。ダニ類における原白血球の存在と意義に関してBalashov(1972)⁸³³⁾はマダニの幼虫や若虫では成虫よりも多く、その後の研究者によって成虫では原白血球の数が少ないことが報告され^{828~831, 833)}、さらに造血器官の欠如している事実を加えて考慮すると、血体腔内での分化血球の増殖がダニ類での血球の発生と維持上重要と見做される。

ムカデ類(唇脚綱)、ヤスデ類(倍脚綱)などの多足類、カギムシ類(有爪動物)の血球に関して、Ratcliffeら(1982)は血球の形態に関してそれまでの報告を詳細に比較、検討し、その結果をもとに、血球を昆虫類と同様に原白血球、プラズマ細胞、顆粒細胞、小球細胞に識別した⁸⁰⁰⁾。そのうち、貪食能を発揮する血球はプラズマ細胞と顆粒細胞とである⁸⁰⁰⁾。ムカデ類(*Scolopendra cingula* と *Lithobius forficatus*)の血球のうちで、顆粒細胞はラテックス粒子、ラット赤血球、細菌を貪食し、ラット赤血球や細菌を細胞内で分解し、細菌感染巣では顆粒細胞を含む血球が病巣を囲繞し、結節性病変を形成する⁸³⁴⁾。これらの節足動物の血球に関してこれらの血球が単一系統で発生することが考慮されたが、多足類や昆虫類で発生するエノシトイド、脂肪血球、シストサイトが有爪動物では欠如している事実から有爪動物での血球発生は多足類や昆虫類とは異なり、これらの動物における血球は多系性に発生することを意味する証拠とも主張された。このように、節足動物における血球の系統発生に

関しては必ずしも見解の一致をみていない⁸⁰⁰⁾。

多足類、有爪動物では昆虫類と同様に腎細胞（囲心膜細胞、心外膜細胞）が存在し、多足類や単肢動物での形態学的類似性が報告され、脂肪体、筋組織、結合織、気管などを含む種々の部位に単離状ないし群生して組織に固着している⁸⁰⁰⁾。これらの動物の造血器官にも類似性が見られ、心臓や動脈の近傍に位置し、昆虫類で提示された血球の発生と同様の過程が指摘され、有爪動物の血球の種類は多足類や昆虫類に類似している⁸⁰⁰⁾。この事実から有爪動物は環形動物と節足動物との形態学的特徴を有し、両動物種の間段階にある動物ではないかと考えられている⁵⁶⁷⁾。環形動物の血球は体腔細胞であり、血球の種類も有爪動物、多足類や昆虫類よりは多種類で、相違も見られるが、有爪動物の血球はむしろ多足類や昆虫類に近いと言われている⁵⁶⁷⁾。

③ 甲殻類：血球からアメボサイトへの分化と亜群の発生

甲殻類の血球に関しては従来ザリガニ、ロブスター、クルマエビ、イセエビなどで研究が行われた^{835~869)}。しかしながら、血球の種類に関しては単一な細胞系からなると言う記載もあるが⁸³⁶⁾、多くの研究者は2種類あるいはそれ以上であると述べ^{837~844, 846~869)}、ことにCornick & Stewart (1978)は4種の細胞型を報告した⁸⁴⁵⁾。しかし、これらの種類の血球の名称も研究者によってまちまちで、リンパ球様細胞、単球、好酸球、好塩基球、前硝子細胞(prohyalocytes)、硝子細胞(hyalocytes)、早期ないし後期好酸性顆粒球 (early and late eosinophilic granulocytes)、色素嫌性顆粒球 (chromophobic granulocytes)など各人各様の感を示し、1870年代に至るまで血球の命名法には統一性を欠く状況にあった^{838, 845)}。こう言った状況はRubin (1970)によって1967年までに提唱されたいろいろの研究者の血球の分類に関して詳細に総括されている⁸⁴¹⁾。

こう言った当時の事情を考慮してRavindranath (1974)⁸⁴³⁾ や Gupta (1979)⁸⁴⁶⁾はJones (1962)が昆虫類で行った分類⁸¹⁸⁾を取り入れ、硝子様細胞 (hyaline cells: 無顆粒細胞 agranular cells と同義語)、顆粒細胞 (granular cells: 大顆粒細胞 large granule cells と呼ばれる)、半顆粒細胞 (semigranular cells: 小顆粒状細胞 small granular cells, 小顆粒細胞 small granule cells と呼ばれ、小型顆粒を有する血球を指すが、半顆粒細胞には顆粒の数が少ないと言う意味を有する)、凝固細胞 (coagulocytes: シストサイト cystocytes: 爆発細胞 explosive cells)、脂肪血球 (lipohemocytes: リポ蛋白細胞 lipoprotein cells)、腎細胞(neprococytes)などを含めて6~7細胞型に区別した⁸⁰⁰⁾。このうち、生体防御に関与する細胞は一般的に顆粒細胞 (顆粒状血球 granular hemocytes、大型顆粒状血球 large granular hemocytes と同義語)、半顆粒細胞 (小型顆粒状血球 small granular hemocytes と呼ばれる)、無顆粒細胞 (無顆粒状血球 agranular hemocytes と呼称される)の3種であって^{800, 802~868)}、無顆粒細胞は硝子様細胞 (hyaline cells、hyalinocytes)に相当する。しかし、血球の分類に関しては研究者によって細胞型がさらに細分され、より多種類の細胞型が記載され、とりわけ、Battison ら(2003)は米国東岸産ロブスター (*Homarus americanus*)

の血球を細胞遠心法で採取し、Wright-Giemsa 染色を行い、光学顕微鏡下で 11 種類の細胞型に細分した⁸⁶⁹⁾。Sung & Sun (2002)はクルマエビ (*Penaeus monodon*)の血球に対する 4 種のモノクロナール抗体(ZSE10、ZA6A、Z6A6、Z6H8) を作製し、そのうち Z6A5、Z6H8 を選び、両モノクロナール抗体に対する二重染色での反応性に貪食能、酸ホスファターゼ、フェノールオキシダーゼ活性などの機能的特性を加味し、血球の細胞型を 6 亜群に細分した⁸⁷⁰⁾。このようにモノクロナール抗体を用いての研究では血球の細区分がなされている。しかしながら、Martin ら(1999)によると、電顕的再検討に加えて、ブライン・シュリンプ(brine shrimp: *Artemia salina*)の血球は組織化学的ならびに機能的に他の甲殻類と同様少なくとも 2 種類の細胞型に区別されることを明らかにする一方、*Artemia franciscana* の血球は単一種類からなり、カブトガニの血球との類似性を指摘した⁸⁶⁵⁾。このように、甲殻類では種類によって血球の細胞型は著しく相違する。

甲殻類での血球の細胞形態学的分類は造血器官で観察される諸種の血球とほぼ共通する^{800, 869)}。これらの細胞種のうち、硝子様細胞(無顆粒細胞)は貪食作用を発揮するが、顆粒細胞は貪食能を示さない。硝子様細胞は細胞化学的に酸ホスファターゼ、非特異的エステラーゼ、 β -グルクロニダーゼ、ペルオキシダーゼ、フェノールオキシダーゼ活性は陰性で、スタンブラック B 染色は陽性である^{804, 855, 856)}。顆粒細胞の大型顆粒は蛋白、酸性ムコ多糖類、中性ムコ蛋白などを含有し、酸ホスファターゼなどのライソゾーム酵素を含有し、ロイシンアミノペプチダーゼ活性を示し、ライソゾーム顆粒の性格を保有する。顆粒細胞は貪食能を示さないが、種々の抗菌性ペプチドを産生、分泌し、殺菌作用を営み、これらの細胞特性から食細胞と見做される。さらに、小顆粒細胞と顆粒細胞とはフェノール酸化酵素活性を示し、メラニン色素形成に関与する^{800, 804, 855, 856)}。半顆粒細胞(小顆粒細胞)はクルマエビでは顆粒細胞と同様に貪食能を欠く⁸⁷⁰⁾。しかし、ザリガニの半顆粒細胞は貪食作用を有し⁸⁵⁶⁾、カニ類、エビ類などの十脚目甲殻類でも貪食機能を発揮する⁸⁵³⁾。このように、甲殻類での半顆粒細胞の貪食作用は種類によって相違する。

Mullainadhan ら (1984)はオオギガニ類 (mud crab: *Scylla serata*)の血体腔内に orange G、インディゴ・カルミン、コンゴ赤、エバンス・ブルー (Evans blue)、中性赤、メチレンブルー、ヤーマス緑 (Janus green)、ナイル青硫酸塩 (nile blue sulfate)などの色素を注入し、これらの色素は血球によって摂取され、鰓に送られ、顆粒細胞は鰓の円柱や薄板構造に蓄積し、鰓の腎細胞に色素沈着を惹起することを明らかにした⁸⁵¹⁾。Hose ら (1990)によると、十脚目甲殻類でのトリパン青投与実験では投与後色素は硝子様細胞に摂取され、細胞融解を起し、血体腔液の凝固をもたらすことが報告されている⁸⁵³⁾。これらの知見は甲殻類の硝子様細胞や顆粒細胞は生体染色色素摂取能を保有することを示している。

上述した如く、生体防御に関与する細胞は硝子様細胞(無顆粒細胞)、顆粒細胞、半顆粒細胞(小顆粒細胞)の 3 種の細胞型に絞られる。それらの細胞の相互関係に関して細胞化学的ないし超微形態学的検討が行われ、Mix & Park (1980)⁸⁴⁸⁾、Bauchau (1981)⁸⁵⁰⁾らの研究によると、これらの血球の細胞型には連続性の分化過程が主張され、これらの細胞型の間には

種々の中間段階の細胞が存在し、循環中の硝子様細胞が顆粒細胞に分化、成熟する点での見解の一致が見られる⁸⁰⁰)。Ghiretti-Magaldi ら (1977)はワタリガニ (*Carcinus maenas*)ではすべての血球は単一細胞系列に由来し、造血組織では血球の分化、増殖が起り、成熟した顆粒細胞や無顆粒状の硝子様細胞が造血組織から血体腔へと放出されることを記載した⁸⁴⁴)。しかしながら、米国産ロブスター (*Homarus americanus*)やテナガエビ (*Macrobrachium rosenbergii*, *M. acanthurus*)、クルマエビ (*Penaeus paulensis*)、ザリガニ (*Pacifastacus leniusculus*)などではそれぞれいずれも2種の血球の分化系列が指摘され、ロブスターやエビ類では顆粒細胞と硝子様細胞、ザリガニでは顆粒細胞と半顆粒細胞との細胞系列が記載されている^{839, 859, 864})。甲殻類の血球についてモノクロナール抗体が作製され、Rodriguez ら (1995)はクルマエビ (*Penaeus japonicus*)の血体腔液成分に対して10種類のモノクロナール抗体を作製し、顆粒細胞を選択的に認識する抗体 (40E2-2A)と小型硝子細胞と半顆粒細胞とに特異的に反応する抗体 (40E10-2B)が含まれ⁸⁶⁰)、後者は顆粒細胞とは反応しない。van de Braak ら (2000, 2002)はクルマエビの一種 (*Penaeus ponodon*)で顆粒細胞と半顆粒細胞の顆粒を認識するモノクロナール抗体 WSH8 を作製した^{867, 868})。しかし、この抗体は無顆粒状の硝子細胞とは反応しない。これまで作製されたモノクロナール抗体を選別し、使用することによって、甲殻類の顆粒細胞、半顆粒細胞、硝子様細胞(無顆粒細胞)を細胞表面抗原に対する反応性に相違が見られ、この反応性の差異によって血球が識別され、機能的特性の差を加えると、血球には亜群の存在することが指摘されている⁸⁶⁸)。

甲殻類でも次項で詳説する昆虫類と同様に末梢血中を循環する血球が組織、とりわけ結合織に定着する。この種の細胞は Ratcliffe ら (1982)によって固着性血球 (sessile hemocytes)として総括され、結合織に対する親和性や密接な関連性を示す⁸⁰⁰)。硝子様細胞(無顆粒細胞)は感染時細胞が群生、集族して周囲の組織に接着し、病巣を囲繞する。クルマエビ (*Penaeus setiferus*)でも鰓、心臓、腹部の血洞を覆い、貪食能を発揮する固定型の細胞が付着し、クルマエビ、ナガエビなどでは心臓の筋組織や肝膵臓の洞様血管内腔面にも貪食細胞が付着し、カニ (*Callinectes sapidus*)では管間隙に、ザリガニ (*Pallachaeeraps bicarinatus*)では肝膵臓の腺房間血洞壁に固着性食細胞が存在し、ザリガニの固定性食細胞は墨汁、細菌などの異物を貪食し、血体液からの異物除去に関与する^{800, 804, 855})。甲殻類で強い貪食能を発揮する固定型食細胞 (fixed phagocytes)は起源に関しては血球由来あるいは局所発生を巡って見解の一致を見ていない。しかし、体内を循環している血球のみならず、組織には固定性の食細胞が定住し、これらの細胞は脊椎動物のマクロファージに匹敵し、異物除去や生体防御に重要な役割を演じている^{800, 804, 855})。

甲殻類の造血器官としては最初 Allen (1893)がテナガエビ (palaemonetes)の幼生で前方ないし背側囊での血球の発芽を記載した⁸³⁵)。その後多くの研究で、循環している血球やシアノサイト(cyanocytes)は眼動脈の近傍あるいは前腸壁内に位置する造血小結節 (hematopoietic nodules)内で産生されることが報告され⁸⁰⁰)、同様の造血巣はクルマエビ、ヌマエビなどの遊泳類では触覚の基部付近に⁸³⁷)、イセエビ、サリガニなどの歩行類では胃背側の外

壁表面に存在し、心臓から出る眼動脈に付随して観察されている⁸⁴²。クルマエビ (*black tiger shrimp, Penaeus monodon*)では頭胸部、主として胃背側の外表面、顎脚起始部、触覚腺に造血器官が見られる⁸⁶⁸。このように、甲殻類の造血器官は種類によって存在する部位を異にする。一般的に造血器官内には、大型の核を有し、分裂能を示す小型の細胞が存在し、この細胞は硝子様原始血球 (*hyaline protohemocytes*: 別名 血芽球 *hemoblasts*)を産生する。血球の諸型に関する相互関係は必ずしも明確ではないが、これらの血球間には一連の連続した発生、分化、成熟過程が見られ、テナガエビやイワガニでは未分化な造血幹細胞が存在し、種々の分化成熟過程にある細胞が発生し、さらに幼若な血球の3つの細胞群が分化段階ごとに小葉を形成し、末梢血中を循環している硝子様細胞は顆粒細胞に分化し、こう言った造血器官内での血球の発生、分化、成熟過程に関して一般的に見解の一致を見ている^{800,804, 839, 848, 850}。

van de Braak ら (2000, 2002)はクルマエビの造血器官を検討し、血体腔液内を循環中の血球、すなわち硝子様細胞、小顆粒細胞、顆粒細胞に相当する細胞を造血組織内で観察し、造血組織を構成する細胞を電顕的に1型~4型の4種に分類した^{867, 868}。1型細胞は無顆粒状の未熟な前駆細胞、すなわち原始血球 (血芽球)で、2型細胞と3型細胞に分化し、半顆粒細胞の分化段階を経由して、血体腔内では顆粒細胞に成熟する。2型細胞と3型細胞では顆粒の発達が乏しく、硝子様細胞の範疇に属する。造血巣の末梢部では幼若な未熟細胞 (1型細胞)が主体で、この細胞は造血組織の内部に移行し、中心部に近づくに従って2型細胞、3型細胞へと分化しする。これらの細胞には大型ないし小型の顆粒が発達し、甲殻類血球に対するモノクロナール抗体 WH8 では2型、3型細胞の顆粒には顆粒細胞、小顆粒細胞と同様に WH8 の活性局在が見られる。しかし、1型細胞と4型細胞とは WH8 陰性で、1型細胞は未熟な原始血球であり、4型細胞は造血組織の間質細胞に相当し、血球には帰属しない細胞である。造血器官内で発生、分化した血球は血体腔内に放出され、顆粒細胞は結合織内に蓄積し、さらに成熟する⁸⁶⁷。このように、超微形態学的分類にモノクロナール抗体を用いた免疫組織学的観察を加味し、これまでの知見を総括すると、甲殻類の造血器官内で未熟な前駆細胞(原始血球)から顆粒細胞への分化、成熟過程が辿れ、やがてこれらの細胞は血体腔に放出され、結合織内で貯留、成熟し、さらに硝子様細胞に成熟し、旺盛な貪食能を発揮するマクロファージに至る。

甲殻類の血球の血体腔内での増殖能は極めて低く(0.01%以下)、触覚付近の結合織ではほとんど増殖能を欠如している^{857, 863, 868}。しかし、造血器官内では、未熟な前駆細胞は高い増殖能を示し、顆粒細胞や小顆粒細胞の前駆細胞 (2型細胞、3型細胞)でも分裂像を有し、血体腔内では顆粒細胞や小顆粒細胞とも増殖能が極めて低下する⁸⁶⁸。しかし、リポ多糖類 (LPS)を投与すると、無処置群に比較して血体腔内を循環中の血球の増殖率は数倍にも達し、³H-サイミジン標識率は26倍にも増加する⁸⁶¹。造血器官でも LPS 投与後24時間以降で血球は分裂指数や血球総数が増加し、生理的食塩水の投与でも同様の変化が見られるが、増加の程度は LPS 投与に比べて軽度である⁸⁶³。しかしながら、甲殻類の種類によってはワタリ

ガニのように造血器官内で各種血球には細胞種別に異なった分化過程を示さないものもある⁸⁵⁰⁾。甲殻類の造血器官では貪食機能を示す固着性食細胞を欠如し、生体防御に関与する積極的な根拠は明確ではないことから、貪食能を發揮し、生体防御機構を保持する昆虫類の造血器官とは明らかに異なる⁸⁰⁰⁾。

上述した甲殻類の食細胞について総括すると、甲殻類の進化上重要なカブトガニ類では血球の大部分が顆粒細胞（顆粒状アメボサイト）で、単一細胞が主体をなすが、甲殻類では顆粒細胞、半顆粒細胞、硝子様細胞が食細胞として識別される。造血器官で食細胞の前駆細胞である原始血球（血芽細胞）が増殖し、半顆粒細胞を経由して顆粒細胞へと分化し、血体腔内に放出され、結合織内で成熟し、脱顆粒し、硝子様細胞に分化し、活発な貪食能を發揮し、甲殻類のマクロファージへと変態する。

④ 昆虫類：血球からマクロファージへの分化と増殖

昆虫類の生活史は胚仔、幼生、蛹の時期を経て変態し、成虫に成熟する。昆虫類の血体腔内を循環している血体腔細胞は他の動物種と同様に血球とも呼ばれる。血球には、従来原白血球（prohemocytes、protohemocytes）、プラズマ細胞（plasmatocytes）、顆粒細胞（granular cells）、シストサイト（cystocytes、凝固細胞 coagulocytes）、小球細胞（spherule cells、spherulocytes）、エノシトイド（enocytoids）の6種類が識別され^{800, 818, 819, 871)}、Gupta (1979)はさらに脂肪血球（adipohemocytes）を追加した⁸⁷²⁾。その他の細胞として、昆虫類の種類によっては有足細胞（ポドサイト podocytes）、ヴァーミフォーム細胞（vermiform cells: ヴァーミオサイト vermicytes）、顆粒状血球（granular hemocytes）などいろいろの細胞の種類が報告された^{818, 819, 871~874)}。しかしながら、有足細胞とヴァーミフォーム細胞とはともに超微形態学的にはプラズマ細胞に酷似し、これらの細胞を電顕的レベルで判別するのは困難である。栗原ら(1992、1997)はハスモンヨトウ (*Spodoptera litura*)の血球を有足細胞、プラズマ細胞、顆粒状プラズマ細胞（granular plasmatocytes）、顆粒細胞、小球細胞、エノシトイド、原白血球の7種類に分類し、さらに有足細胞を2型に区別した^{875, 876)}。このように、昆虫類では、種類によって血球の細胞型に差異が見られ、今日でもなお報告者によっても血球の命名には統一性を欠き、いろいろの名称が使用されている。

これらの血球のうち、生体防御に当たる細胞としては原白血球、プラズマ細胞、顆粒細胞、小球細胞、エノシトイドが挙げられる^{797, 815, 843)}。原白血球は小型の無顆粒細胞で、他の動物での硝子様細胞（hyaline cells: 別名、ヒアリノサイト（hyalinocytes）とも呼ばれる）に相当し、幼若かつ未熟な白血球とも言われる。その細胞は活発な分裂能を有し、他の血球に分化することのできる造血幹細胞としての役割を演ずる。プラズマ細胞は体液中を循環しているときは紡錘状の形態を取っているが、物体に付着すると、糸状あるいは膜状の突起を伸ばし、アメーバ状の細胞形態を示す。このような性状からプラズマ細胞は他の動物でのアメーバ状細胞（アメボサイト）に相当し、運動能、異物への接着能を示し、包囲化現象の後期反応に関与する⁸⁰⁰⁾。この細胞には H_2O_2 系は欠如しているが、酸ホスファターゼ、非特異的エ

ステラーゼ、 β -グルクロニダーゼなどの酵素を保有し、マクロファージとしての性格を具備している^{875, 876}。プラズマ細胞は昆虫類の多くの種類で、試験管内ならびに生体内での研究の成果から主要な貪食細胞と見做され、この細胞は昆虫マクロファージ (insect macrophages)とも呼ばれている⁸⁰⁰。しかし、ゴキブリ (*B. craniifer*)のプラズマ細胞ではミエロペルオキシダーゼ- H_2O_2 -ハロゲン系やニトロ青テトラゾリウム塩還元反応は欠如し⁸⁷⁷、またチョウ類の *Calpdes ethlius* ではプラズマ細胞は貪食能を発揮しない⁸⁸¹。しかし、ショウジョバエの成虫ではプラズマ細胞の殆どが貪食能を保有する。このように、プラズマ細胞は昆虫の種類によって貪食能を著しく異にする。

顆粒細胞は貪食能を有し、二酸化トリウム、墨汁、ラテックス粒子を摂取し、超生体染色上小顆粒は中性赤で陽性に可染される⁸⁷⁸。顆粒細胞は酸性粘液物質を含む顆粒を多数保有し、細胞表面から糸状突起を突出し、食作用や包囲化初期反応などの防御作用を営み、レクチンの産生、基底膜形成、創傷治癒などに関与し、マクロファージとしての機能を保有する⁸⁰⁰。顆粒細胞とプラズマ細胞との関連は両種の細胞には種々の点で相違点も見られるが、栗原ら(1992、1997)は顆粒状プラズマ細胞の存在を提唱し、顆粒細胞が顆粒状プラズマ細胞を経由してプラズマ細胞へと分化する過程を提示した^{875, 876}。

小球細胞は原形質内に小球 (spherules)と呼ばれる直径 2~5 μm の球状顆粒を保有し、この顆粒は超生体染色上中性赤で赤染し、ペプチドグリカンや β -グルカンなどに対する生物活性物質を合成する。エノシトイドは球形ないし楕円形の最大 30 μm にも達する大型の血球で、崩壊しやすく、この性状は昆虫の種類によって著しく異なる⁸⁷⁶。原形質内には三日月型の顆粒を保有し、顆粒内にはチロジンが含まれる。昆虫の血液を取り出し、外気に曝すと、黒変する⁸⁷⁶。エノシトイドはフェノール酸化酵素前駆物質を合成し、体液中に分泌し、メラニン色素を形成し、生体防御に関連する^{875, 876}。トノサマバッタ (*Locusta migratoria*)の凝固細胞もまた貪食能を示すことが報告されている^{879, 881}。この他、貪食能は欠如するが、腎細胞 (nephrocytes)は節足動物の大部分の種類に存在し、有足細胞類似の形態を示す。この細胞ではパイノサイトーシスが旺盛で、カルミン粒子、トリパン青、卵白などを摂取し、ライソゾーム内に蓄積し、解毒機構に関与し、老廃物を蓄積する細胞の一種と見做される⁸⁸²。この事実から Wigglesworth (1970)は腎細胞を脊椎動物の網内系に相当することを主張した⁸⁸³。この細胞は昆虫類の生体の種々の部位に見られるが、通常翼状筋の間で心臓の外側壁に付着する背側血洞内に存在し、囲心膜(心外膜)細胞(pericardial cells)とも呼ばれる⁸⁰⁰。この細胞は大型、卵形で、種々の顆粒、色素、空胞などを保有し、物質の蓄積、貯蔵に関与する^{800, 883}。

和合(1992)は完全変態を起すガ(蛾)やチョウ(蝶)などの鱗翅類やカ(蚊)やハエ(蠅)などの双翅類では幼虫の発育段階から血球の数は増加し、顆粒細胞やプラズマ細胞の割合は最も大きく、昆虫によっては 70~80%にも及ぶ種類があることを指摘した。さらに、血球の数や顆粒細胞やプラズマ細胞の変動は微生物感染と関連し、個体発生学的に細胞性防御反応を反映している⁸⁷⁹。幼虫は蛹化後造血器官の解離が起り、生体内に分散するため血球数は著しく

減少する。しかし、蛹化とともに血球の形態に変化が起り、とりわけ顆粒細胞とプラズマ細胞は大型化し、原形質内の顆粒は大型化し、密度を増す⁸⁷⁹⁾。これらの変化は血球数の減少を補い、細胞性防御反応を維持している⁸⁷⁹⁾。

昆虫類のうちで、キイロショウジョバエ類 (*Drosophila melanogaster*)の幼虫における血球はプラズマ細胞と結晶細胞 (crystal cells)とに識別され、プラズマ細胞は原形質内で封入体を欠如し、この細胞はフィラメント状プラズマ細胞(有足細胞 podocytes)と極めて扁平状

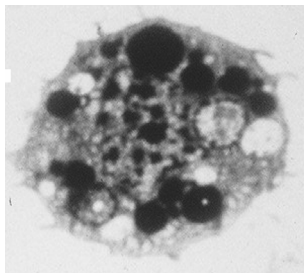


図 30 ショウジョバエのプラズマ細胞の超微形態。旺盛な貪食能を保有し、原形質内に多数の顆粒や空胞が見られる。

(古田恵美子先生提供)

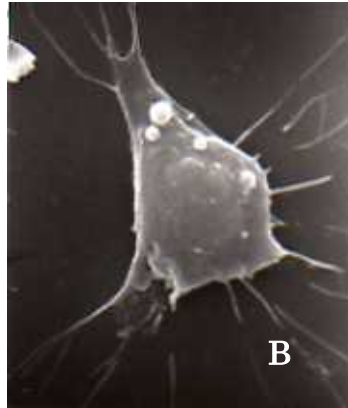
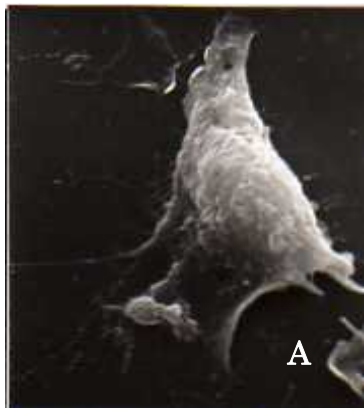


図 31 カイコ幼虫(5 齢幼虫)のマクロファージの走査電顕像。原形質は豊富で、A では膜状突起を伸ばし、B では多数の細い糸状突起を突出し、プラズマ細胞に相当する。

(和合治久先生提供)

の亜型 (層板細胞 lamellocytes)とに変化し、貪食能を示す^{884~887)}。これに対して、結晶細胞は結晶状封入体を多数保有し、貪食能を欠き、フェノール酸化酵素活性を示す。結晶細胞は蛹殻の形成に関与するメラニン前駆細胞と見做され、蛹殻の硬化や暗色化の過程に関与し、蛹に成ると、この細胞は消失する。変態脱皮後ショウジョバエの成虫の血球はプラズマ細胞から分化し、昆虫のマクロファージと見做される⁸⁸⁸⁾。墨汁を局所に注入すると、血球はとりわけ脚や平行棍に多数集族し、墨汁摂取細胞として観察される⁸⁸⁸⁾。この時期の血球は殆ど貪食性プラズマ細胞からなり、結晶細胞や層板細胞としては観察されない。成虫では造血器官は消退し、血球に分裂像は見られず、幼虫で散見される固着性の血球島も存在しない。以上の諸事実から、キイロショウジョバエの成虫の血球の殆どが貪食性のプラズマ細胞で、胚仔や幼虫の時期に造血器官で原白血球から分化したプラズマ細胞、有足細胞、層板細胞、

結晶細胞などが幼虫の蛹化や脱皮など変態過程で転化したものである⁸⁸⁸)。このように、キイロショウジョバエの血球は造血幹細胞としての原白血球から分化、成熟した一系統の細胞と想定されている(図 32 参照)。

以上、ガ、チョウ、カ、ハエ、バッタ、ショウジョバエなどの昆虫類の血体腔細胞(血球)の種類、細胞形態、ならびに食食能を含む生体防御作用について概説し、そのうち食食作用を発揮する細胞について述べたが、昆虫類の種類によって血球の種類を異にし、とりわけキイロショウジョバエの血球の種類は他の昆虫類とは著しく相違し、それらの血球の名称も異なっている。こう言った相違は昆虫類の種類による以外に、他の節足動物でも指摘されているように、血球の同定方法、採取時期、検索材料の固定、処理や染色方法などにも起因している。こう言った細胞形態学的な欠点を補うものとして、1990年代に入ると、ガ類 *Manduca sexta* や *Pseudoplusia includens*、ニクバエ *Sarcophaga carnaria* (flesh flies)、シリアゲムシ *Panorpa vulgaris* (scorpionflies)、ハチミツガ *Galleria mellonella*、ゴキブリ *Blaberus discoidalis* などの昆虫類での種々の血球に関して種々のモノクロナール抗体が作製され、これらの反応性から血球を物質レベルで解明する試みが為されるようになった^{889~898})。Willcottら(1994)はチョウ(鱗翅類) *Manduca sexta* の幼生の血球から140種類のモノクロナール抗体を作製し、4種の血球(顆粒細胞、プラズマ細胞、小球細胞、エノシトイド)に対する反応性を検索し、これらの抗体には一種の血球を選択的に認識する抗体、2種の血球と同時に反応する抗体、3種の血球に反応性が重複する抗体、さらにすべての血球と反応する抗体を区別し、プラズマ細胞、顆粒細胞、エノシトイドを個別に認識する特異的な抗体によって血球を選択的に判別することを可能にした⁸⁹¹)。Beetzら(2004)はこれらの抗体を用いて *Manduca sexta* の幼虫から蛹の血球の変化を検討した結果、顆粒細胞とプラズマ細胞の形態は変化し、モノクロナール抗体に対する反応性も多様に変化し、幼生期と蛹化の時期では血球の顕著な変化を惹起し、幼虫の最終脱皮期には小球細胞やエノシトイドは消失することを明らかにした⁸⁹⁸)。その他の昆虫類でも血球に対するモノクロナール抗体が作製され、種特異性が実証され^{889, 890, 891~895, 898})、例えば、Strand & Johnson (1996)はヤガ類 *Pseudoplusia includens* の血球に対して作製した11種のモノクロナール抗体の中からプラズマ細胞、顆粒細胞やある種の感染症に罹患した血球をそれぞれ個別に特異的な反応を示す3種類の抗体を選別し、それらの抗体による血球の種類を同定する上に有用であることを指摘した⁸⁹²)。しかしながら、これらモノクロナール抗体による検索によっても昆虫類に見られる種々の血球の異同に関しては未だ解明されず、食食能を発揮する細胞の相互関係は整理されるには至っていない。

昆虫類では、必ずしもすべての血球が血体腔液中を循環しているとは限らない。アラタ体(食道側腺 *corpora allata*)、噴門体 (*corpora cardiaca*)、マルピーギ管、脂肪体、筋線維などの種々の部位に血球が固着し^{800, 899, 900})、サシガメ(異翅類) *Rhondius prolixus* などの種類でも血球の大半が固着性である⁸⁹⁹)。昆虫類では生理学的状態のみならず創傷治癒や感染などの刺激状態でも、これらの部位に固着した血球が血体腔液中に放出され、血球数は変動

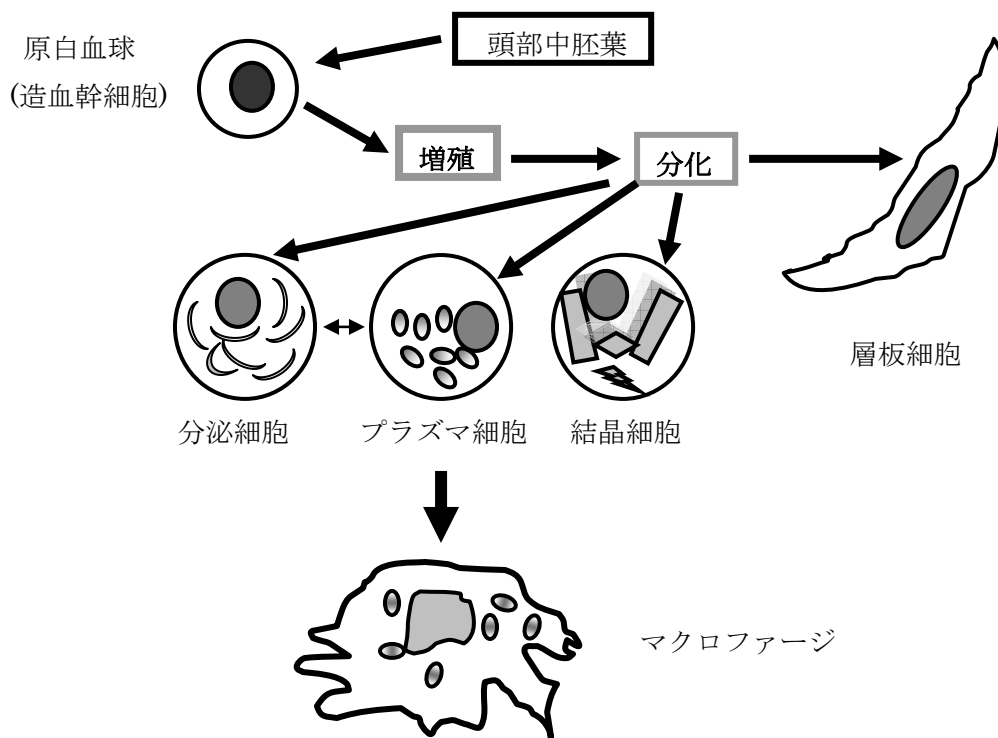
し、これは生体内局所の刺激状態に左右される⁸⁰⁰⁾。組織に固着した血球は血体腔液中を循環している血球と形態上や機能的に同一と見做され、ハチミツガ *Galleria mellonella* の幼虫を酢酸蒸気に曝すと、血体腔液中の血球は2~6倍に増加し、その多くはプラズマ細胞の形態を示す⁸⁰⁰⁾。このように、昆虫類の血球は循環している細胞の他に、組織には固着性の血球が在住し、循環中の血球でも細胞は分裂し、種々の食細胞に分化、成熟する。

昆虫類の造血組織には貪食作用を発揮する細胞が存在し、トノサマバッタの研究によってこの細胞は造血組織の食細胞が外部から侵入する病原体対して生体防衛上極めて重要な役割を演じることが明らかにされている⁸⁰⁰⁾。造血組織の分布は昆虫の種類によって異なり、いろいろの部位で造血組織の記載があるが、胸部成虫芽に接近した部位に存在し、成虫や幼虫では大動脈や心臓に随伴した特殊な造血組織で血球が産生されている⁸⁹⁹⁾。造血組織は、(1) 解離性の血球の群れから構成され、(2) 緩やかに詰まった血球がある限られた領域に明瞭な組織構造を示し、この組織には脊椎動物の組織マクロファージに相当する貪食細胞が存在する。この細胞はかつて貪食性網状細胞 (phagocytic reticular cells) と呼称されたが⁸⁰⁰⁾、この細胞はすでに述べた如く、今日では組織に定住したマクロファージに他ならない。さらに、(3) 造血組織は分化した血球から構成され、個々の血球はそれぞれ細胞膜で明瞭に区分されている^{800, 899)}。造血組織は線維芽細胞様細胞とコラーゲン線維との被膜によって囲繞され、被膜内の皮質域には未分化間葉細胞が観察され、血球芽細胞(hemocytoblasts)と呼ばれる造血幹細胞が存在する^{800, 899)}。以上の諸事実から昆虫類の造血組織では未分化間葉細胞から造血幹細胞、さらに血球へと分化し、組織内では固定性の食細胞、すなわち脊椎動物の組織マクロファージに相当する細胞への分化を示し、昆虫類の造血器官自体は、造血機能の他に、貪食作用を主とする生体防御機構を備えている⁸⁰⁰⁾。

昆虫類には、いろいろの種類があるが、胚仔では腹側神経索の上部に横たわる狭い帯状域の中胚葉が存在し、正中中胚葉 (median mesoderm) と呼ばれ、血球は正中中胚葉から発生する⁹⁰⁵⁾。Anderson (1963) はハエ類 (*Dacus tryoni*) の幼生では、正中中胚葉から血球は発生する他に、頭部ならびに軀幹前部の中胚葉から血球前駆細胞が発生することを記述した⁹⁰⁴⁾。昆虫類の血球発生に関する研究はショウジョバエで最も進んでいるので⁹⁰⁵⁾、ショウジョバエの血球発生について述べると、ショウジョバエでは胚仔期や幼虫期に造血組織が形成され、血球が産生され、血体腔へと放出される。造血組織の形成は胚仔期と胚仔後の時期との二つの主要な時期に分けられる⁸⁸⁸⁾。胎生初期では血球は胎芽形成期で前部中胚葉 (anterior mesoderm) から初発し、胎仔組織に移住し、コロニーを形成する。この血球は貪食能を発揮し、胎仔の各所組織でアポトーシスに陥った細胞を貪食する^{906~908)}。腸の前方にある血体腔に移住した血球の一亜群は結晶細胞へと分化する。胚芽形成の終盤には、背側血管に沿ってその前方の中胚葉から造血組織が発生し、分化が起り、胚仔後に幼虫の造血器官が形成される⁹⁰⁸⁾。三回脱皮した幼虫では造血器官は4~6対の葉から構成され、リンパ腺 (lymph glands) と呼ばれる。幼生期の血球はリンパ腺から産生し、循環系に放出され、幼虫の各所組織に分布する^{884~888)}。幼生期の造血器官(リンパ節)は前葉で分泌細胞、プラズ

マ細胞、少数の結晶細胞と原白血球を産生し、後葉では専ら原白血球が発生する⁹⁰⁹⁾。幼虫期での血体腔内の血球の種類は時期によって変化するが、その主要な貪食性血球はプラズマ細胞で、この細胞はマクロファージに相当し、他方、循環する少数の結晶細胞はメラニン形成に関与する。幼虫の変態時には、血球はマクロファージへと分化し、活発な貪食作用を發揮

図 32 ショウジョバエの血球分化におけるマクロファージの発生



(Lanot ら(2001)の原図⁸⁸⁸⁾一部改変)

し、死への運命を辿る幼生組織を貪食、処理し、ショウジョバエの変態過程に参画する⁸⁸³⁾。捕食寄生虫であるハチの侵入に引き続き、2回目の脱皮時期に卵が生み付けられると、幼虫の造血には劇的変化が起り、後葉の原白血球を含めて、リンパ腺のすべての血球は層板細胞 (lamellocytes)へと分化し、その多くは卵の周囲に集積し、囲包化現象に関与する⁸⁸⁸⁾。胎生期ならびに幼虫の時期に発生、発達した造血器官は蛹の時期に消失し、成虫では造血組織はみられなくなる。この事実から成虫の血体腔中を循環している血球は幼生期の造血器官で発生すると理解される⁸⁸⁸⁾。

個体発生学的にショウジョバエの胚仔で最初に発生する血球は前部中胚葉に由来する。Tepass ら(1994)は抗ペルオキシダシン・ポリクロナール抗体を血球マーカーとして使用して免疫組織学的に胚仔組織を検討し、ステージ 10 の後期で、原腸形成後約 2 時間の胚仔の前頭中胚葉 (procephalic mesoderm)に中胚葉細胞の一亜群として単離状の血球が出現することを確証した⁹⁰⁷⁾。この部位の中胚葉細胞はステージ 8~11 の時期に 4 回分裂し、血球に

分化する。前頭中胚葉に加えて、顎分節の外側や中腹側部の中胚葉からも血球が発生する。しかし、前頭中胚葉で、最も前部の中胚葉からは血球は産生されない。前頭中胚葉と顎分節の中胚葉をまとめて頭部中胚葉 (**head mesoderm**) と呼ばれ、この部位から血球が発生し、このことは頭部構造を欠損した突然変異ショウジョバエ (*Dicaudal Drosophila: DicD*) では血球が完全に欠如する事実から支持されている。この変異ショウジョバエでは、前頭中胚葉や顎部中胚葉を含む頭部、胸郭、前腹部を欠き、すべて幼生期に死亡し、成虫に発育することはない。前頭部ならびに顎部中胚葉を欠如する *DicD* では躯幹ならびに尾部の中胚葉の形成は障害されないにも拘わらず、血球の発生は見られず、この事実から躯幹ならびに尾部の中胚葉は血球の発生には関与しないことを物語る。*DicD* 変異ショウジョバエ⁹¹⁰、*twist (twi) / snail (sna)* 重複変異種^{911, 912}、*torso⁴⁰²¹ (tor⁴⁰²¹)* 変異種⁹¹⁰では細胞死が顕著である。*Twist / sna* 重複変異種では腹側中胚葉細胞の嵌凹が起らず、そのため腹側中胚葉から内臓諸器官は形成されず、内臓初器官の欠如によってこの変異種は胎生期に死亡する^{911, 912}。これらの *DicD* 変異種、*twi/sna* 重複変異種、*tor⁴⁰²¹* 変異種ではマクロファージが欠如しているため細胞死による核片が血体腔内に多量蓄積する。しかし、核片の多量出現にも拘わらずマクロファージの出現は惹起されない。この知見から細胞死の現象は血球の発生やマクロファージへの分化とは無関係で、アポトーシス自体がマクロファージの発生や分化を直接促すことではない⁹⁰⁷。胎生期を含めてショウジョバエでの細胞死でのアポトーシス細胞の貪食処理はマクロファージの一機能と見なされるが、この過程にはヒトやラット、マウスなどの哺乳類のマクロファージの保有するクラス B スカベンジャー受容体 **CD36** に相同する受容体、**Croquemort** が関与する⁹⁰⁸。頭部中胚葉に起源する血球は原白血球として発生し、ステージ 12 の早期で胚帯陥没の開始される頃に胚仔組織に移動を起し、腹側表皮と腹側神経索の間、腹側神経索と中胚葉との間、表皮原基の背側域や腸原基に沿って胚仔全体に分布する。原白血球はプラズマ細胞へと分化し、とりわけ脳や腹側神経索の周囲では貪食能を発揮し、細胞死に堕ちた細胞を貪食する⁹⁰⁴。ステージ 13 頃には血球の過半数が貪食能を発揮し、胎生末期には 90% がプラズマ細胞、すなわち昆虫のマクロファージに分化する⁹⁰⁷。

系統発生的に、節足動物は環形動物から進化したことが推定され、有爪動物は環形動物と節足動物との形態学的特徴を保有し、節足動物の環形動物から進化した系統発生的関係を示すことが推定上の根拠と見做されている⁵⁶⁵。しかし、節足動物が環形動物から直接発生したか否かに関しては現在なお不明で、節足動物の種類に関してもこれらの種類が一系統的 (**monophyletic**) 発生によるものか、あるいは多系統的 (**polyphyletic**) に発生したものかに関しては研究者によって見解に相違が見られる^{568, 800}。節足動物における血球の発生に関する観点からは昆虫類、多足類、有爪動物の比較、検討から一部の血球を除き、多くの血球の種類は共通しているが、これらの昆虫類、多足類などの節足動物と甲殻類との比較では血球の種類に共通する血球と相違する細胞があり、このような血球の種類に見られる相違は、さらに報告者によって使用された命名法の不統一や血球の採取時期、方法、さらに細胞の同定方法によっても起因している。

節足動物に共通した事実として循環系は開放性であり、毛細血管を欠き、扁形動物、環形動物、軟体動物などと同様に末梢組織の間隙やそれが拡張した血洞から成り、血体腔内に血体腔細胞(血球)が存在する。節足動物の血体腔内には種々の血球が識別され、血球の細胞型には節足動物の種類によって相違が見られる。しかし、節足動物のもっとも進化していないカブトガニの血球はその殆どが食細胞で、マクロファージに相当する。カブトガニでは造血組織を欠くことから、胎生期中胚葉に起源する未分化な単離状細胞が血体腔内で増殖、分化し、マクロファージに成熟し、貪食機能を発揮すると見做される。蛛形類、多毛類、有爪動物、甲殻類では種々の血球が血体腔を循環し、その中には貪食作用を発揮する食細胞が存在し、これには顆粒を保有する細胞や顆粒の見られない細胞が見られ、それらの細胞はいろいろの名称で呼ばれている。節足動物の種類によっては、食細胞は血中あるいは血体腔内で循環する間でも増殖、分化することが知られ、未分化な血球(原白血球)から派生し、原白血球は造血幹細胞と見做される。しかし、節足動物によっては、昆虫類、ことにショウジョバエのように循環中の血球は胚仔、幼虫の時期に造血組織で発生、分化し、他種の細胞型に分化転換するが、分裂能を欠如し、成虫の血球は胚仔ならびに幼生期に発生、分化した血球が終生生存し続け、最後には血球の殆どが昆虫マクロファージになる。

カブトガニ類以外では、節足動物の多くに造血器官が発達しているが、造血器官の局在や分布は種類によってことなり、血球の発生様式にも相違が見られる。一般的に造血巣内では造血幹細胞に相当する未分化な血液細胞から血球へと分化し、成熟し、その中から上記のように種々の名称で呼ばれる貪食能を専業にする細胞群が発生する。種々の組織内にも固着性の食細胞が存在し、昆虫類の造血器管では貪食細胞が局在し、造血機能と同時に貪食作用による生体防衛機構をも営んでいる。節足動物の食細胞は造血器官での産生ばかりではなく、血体腔内ならびに血中で分化し、食細胞の発生や分化は病原体の感染や共生との関連が深く、節足動物の刺激状態によって左右される。この際、造血器官で派生する造血幹細胞(原白血球)は未分化な中胚葉性細胞からの起源が指摘され、この細胞は細網細胞と呼ばれている。個体発生学的には、昆虫類、とりわけショウジョバエで中胚葉組織での血球の発生が解明されている。節足動物のうちで、種類によっては、血球の他に、局所組織に固着性の食細胞が存在し、この種の細胞は脊椎動物の組織マクロファージに相当する。この種の食細胞は中胚葉起源の血球からマクロファージへと分化、成熟し、組織に固着すると見做される。

(g) 棘皮動物：体腔細胞からのアメボサイトへの分化とその多様性

棘皮動物 (Echinodermata)は次項で述べる原索動物とともに後口動物に属し、ヒトデ、クモヒトデ、ウニ、ナマコ、ウミウリなどが含まれ、ヒトデ綱 (ヒトデ (海星) starfish)、クモヒトデ綱 (クモヒトデ (蛇尾) serpent star (英名: ヘビヒトデ)、ウニ綱 (ウニ (海胆))、ナマコ綱 (ナマコ (海鼠))、ウミユリ綱 (ウニユリ (海百合)、ウミシダ)の5綱に分類される。幼生は左右相称であるが、変態して生体に成育すると、5放射相称の形態を示すものが多い。体腔内には消化管、生殖器、水管系 (canal)が発達し、水管系では体液と海水とが混在する。

体腔は内臓周囲に形成され(内臓周囲体腔 *perivisceral coelom*)、体腔液による体内での物質の運搬に重要な場を提供し、体腔を縁取る線毛によって体腔液の流動が起る。棘皮動物では体腔に起源を有する血系 (*hemal system*)と呼ばれる開放循環系が存在し、これは血洞 (*blood sinus*)と組織間隙 (*lacunae*)の延長によって形成される。ヒトデの血系は口の周囲で水管系の環状水管を取り囲み、血環 (*hemal ring*)を形成する。石管付近で口から遠ざかり、放射水管付近の各々の腕へと伸びている。血系の内面には血管内皮を欠き、組織細胞が体腔に直接接している。軸器官系は軸器官(軸腺)と背囊から成り、軸器官はスポンジ状の造血組織で、ウニやヒトデでは石管に沿って存在する。体液は血リンパ液 (*hemolymph*)で、軸器官系、血系、体腔を環流し、背囊には収縮性があり、その収縮は軸腺の一部に圧が加わり、体液に循環が生ずる。環状水管には小囊 (*polian vesicles*)とティーデマン体(*Tiedemann bodies*)と呼ばれる組織構造体がしばしば随伴する。

ヒトデはすべての棘皮動物の中で体腔細胞の種類が少なく、アメボサイト以外の細胞は極めてまれであって^{914~916}、有棘類 *Poraniopsis inflata* では桑実状細胞 (*molura cells*)、小型色素細胞、硝子様形質細胞 (*hyaline plasma cells*)の存在が報告されている⁹¹⁵。体腔細胞の中で優位を占めるアメボサイトは大型で、形態を異にする2つ型に分けられる^{914, 916, 917}。一つの細胞型は花弁状配列を示す細胞突起を伸ばし、浮き袋状の形を取ることから袋状アメボサイト (*bladder amebocytes*)と呼ばれ、他の細胞型は分枝のない糸状の細胞突起を有するもので、毛様アメボサイト (*filiform amebocytes*)と命名された。これら2型のアメボサイトは機能を異にし、袋状アメボサイトは異物貪食を行い、毛様アメボサイトは凝固反応に関与する⁹¹⁴。両型のアメボサイトの関連に関しては同一細胞の異なった形態表現であって、凝固反応を惹起する状態では袋状アメボサイトは毛様アメボサイトに変態し、ヒトデとナマコのアメボサイトでは、シス테인を用いて凝固反応を抑制すると、袋状アメボサイトのみになり、毛様アメボサイトは消失する⁹¹⁸。これらの事実から毛様アメボサイトは凝固反応に関与することが明らかにされている。超微形態学的には、体腔アメボサイトは円形ないし嵌凹した核、豊富なライソゾーム、緻密小体、粗面小胞体、リボゾーム、ゴルジ装置、ミトコンドリアなどを保有する⁹¹⁶。ヒトデの体腔アメボサイトは活動性に富み、運動性の細胞で、従来栄養摂取に関与すると考えられていたが、*Endean (1966)*によれば、この細胞には食物の摂取、運送、貯蔵への関与を示す根拠はなく、本来の機能は貪食ならびに凝固反応への関与にあると主張した⁹¹⁵。以上の知見から、ヒトデのアメボサイトは貪食機能や凝固機転に関与し、袋状アメボサイトは貪食機能を発揮し、毛様アメボサイトは凝固作用を有し、機能によって形態を異にし、両細胞型は同一細胞の異なった様相と見做される。

ウニの体腔細胞に関しては、研究者によってその種類もまちまちであったが、*Johnson*ら(1969)、*Chien*ら(1970)、*Bertheussen & Seljelid* (1978)、*松谷* (1992)は *Strongylocentrotus purpuratus*、*S. franciscanus*、*S. drobachiensis*、*S. nudus* のオオバフンウニでアメーバ状細胞 (貪食性アメボサイト、*phagocytic amebocytes*)、鞭毛細胞 (*vibratile cells*)、赤色桑実状細胞 (*red morula cells*: 赤色小球細胞 *red spherule cells*)、白色桑実状

細胞 (white molura cells : 無色小球細胞 colorless spherule cells)の4種類の体腔細胞(血球)を区別した^{915~924}。さらに、Vethamany & Fung (1971)は *S. drobachiensis* で2種の細胞型を追加し⁹²⁵、Liebman (1950)はムラサキウニ *Arbacia punctulata* でその他の細胞型を報告した⁹²⁶。Cervello ら(1994)はメトリゾエート酸塩勾配法でウニの体腔細胞を遠心分離し、形態学的に6つの亜群に分類し、無色小球細胞の一群に卵黄前駆蛋白のヴィテロゲニン(vitellogenin)の産生、分泌機能を証明した⁹²⁷。

これらの体腔細胞の中でアメーバ状細胞の数が最も多く、貪食能を有し、アメボサイトと呼ばれる。アメボサイトは形態学的にヒトデの体腔細胞と同様2型に区別され、袋状ないし花弁状アメボサイト (bladder or petaloid amebocytes)、毛様アメボサイト (filiform amebocytes)と名付けられる⁹¹⁸。これらの細胞型は同一細胞の異なった側面を反映し、体腔液から採取したばかりの時期では、細胞は大型で、偽足突起が大きく、袋状ないし花弁状を示し、袋状ないし花弁状アメボサイトの形態を取り、やがて細長い細胞突起を伸ばし、スライドガラスなどの異物接着性を示す。この型のアメボサイトは活動期の細胞で、貪食能が顕著である⁹¹⁸。これに対して、毛様アメボサイトは貪食能に乏しく、創傷表面での凝固機転に関与し、抽出した体液で迅速に凝固を起す⁹¹⁸。このように、貪食能の旺盛な袋状ないし花弁状アメボサイトは貪食作用に乏しい毛様アメボサイトに変化し、凝固作用に関与することが一般的に容認されている⁹¹⁶。これに対して、Booolootian & Giese (1959)は貪食性アメボサイトによって凝固作用を刺激する因子を放出する破裂細胞 (explosive cells)を報告し、凝固作用に関与する細胞は毛様アメボサイトとは別種の細胞であると主張した⁹¹⁴。この凝固作用に関与する細胞の本態に関しては脱顆粒した小球状細胞^{919~921} やヴィテロゲニンを産生、分泌する無色小球状細胞の一亜群と見做す報告もある⁹²⁴。

ウニのアメボサイトの貪食機構には異物選択性が推定され、ヒト赤血球や細菌の処理によって貪食能が亢進し、体腔液にはオプソニン効果が指摘され、補体 C3b に対する受容体の発現が報告されている^{925~927}。ライソゾーム酵素による細胞内消化、H₂O₂の産生、殺菌作用を有する。この食細胞は接触反応による細胞性傷害作用を示す。紫ウニの体腔細胞には多数のスカベンジャー受容体システイン・リッチ・ドメイン遺伝子の発現が証明され、多岐に亘る機能への関与が指摘されている⁹²⁸。袋状アメボサイト、すなわち、貪食性アメボサイトは細菌を貪食し、体温の上昇と関連し⁹²⁹、フェリチン、墨汁、酵母などの投与実験で、内臓周囲の体腔から口周囲の結合織へと炎症性刺激に反応し、遊走し、炎症巣に浸潤することが実証されている^{930~932}。

創傷表面は凝固機転に引き続いて貪食性アメボサイトや赤色小球状細胞によって覆われ、周囲の表皮細胞が伸展し、表皮は再生する⁹³¹。ウニの貪食性アメボサイトはヒトデの体腔アメボサイトと概ね類似した超微形態を示す。しかし、細胞形態はまちまちで、ヘテロクロモゾームの核と核小体、滑面ならびに粗面小胞体の分布、良く発達したゴルジ装置、貪食空胞などが多く、貪食空胞内には他の体腔細胞の細胞片を内包する^{922, 925}。Rorges ら(2005)はウニの内臓周囲の体腔を口部(oral)と口から遠ざかる反口部(aboral)に区別し、貪食性アメ

ボサイトは部位によって異なる二つの亜群の存在を明らかにした⁹³³。すなわち、彼らは反口部に分布する体腔細胞に比べて、口部の体腔細胞は培養 30 分後のイースト菌貪食能が高く、核内鉄類晶質を保有する貪食性アメボサイトが豊富で、アクリルアミドゲル電気泳動上口部域と遠口部では体腔細胞の蛋白分画に差異のあることを報告した⁹³³。

Lin ら(2001)はムラサキウニ *Arbacia punctulata* の体腔細胞について抗ヒトモノクロナール抗体の反応性を検討し、貪食性アメボサイトは CD14、CD56、CD158b に陽性反応を示し、CD3、CD4、CD8 とは反応せず、抗ヒト・マクロファージ・モノクロナール抗体でも免疫細胞化学的にウニの貪食性アメボサイトの同定が可能であることを明らかにした⁹³⁴。Koros ら(1988)は *Echinus esculentus* と *Strongylocentrotus purpuratus* とで体腔細胞の CD56、CD57 の陽性像を報告し、ヒト NK 細胞の表面抗原に類似の分子構造を保有することを報告した⁹³⁵。これらの事実は貪食性アメボサイトがマウスなどの哺乳類の単球/マクロファージに発現するリポ多糖類(LPS)ならびに LPS 結合蛋白に対する受容体(CD14)としての機能を有し、神経細胞接着分子(N-CAM: CD56)、主要組織適合複合体(MHC)クラス I 分子に就いての NK 細胞受容体ファミリーに属する膜蛋白(CD158b)を有し、自然細胞傷害作用を発揮することを意味する⁹³⁴。このように、ウニのアメボサイトは哺乳類の単球/マクロファージと NK 細胞との性格を同時に保有し、この細胞はマクロファージと NK 細胞との分化がまだ起っていない段階と推定される。

ナマコの体腔細胞はアメボサイト、血球 (hemocytes)、リンパ球、桑実状細胞 (morula cells: 小球状細胞 spherulated or spherule cells)、結晶細胞 (crystal cells)、鞭毛細胞 (vibratile cells)、紡錘形細胞 (fusiform cells)など 7~9 種類の細胞型に区別される^{918, 938~940}。これらの細胞型のうち、血球は核を有し、ヘモグロビンを産生し、下等脊椎動物の有核性赤芽球、あるいは哺乳類の赤芽球に相当する⁹⁴¹。リンパ球はアメボサイトに次いで多く、6~8 μ と小型、円形で、核が細胞の大部分を占め、原形質に乏しく、超微形態学的にも豊富な遊離リボゾーム以外には特異的な細胞小器官を欠く⁹¹⁵。しかし、リンパ球と言われる細胞の中には、核が嵌凹しているものがあり、核中心に 1 個核小体を有する⁹¹⁵。Hetzl (1965)はこのリンパ球がアメボサイト、血球、桑実状細胞(小球状細胞)などが派生する幹細胞であると主張し、その根拠としてリンパ球とアメボサイト、血球、桑実状細胞との間には中間型の存在を指摘した⁹⁴⁰。

ナマコでもヒトデやウニの場合と同様に、アメボサイトが体腔細胞の中で最も豊富に存在する。超微形態学的に袋状ないし花弁状アメボサイト (bladder or petaloid amebocytes)と糸状細胞突起を伸ばした毛様アメボサイト(filiform amebocytes)とに区別され、さらに萎縮状の袋状あるいは花弁状細胞突起と薄板足状突起(lamellipodia)を有する中間段階の細胞が観察され、所謂 移行型アメボサイト (transitional amebocytes)と呼ばれている⁹⁴⁰。袋状ないし花弁状アメボサイトから毛様アメボサイトへの移行過程は微速連続撮影による動的变化でも実証され、両細胞の移行が確証されている⁹⁴⁰。アメボサイトは体腔内に注入したヒツジ赤血球や蛍光ラテックス粒子を貪食し、貪食後アメボサイトは袋状アメボサイトから

毛様アメボサイトへと変態する^{941, 942)}。ナマコのアメボサイトもまたヒトデやウニのアメボサイトと同様に食食機能と凝固機能を有するが、ヒトデのアメボサイトとは異なり、食物の摂取、消化、運送にも関与する。ウミウリやクモヒトデなどその他の種族の棘皮動物でもアメボサイトの存在が知られている⁹¹⁸⁾。

棘皮動物における体腔細胞、とりわけアメボサイトの起源に関しては種々の事実が明らかにされている。ヒトデでは、脊椎動物のリンパ組織相同器官の存在が考慮され、この器官は水管系の石管に接続し、軸器官を環流する血系で、常に血リンパに接する部位に位置する軸血洞 (axial blood sinus) であり、ヒトデに刺激が加わると、軸血洞を流れる血リンパを介して抗原刺激を受ける好適な場所である。Leclerc (1973) はに西洋わさびペルオキシダーゼ (horseradish peroxidase: HRPO) を反復注射すると、軸器官がペルオキシダーゼに反応する物質が産生することを明らかにした⁹⁴³⁾。もう一つの部位はティーデマン体と呼ばれる環状水管に付着した一対の組織で、吸収機能や食食機能の遂行上高度に特殊化され、体腔細胞や線毛細胞を多数保有している。ティーデマン体はヒトデの末梢に放射状に水路様の構造によって区分され、個体の主要な組織間隙と連なり、体腔細胞や間葉細胞の周囲を体液(血リンパ液)が環流している。これらの軸器官付近の放射性血洞やティーデマン体はヒトデでのリンパ組織相同器官としての原始的組織と見做され、Ferguson (1966) は³H-サイミジン・オートラジオグラフィーを用いてヒトデ *Asterias forbesi* を検討し、これらの組織は³H-サイミジン粒子で標識されることを観察した⁹⁴⁴⁾。しかし、その標識は他の組織と比較して、必ずしも高率ではない⁹⁴⁴⁾。これに対して van den Bossche & Jangoux (1976) はヒトデ *Asterias rubens* の体腔細胞が体腔被覆上皮から由来すると主張した⁹⁴⁵⁾。

ナマコでの広汎な研究によれば、無刺激状態や種々の刺激状態において体腔細胞には分裂像は観察されず、ヒトデでも持続的出血から回復した状態では体腔細胞の分裂像は認められない。ウニでは³H-サイミジン・オートラジオグラフィーで体腔細胞は標識されるが、これが増殖を意味するか否かに関しては見解の一致を欠き、体腔液内での体腔細胞の分裂に関して確定的ではない。以上のことから、棘皮動物では、体腔細胞は分裂能を欠き、やがて死滅し、体腔内で分裂を繰り返し、永続的に生存するものではない。従って、体腔細胞の起源は組織内での増殖に求められる。しかしながら、ナマコでの検討では、呼吸器、体壁、消化管壁、水管系、生殖系などのいずれの部位でも体腔細胞の増殖は認められず、Hetzl (1965) はナマコでは体腔細胞の供給源として棘皮動物のリンパ組織相同器官と見做される血系に求めた⁹⁴⁰⁾。血系は血管内皮を欠き、周囲を間葉性結合組織細胞で囲まれており、未分化な結合組織細胞からリンパ球様の形態を取る間葉性幹細胞が発生し、この幹細胞が体腔細胞に分化し、アメボサイトへと成熟する。このような過程は軸腺の主要な機能で、ナマコではその発達は貧弱であるが、軸腺は石管の基部では豊富なアメボサイトで充満された組織間隙から成り、間葉組織での結合組織細胞からのアメボサイトの発生と分化過程が考慮される。

ナマコの環状水管にある小嚢 (polian vesicles) もまた免疫学的反応性組織と言われ、サバヒ (*Chanos chanos*) 血清の反復注射によって小嚢壁は肥厚し、体腔細胞の群生が起る⁹⁴⁶⁾。

以上の諸事実から、Stang-Voss (1976)は棘皮動物のアメボサイトは脊椎動物で提唱された Aschoff・清野の網内系に相当すると主張した⁹⁴⁷⁾。ナマコでは、飽食状態のアメボサイトは呼吸器を通じて体外に排泄され、トデでは表皮の乳頭部にアメボサイトが群生し、破裂して体外に放出される過程が判明している。

Metchnikoff (1892)は棘皮動物の個体発生上原腸形成過程で間葉細胞が体腔に到達すると、その直後に貪食能を発揮し、局所に侵入した物体に向かって移動し、接着し、完全に囲包化することを報告した²⁾。Huvard & Holland (1986)はフェリチンを海水中に加えると、ヒトデ(*Patiria miniata*)やウニ(*Lytechinus pictus*)の幼生が腸管腔から間葉細胞のパイノサートーシスによってフェリチンを取り込むことを実証したが、ラテックス粒子や澱粉顆粒は取り込まれなかった⁹⁵⁰⁾。ウニの個体発生では、原腸形成前の割球形成過程で発生する間葉細胞を一次性間葉(primary mesenchyme)と、原腸形成後骨格形成に関与し、種々の細胞種に分化する二次性間葉(secondary mesenchyme)とに大別される⁹⁴⁹⁾。Silva (2000)は受精後卵細胞で発達する一次性間葉細胞は遊走能を有し、ラテックス粒子を胞胚腔内に注入すると、局所の細胞外基質と結合し、間葉細胞はラテックス粒子に接着する⁹⁴⁸⁾。しかし、この時期の一次性間葉細胞はラテックス粒子、澱粉顆粒、あるいはイースト菌を貪食することはない⁹⁵⁰⁾。二次性間葉細胞は原腸形成後線維芽細胞を始め種々の骨格形成性間葉細胞(skeletogenic mesenchymal cells)に分化し、胞胚腔細胞(blastocoelar cells)は原腸形成初期に原腸の先端部から遊離した間葉組織から発生し、多極性で、腸と表皮の間で原形質を伸ばし、網状構造を示す。この時期の胚仔にイースト菌を注入すると、原腸形成中期の二次性間葉細胞は貪食能を発揮し、この時期は間葉細胞が胞胚腔細胞として腸原基の先端部から遊離し、胞胚腔内に移動し、原腸の先端部を形成する時期に相当する⁹⁵¹⁾。この時期の間葉細胞が示した貪食像は成熟したウニの内臓周囲体腔内の貪食性アメボサイトのイースト菌貪食像と同一で、Metchnikoff (1892)が最初に提示したヒトデ(*Astropecten pentacanthus*)の幼生での腸原基先端部からの食細胞、すなわちマクロファージの発生過程と軌を一にする。なお、胞胚腔細胞は二次性間葉を形成する細胞の一亜群で、ウニ胚仔の胞胚腔内では、線維芽細胞に分化する。以上の諸事実から、ウニの個体発生上原腸形成後腸管の先端部で胞胚腔細胞が二次性間葉細胞から発生し、線維芽細胞へ分化する一方、体外から異物が侵入すると、マクロファージへと転化し、貪食能を発揮し、胎生初期の防御機構に関与していると思われる。

すでに述べた如く、Metchnikoff (1892)の行ったヒトデの幼生(ビピンナリア幼生)でのアメボサイトの発生に関する実験が食細胞学説の端緒ともなった²⁾。近年この実験は金子、古川ら(2005)によって再吟味された^{352, 353)}。ビピンナリア幼生の大きさは0.5~1mm、透明で、内部の細胞の動態を外部から観察することが可能である。体表は外胚葉の表皮から成り、口と肛門を結ぶ内胚葉との間には間充織、すなわち間葉組織が介在する。金子ら(2005)はビピンナリアの間充織細胞の動態を微速度撮影法で検討し、間充織細胞が緩やかに内部から体表へと移動し、巡回していることを明らかにした。間充織細胞は細胞突起で相互に接触し、ル

一ズな網状構造を取り、互いに位置を変えながら移動する。間充織細胞に特異的なモノクロナール抗体を作製し、免疫組織学的あるいは免疫蛍光法によって検討した結果、間充織細胞は外胚葉、内胚葉の上皮細胞の基底側に沿って密に分布する。同種の間充織細胞を注入すると、宿主の間充織細胞と共存する³⁵¹⁾。間充織細胞は膠原線維に親和性を示し、線維芽細胞の性格を有する^{352, 353)}。これに対して、化学的処理を施した間充織細胞を注入すると、宿主の間充織細胞は注入細胞を異種細胞と認識し、貪食する³⁵¹⁾。体外から異物を注入すると、間充織細胞は異物と認識し、貪食能を示し、アメボサイト、すなわち棘皮動物のマクロファージとしての機能を発揮する³⁵²⁾。間充織細胞は死滅した上皮細胞を捕食する像が観察され、あるいは蛍光ビーズを含んだ海水で幼生を一晩飼うと、胞胚腔内の一部の間充織細胞に蛍光物質が観察され、自然の海でも胚胞腔内に侵入する異物を貪食しており、体外からの異物注入以外でも生体内で間充織細胞が関与する³⁵³⁾。納豆菌などの大きな異物を注射した場合、多数の間充織細胞がアメボサイトとして集合し、活発な貪食作用を発揮し、集合塊を形成し、この事実はかつて一世紀以前 Metchnikoff (1892)が薔薇のトゲを刺したビピンナリア幼生で観察したトゲの周りにアメーバ状遊走細胞集積像を再現したものである。電顕的にはアメボサイトによって捕食され切れない納豆菌は間充織細胞で囲包化され、細胞は相互に融合し、やがて多核性巨細胞の形成が観察される³⁵³⁾。

以上の諸事実から、ウニやヒトデの幼生での検討を含めて、棘皮動物の間充織細胞は間葉細胞で、線維芽細胞としての性格を保持し、外界から侵入した病原体や異物に対して活発な貪食能を発揮し、アメボサイト、すなわち棘皮動物のマクロファージへ変態し、生体防御作用を営むことになる。すなわち、棘皮動物では間葉細胞由来の線維芽細胞とマクロファージとの起源的同一性を物語っている。

(h) 原索動物

脊索動物 (Chordata)は新口動物で最大の種族で、脊椎動物、頭索動物、尾索動物の3種族に分けられる。後二者は脊椎を欠き、脊椎動物とは区別され、原索動物 (Protochordata)と総称される。原索動物は幼生期から一生を通して背骨の原型である脊索 (chorda、notochord)と言う原始的な脊椎を持ち、脊椎動物に近い。この動物は頭索類 (Cephalochordata)と尾索類 (Urochordata)とに分けられ、前者にはナメクジウオが属し、後者にはホヤやサルパなどが含まれる。

① ナメクジウオ (頭索類) : マクロファージは未発達で、炎症や創傷治癒には参画しない

ナメクジウオは魚の形をしているが、魚類とは明らかに異なり、心臓を欠き、開放循環系を示す。血管は脈動性で、血流を生じ、血液は腹行大動脈では前方に流れ、大動脈弓を通して咽頭障壁上方に押し上げられる。血液は腹行動脈から一対の背行動脈に集められ、咽頭の後部で合流し、一本の背行大動脈になり、隙窩へと移行し、組織間隙を循環し、組織に配給される^{567, 568, 952~956)}。隙窩には、血管内皮を欠き、毛細血管もなく、血液は直接末梢組織

に接触する。組織間隙から血液は集められ、腹行大動脈に戻る。血液には酸素を運搬する色素は存在しない。Rähr(1979)は墨汁を血管内注入によって血管網を検討し、血管腔の内面には内皮細胞を欠如し、血管壁は基底膜や筋細胞によって形成されていることを明らかにした⁹⁵⁷⁾。

脊椎動物と比較すると、ナメクジウオの囲鰓腔が広いために、逆に体腔は非常に狭い。しかし、体腔はいろいろの部位に形成され、各体腔の内面は中胚葉由来の上皮、すなわち中皮(mesothelia)で覆われている。ナメクジウオの体腔内には間葉性細胞は存在せず、体腔壁には筋組織が発達し、筋組織は脊椎動物同様に体性筋(somatic muscles)と内臓性筋(visceral muscles)とに区別される⁹⁵³⁾。前者は横紋筋、後者は横紋筋と平滑筋とから成り、いずれも中皮から発生する。ナメクジウオの皮膚は丈夫な体を鞘状に覆い、光沢があり、透明に近い。表皮は単層の円柱上皮で、基底膜で裏打ちされ、真皮はコラーゲン線維層、殆ど線維を含まないゲラチン層、中皮から成り、ゲラチン層には細胞成分に乏しく、僅かに線維芽細胞が散在する。中皮で覆われた皮下管(cutaneous canal)が発達している⁹⁵³⁾。

「Metchnikoffの食細胞学説」の項(p. 3)で述べた如く、Metchnikoff(1892)はナメクジウオが血球を欠き、アメーバ様の結合織細胞も数は極く僅かで、硝酸銀での催炎実験や創傷実験でも三胚葉性動物の中では炎症反応を惹起しない例外的な動物として注目した²⁾。この事実は今日でも実証され⁴⁰⁾、ナメクジウオでは血球の欠如する事実はFranz(1927)⁹⁵⁴⁾、Möller & Philpott(1973)^{955, 956)}によって再確認されたが、その後Rähr(1981)は血管腔内に血球の存在を報告した^{957~959)}。ナメクジウオは開放血管系で、随所に見られる血洞壁には内皮細胞を欠如し、基底膜には直径54 nmの孔が開いており、物質交換を行っている⁹⁵³⁾。血洞ないし隙窩の周囲は結合織で取り囲まれているが、その多くは基底膜と細胞外物質から成り、間葉性細胞などの特殊構造は見られない。血管が太くなると、内面を覆う細胞が出現するが、これは内皮様に配列した血球であって、細胞間には内皮に特有の細胞接着装置を欠き、内皮細胞とは明らか形状を異にする^{953~962)}。Rähr(1981)によって報告された血球は内皮様の血管内面を覆う細胞が血液内に浮遊したもので、アメーバ状、遊走性を有し、内皮様血管被覆細胞とともに外来性の蛋白を取り込む機能を発揮し^{961, 962)}、マクロファージの一種である。Rhodes & Ratcliffe(1982, 1983)はナメクジウオには体腔細胞として固定型ならびに遊離型のマクロファージの存在を指摘し、これらのマクロファージは体腔周囲に注入した細菌を貪食することを観察した^{961, 962)}。体腔内を走行する血管の周囲は中皮で取り囲まれ、筋上皮、基底膜と細胞外基質が介在し、体腔マクロファージは中皮起源である。

Silvaら(1995)はナメクジウオの末梢部を切除し、創傷部位の変化を検討した結果、光顕的ならびに超微形態学的にマクロファージや食細胞の反応は起らず、受傷後24時間で体表面は表皮で覆われ、傷は治癒すると報告した⁴⁰⁾。さらに、縫合糸で筋肉を縫い併せ、縫合糸周囲に起る経時的変化を検討した結果、マクロファージや白血球の浸潤、増殖ならびに反応は起らず、手術後13日には、縫合糸の周囲には細胞反応が見られ、集簇した細胞は超微形態学的に内皮細胞であることが実証された。すでに述べた如く、Metchnikoff(1892)はナ

メクジウオでは組織傷害や創傷治癒過程で炎症反応は起らず、マクロファージ浸潤のないことを報告し、その理由としてこの動物が特有な丈夫な被膜 (**limiting membrane**)で守られているためと考えた²⁾。その後、この動物の上皮細胞から産生された粘液ではレクチン活性⁹⁶³⁾、凝集素^{964~967)}、蛋白融解阻害酵素⁹⁶⁶⁾、リゾチーム⁹⁶⁸⁾などの活性が報告され、液性因子の存在が指摘され、これらの作用が炎症を抑制しているのではないかと考えられた。しかし、ナメクジウオでは体腔内に遊離型ないし固定型のマクロファージが少数ながら存在し、食食機能を営んでいる。それにも拘わらず、「ナメクジウオでは、何故炎症反応に際してマクロファージの動員、浸潤が起らないのか？」の理由を説明するのに十分な根拠は今日なお得られてはいない。マクロファージ遊走阻止因子 (**macrophage migration inhibitory factor: MIF**)はマクロファージの遊走や活性化を阻害する因子で、哺乳動物では炎症巣で単球、活性化T細胞、内皮細胞、脳下垂体前葉細胞などから刺激によって産生、分泌される。最近、Duら(2003)は中国産ナメクジウオ (*Branchiostoma belcheritsingaunese*)で、ヒト、ウシ、ラット、アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*)、メクラウナギ、ヤツメウナギなどと同様にMIF 遺伝子の発現を証明し、原索動物から種々の脊椎動物への進化を裏付ける分子標識の一つと見做した⁹⁶⁹⁾。しかし、最も重要な要因はマクロファージの起源と供給源と見做される間葉細胞が未発達であるためと思推される。

② ホヤ (尾索類)： 原腸由来の中胚葉から血芽細胞の発生、造血結節内での増殖、末梢組織局所でのマクロファージへの分化

尾索類にはホヤ類、サルパ類、尾虫類が属する。尾索類は全体が袋状の鞘で覆われ、「上着あるいはガウンを着たような」と形容され、通常被囊類 (**tunicates**)とも呼ばれている^{567, 568)}。ホヤ類やサルパ類の鞘の入り口は入水管、出口は出水管と呼ばれ、入水管は口に広い咽頭が続く。咽頭壁には多数の裂け目があり、水分は濾過され、囲鰓腔に出て、出水管から排出される^{567, 568)}。しかし、被囊類には排出器官はなく、その代わり血中や組織内のアメーバ状遊走細胞が排出系の役割を果たしている^{567, 568)}。被囊類の体壁は被囊膜 (**tunic**)と呼ばれるゲラチン様の極めて強靱な結合織で覆われ、この組織は蛋白、種々の塩類、植物の構成体であるセルローズに近い物質 **Tunicin** などから構成される。これらの物質は表皮から分泌され、その中には血管や血球を含む中胚葉由来の組織が組み込まれ、表皮の外側で間充織を形成する。従来、被殻類に関してはホヤの研究が広く行われているので、以下ホヤのマクロファージの発生と分化について述べる。

ホヤは英名で **sea squirt** (海の水鉄砲)と言われ、単体で生活する単体ホヤや群生する群体ホヤに分けられる。群体ホヤは単体の個虫 (出芽個体 **blastzoid**)が 10~15 個集合し、一つのシステムを形成する。ホヤでの生殖は無性生殖と有性生殖が複雑に絡み合って生活史を形成する。無性生殖は出芽 (**budding**)と言う特有な方法で増殖し、これには幼生出芽、成体期出芽、耐久型出芽があり、耐久型出芽はホヤが固着するために起る⁹⁷⁰⁾。ホヤはU字型の心臓を有し、両端に血管が存在し、心臓は血液を全身に送り出している。血管は開放系で、血

管の末端は結合織内に開放され、組織間隙の拡張した血洞を循環し、結合織の基質、被囊基質中にも分布する^{957, 958})。体腔は欠如し、体液は血液とリンパ液の両方の性状を備えた血リンパ (hemolymph)である^{957, 958, 970})。体液細胞は結合織の間隙に存在し、その隔壁には内皮細胞はなく、隙窩循環系を形成する。体液細胞が結合織の隙窩循環系を出て、血管内に移行すると、一般的に血球と呼ばれる。群体ホヤでは、群体を形成する個虫 (zooid)はすべて相互に血管網で繋がっており、共同循環系を形成する。群体の周辺部には、表皮の外側に形成された間充織内に多数の血管の末端が膨出し、房状に配列し、これはアンブラ(ampulla)と呼ばれる⁹⁷⁰)。正常状態では被殻類の血球は幹細胞、移行細胞、成熟血球から成る自己再生を営む細胞群であり、自己再生は循環血中や造血組織内で行われ、造血組織での造血細胞の増殖と循環血中での血球の死滅、喪失とのバランスが保持されている。

被囊類の血球に関して 19 世紀末から今日まで研究の対象になったホヤは 70 種を超える。これらの研究を総括すると、血球の数は種類間ばかりでなく、同種族でも個体によって著しい差異が見られる。血球の形態に関しては種類によってばらつきが大きく、従来提示された研究成績もまちまちで、研究者によっても報告が異なる。例えば、沢田、大竹(1997)によると、マボヤでは約 10 種類、エボヤで 4 種類、レイボヤでは 5~6 種類の血球が区別され、ある種の血球はホヤの種類によってはまったく検出されないことが指摘されている⁹⁷¹)。Dan-Sohkawa ら (1995)はマボヤの乳頭から採取した体腔細胞を短時間培養し、位相差顕微鏡下でビデオ・カセットレコーダーを用いて経時的变化を観察し、さらに走査電顕を加えて検討した。その結果、彼らは ① 空胞細胞、② 線維芽細胞 (fibroblastic cells)、③ 貪食アメボサイト (phagoamebocytes)、④ 紡錘形化食細胞 (fusogenic phagocytes)、⑤ 巨細胞、⑥ リンパ様細胞 (lymphoid cells)、⑦ 多極性細胞 (multipolar cells)の 7 つの細胞型と巨大顆粒状細胞 (macrogranular cells)の一亜型を提示した⁹⁷²)。

それまでいろいろの研究者達によって提唱された血球の分類を紹介すると、Wright & Ermak (1982)は 1980 年代初めまで報告された光顕的研究成績をもとに、一部電顕的研究成果を加えて総括した⁹⁵²)。その結果、ホヤ類にほぼ共通して存在する血球は ① 未分化細胞(血芽細胞 hemotoblasts、または所謂リンパ球)、② 白血球(顆粒細胞、顆粒状アメボサイト(granular amebocytes)、無顆粒細胞 (小顆粒細胞)、硝子様細胞 (hyaline cells)、ヒアリノサイト (hyalinocytes)、硝子様アメボサイト (hyaline amebocytes))、③ 種々の空胞細胞 (vacuolated cells: 印環細胞 (signet-ring cells)、桑実状細胞 (morula cells)、区画細胞 (compartment cells)、小胞細胞 (vesicular cells)など)、④ 種々の色素細胞 (pigment cells)、⑤ 腎細胞 (nephrocytes)など 4 群に分類され、これらの細胞の他に未熟な段階の細胞や移行ないし中間型細胞のあることが提示された⁹⁵²)。Schlumpberger ら(1984)は密度勾配遠心法でホヤの血球を分離し、位相差顕微鏡学的に① リンパ球様細胞(lymphocyte-like cells)、② 微小顆粒状アメボサイト(microgranular amoebocytes)、③ 粗大顆粒状アメボサイト(macrogranular amoebocytes)、④ 腎細胞 (nephrocytes)、⑤ カロチン様色素細胞(carotenoid pigment cells)、⑥ 顆粒状色素細胞 (granular pigment cells)、⑦ マクロファ

ージ、⑧ 印環細胞、⑨ 分画細胞、⑩ 桑実細胞との 10 型に分類し、これらをリンパ球、アメボサイト、印環細胞、分画細胞、桑実細胞の 5 亜群に集約し、後述するように、モノクロナール抗体によって識別を行なった⁹⁷³⁾。沢田、大竹(1997)は電顕的検討をもとにマボヤの血球を ① 小型顆粒状アメボサイト (small granular amebocytes)、② 大型顆粒状アメボサイト (large granular amebocytes)、③ リンパ様細胞 (lymphoid cells)、④ 高密度顆粒状細胞 (dense granular cells)、⑤ 空胞ないし小液胞細胞 (vacuolated or vesicular cells) に分類し、このうち ①を食細胞 1 型と 2 型 (phagocyte type 1, type 2) とに分け、前者は囲包化、後者は貪食に従事すると述べ、さらに、⑤を電顕的に空胞の大きさや性状から 8 種類に区別した⁹⁷¹⁾。Hirose ら(2003)はホヤ類の血球に関する彼ら研究成績をもとに、1980 年以降の超微形態学的知見を主に提唱された種々の分類^{974~978)}と比較し、用語を統一し、① 血芽細胞 (hemoblasts)、② 食細胞 (phagocytes)、③ 顆粒球 (granulocytes)、④ 桑実細胞 (morula cells)、⑤ 色素細胞/腎細胞 (pigment cells/nephrocytes) の 5 種類に整理した⁹⁷⁴⁾。このように、ホヤの血球に関して従来提唱された分類は研究者によって異なっており、これにはホヤの種類による細胞型の差異によることその他に、研究対象の採取方法、固定法、観察方法、あるいは光顕、電顕、細胞化学、蛍光標識法などによる研究方法の差異にも起因するもので、さらに研究者によって用いられた用語の不統一にも由るものである。上述した如く、1970 年代までに提示された諸研究者の分類は Wright & Ermak (1982)によって整理され⁹⁵²⁾、Hirose ら(2003)はその後の分類の比較、検討を行い、研究者間の提示した用語の統一を試みた⁹⁷¹⁾。以下、Hirose ら(2003)の分類⁹⁷⁴⁾に基づき各種の血球ならびにホヤで血球の多くを占める空胞細胞、さらに体腔細胞に関して述べる^{971~978)}。

血芽細胞はしばしば造血幹細胞あるいはリンパ球様細胞とも呼ばれ、血球の中で最も未分化な細胞を意味し、その他の血液細胞へと分化する多潜能ないし多分化能を保有する。しかし、血芽細胞は単一な細胞群か否かについては議論のあるところで、幹細胞の他に、脊椎動物のリンパ球に類似する細胞の存在が主張されている。未分化な幹細胞と見做される血芽細胞は脈管の発芽形成 (vascular budding) によって発生し、血芽細胞の多潜能は Oka & Watanabe (1957)によって最初に明示され⁹⁷⁹⁾、この事実は Berrill (1961)、Milkman (1961)によって支持された^{980, 981)}。Mukai & Watanabe (1979)によると、発生初期の発芽で発生した血芽細胞から分化し、発芽部位から血中にでるが、多潜能を有する造血幹細胞からホヤ個体 (個虫 zooids) が再生されることが実証された^{982, 983)}。このように血芽細胞は未分化な遊離状の間葉細胞と見做され、幹細胞からの個体再生は個体発生の初期に起る。群体ホヤは生存環境が悪くなると、退化によって生き長らえ、個虫は死滅するが、被囊組織の血管や芽茎は生き長らえ、その発芽によって個虫が発生する⁹⁸⁴⁾。Lapidot & Rinkevich (2005)は *Botryllus schlosseri* を用いて 38 種のモノクロナール抗体を作製し、そのうち幹細胞に反応する 5 種類のモノクロナール抗体を報告し、これらは他の血球にも反応し、膜抗原の解析から血芽細胞から他の血球への分化を確認した⁹⁸⁵⁾。さらに、これらのモノクロナール抗体によって認識されるリンパ球様細胞には理論的に体性幹細胞 (somatic stem cells)、生殖幹細胞

胞 (germline stem cells), 多潜能が想定される胚性幹細胞 (embryonic stem cells: ES細胞) が包括される⁹⁸⁵⁾。血芽細胞は増殖能を有し、血中や組織内で分裂し、他の血球へと分化する。血芽細胞の増殖は異種刺激や抗原刺激によって惹起され、この事実は生体内や試験管内での再現実験で実証されている^{986, 987)}。

食細胞は貪食機能を発揮し、マクロファージ、マクロファージ様細胞 (macrophage-like cells)、白血球、印環細胞 (signet-ring cells)、顆粒状あるいは粗大顆粒状アメボサイト (granular or macrogranular amebocytes)、硝子様アメボサイト (hyaline amebocytes) など種々の名称で呼ばれている^{984~993)}。食細胞が細菌、酵母、ヒツジ血球、ヒト赤血球、ラテックス粒子、ザイモサンなどの異物貪食し、貪食機序には温度、pH、粒子の濃度、物理化学的性状などが影響し、Ca、Mg 鉄を必要とし、種々の受容体が関与する^{988, 989)}。貪食によって呼吸爆発を起し、スーパーオキシドの産生が亢進し、殺菌作用を発揮する^{986, 987)}。魚類でも哺乳類に類似のサイトカイン(IL-1, IL-2 様分子)^{995, 996)}、補体成分、C3 様蛋白が産生、分泌され⁹⁸⁶⁾、血球の遊走や増殖を誘導する⁹⁸⁷⁾。食細胞は細胞傷害作用を発揮し^{986, 987)}、ファゴゾーム内にしばしば他の種類の血球が観察され、血管内に放出、破棄された死滅細胞の清掃機能にも関与する⁹⁵²⁾。Cima ら (2001)は貪食後の食細胞に起る形態学的変化を詳細に検索し、貪食物は消化、分解され、消化されずに残った物質は顆粒状物質に変化する⁹⁷⁸⁾。これらの食細胞には、酵素細胞化学的に酸ホスファターゼやその他の水解酵素が実証され、旺盛な消化分解機能を保有する⁹⁸⁶⁾。Rowley (1982)はユウレイボヤ *Ciona intestinalis* の血球を超微形態学的ならびに酸ホスファターゼやペルオキシダーゼの細胞化学的検索から ① 幹細胞、② 無空胞性アメボサイト (non-vacuolar amebocytes)、③ 空胞性硝子様アメボサイト (vacuolar hyaline amebocytes)、④ 顆粒状アメボサイト (granular amebocytes)、⑤ 重屈折性アメボサイト (refractile amebocytes) の 5 種類に区別し、これらの細胞 (②~⑤)、すなわちアメボサイトはすべて同一の細胞系列の異なった形態像と見做され、幹細胞、すなわち血芽細胞から起源する⁹⁹⁴⁾。食細胞は咽頭ならびにその他の組織では血芽細胞とともに増殖し^{952, 987, 995)}、これらの細胞の増殖は IL-1 様分子などのサイトカインによって惹起される⁹⁹⁶⁾。以上のことから、食細胞は単核性食細胞であって、増殖能を保持し、脊椎動物で一般に使用されている組織マクロファージに相当する。このことから、食細胞は被嚢類でもマクロファージの用語で統一すべきであろう。

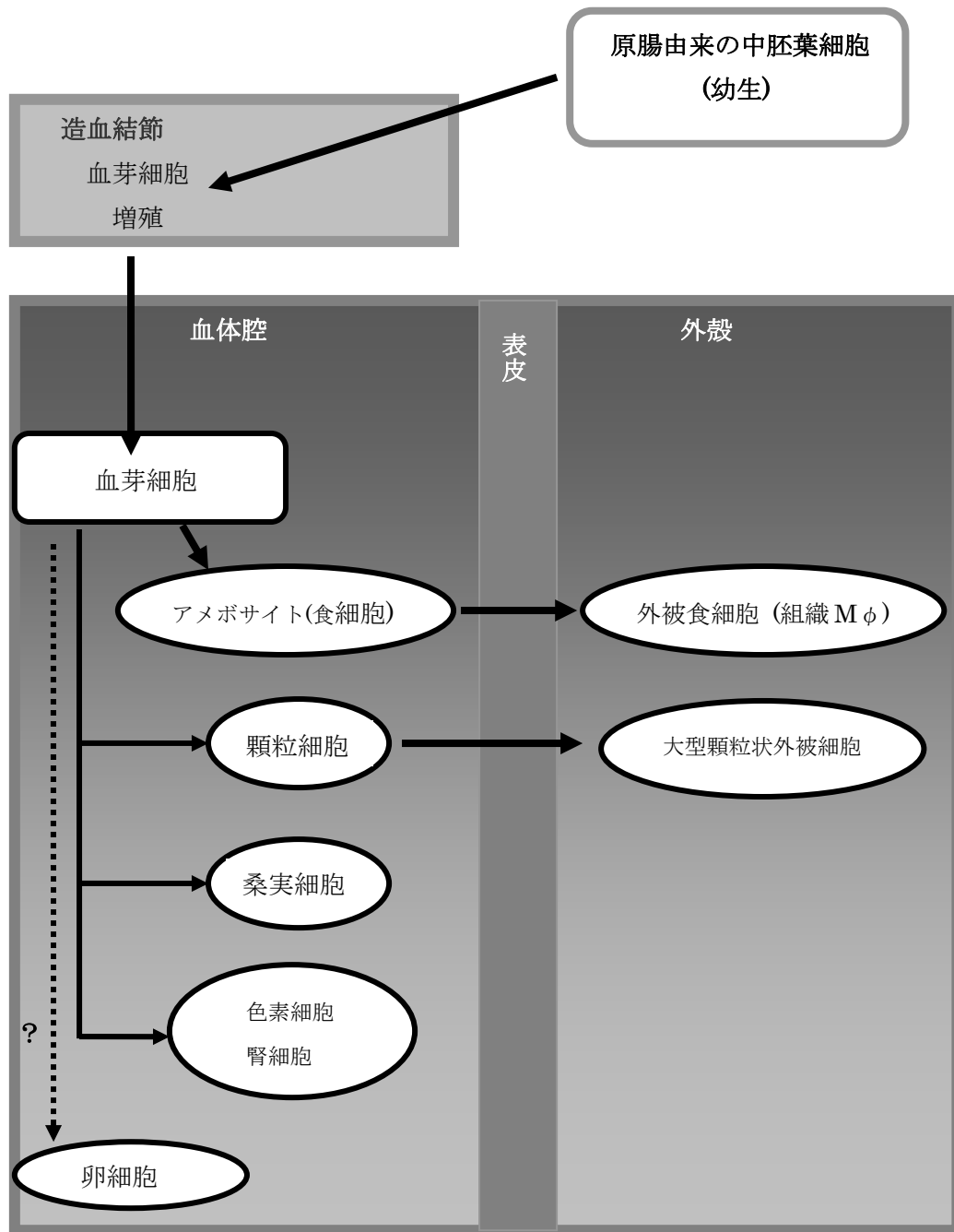
Dan-Sohkawa ら (1995)は 4 時間以内の短時間培養でのホヤの体腔細胞の中にマクロファージに相当する細胞を観察し、貪食アメボサイト (phagoamebocytes) と紡錘形化食細胞 (fusogenic phagocytes) とに区別した⁹⁷²⁾。貪食アメボサイトは食細胞にほぼ一致するが、紡錘形化食細胞は培養下層の上に平らに原形質を拡げ、層板状偽足を有し、合胞体を形成する⁹⁶⁷⁾。この他、線維性細胞外基質の上に接着して原形質を緩やかに伸ばす桿状の細胞が観察され、線維芽細胞 (fibroblastic cells) とも呼ばれ、線維性成分を分泌、産生する⁹⁷²⁾。この事実からホヤの体腔細胞はマクロファージであると同時に、線維芽細胞への分化転換し、線維形成に関与すると推定される。

顆粒細胞の顆粒は種類間に変化を示し、円形あるいは楕円形で、形態や大きさが均一なこともあれば多様性に富み、いろいろの形状の顆粒が充満し、あるいは顆粒の分布が不均一で、顆粒の数が少ないこともある。この種の細胞は顆粒状アメボサイト、顆粒状白血球、区画アメボサイト(*compartment amebocytes*)などの名称でも呼ばれている⁹⁷¹⁾。顆粒球の機能は確定的ではないが、Cimaら(2001)はこの細胞が消化管からの栄養物の蓄積・供給ならびに免疫監視機構に関与することを推定した⁹⁷⁶⁾。被囊細胞(*tunic cells*)は外皮組織の基質内に遊離状に分布し、この細胞は血中の血球に由来すると考えられる。その根拠として Hiroseら(2003)は顆粒球が碁盤目状の構造を有する大型の顆粒を保有することがあり、同様の顆粒は被囊細胞にも観察されることから碁盤目状構造を示す大型顆粒状被囊細胞は血中から外皮組織内に移住した顆粒球と主張した⁹⁷⁴⁾。同様に、Hiroseら(1991)は大型空胞顆粒が顆粒球のみならず被囊細胞にも存在することから顆粒球が組織内に移住して被囊細胞になると見做した⁹⁹⁷⁾。

桑実細胞には高電子密度物質を内包した円形空胞が充満し、空胞内にはフェノールオキシダーゼやキノンが実証され、この細胞はマクロファージとともに細胞傷害作用を示し、コロニー間の同種拒絶反応においても主要エフェクター細胞としての役割を演じる。Ballarinら(2001)はIL-1 α とTNF- α に対するモノクロナール抗体で食細胞(マクロファージ)と桑実細胞が標識され、このことから桑実細胞が血中の免疫調節機能を演じている⁹⁹⁸⁾。顆粒状アメボサイトと桑実細胞とにペルオキシダーゼ(PO)ならびにPO活性が証明され、両者は同一範疇の細胞と考えられる^{977,997)}。PO活性陽性の顆粒状アメボサイトはマクロファージに含まれ、顆粒球には含まれないが、桑実細胞に帰属し、後者の空胞の大きさや数はまちまちで、これは細胞の分化段階を反映するものと思われ、単一空胞を有する桑実細胞が数多く存在する。ある種の被囊類(*Botryllus primigenus*)の外套壁には色素性桑実細胞に分布し、この細胞は色素細胞とは異なり、桑実細胞から分化したものと考えられている。桑実細胞には鉄の存在がX線微量分析法で実証され、Scofield & Nagashima(1983)は鉄成分が分解機能によって同種拒絶反応への関与を推定した⁹⁹⁹⁾。鉄のみならずバナジウムなど金属が桑実細胞やマクロファージの空胞内での濃縮が行われると言われ⁹⁹⁵⁾、バナドサイト(*vanadocytes*)とも呼ばれた¹⁰⁰⁰⁾。

空胞細胞はホヤ類では最も多い細胞群で、沢田、大竹(1997)は電顕的に空胞の大きさ、形態や性状などから8型に分類したが、この中には従来印環細胞、区画細胞、桑実細胞、顆粒細胞などと呼ばれた細胞が含まれる⁹⁷¹⁾。Wright(1981)によると、造血組織で増殖した血芽球が末梢血中に出て、無顆粒細胞に分化し、さらに印環細胞、区画細胞、桑実細胞の順に変化すると述べている¹⁰⁰¹⁾。このことからこれらの細胞は同一系列の細胞に属するものである。これらの空胞細胞を含めて食細胞、すなわち被囊類のマクロファージや顆粒球は血体腔から被囊組織に移住したものであって、被囊組織内での増殖によるものではないと言われている⁹⁷³⁾。ホヤ類など被囊類では、排泄器官はなく、その代役を演じる細胞はマクロファージと主とする血球で、成書では一般にアメバ状の遊走細胞と言われている^{567,568)}。

図 33 被囊類ホヤの血球の発生、分化と外殻細胞、ことに食細胞との関係



Mφ : マクロファージ

(Hirose(1991)⁹⁹⁷, Hirose ら(2003)⁹⁷⁴ の原図改変)

以上述べたホヤ類のマクロファージならびにその前駆細胞の他に、血球として色素細胞/腎細胞や卵母細胞 (oocytes)が存在する。色素細胞は重屈折性を示す顆粒を保有する点で腎細胞とは異なるが、両細胞は超微形態学的に共通の基本構造を示す。腎細胞の機能は窒素性老廃物の蓄積と排泄を担い、窒素性化合物はプテリゲンやプリン体などの色素性物質として

単離されている¹⁰⁰⁰)。これらの老廃物の輸送にはアメーバ状遊走細胞が関与する他に、色素細胞もまた腎細胞と同様に排泄機能を有する^{975,1000})。末梢血中で観察される卵母細胞は単核性で、発生後期に通常見られる概ね1個の核小体を有し、発生早期の多核小体性ではない。これらの色素/腎細胞や卵母細胞はマクロファージとは別種の細胞であるが、食細胞(マクロファージ)、顆粒球、桑実細胞などとともに体性幹細胞である血芽細胞から分化する⁹⁷¹)。Lapidot & Rinkevich (2005)が作製した幹細胞(リンパ球様細胞)を認識するモノクロナール抗体はアメボサイト、食細胞、印環細胞、区画細胞、桑実細胞、その他の血球とも反応し、このことから幹細胞から各種血球への分化過程が示唆される⁹⁸⁵) (図 33 参照)。

Schlumpberger ら(1984)は被囊類の血球を密度勾配遠心法で分離視、位相差顕微鏡で10型に分類し、それらをリンパ球、アメボサイト、印環細胞、分画細胞、桑実細胞の5型に纏め、Con A (concanavalin A)、SBA (soy-bean agglutinin)、WGA (wheat-germ agglutinin)、PNA (pea-nut agglutinin)、DBA (*Dolichos biflorus* agglutinin)、UBA (*Ulex europaeus* agglutinin)などのレクチンに対して作製した6種類のモノクロナール抗体の反応性を検討した⁷⁷³)。その結果、①リンパ球、②アメボサイト、③その他の血球(印環細胞、分画細胞、桑実細胞など)との3つの亜群に識別されることを指摘した。このうち、リンパ球のレクチン結合性はCon A、WGAのみで、モノクロナール抗体との反応性も種類が限られ、アメボサイトやその他の血球とはレクチン結合能やモノクロナール抗体との反応性でも異なり、リンパ球は幹細胞、アメボサイトは食細胞、すなわちマクロファージに相当することが判明した⁷⁷³)。このうち、マクロファージを認識するモノクロナール抗体F-6の反応は血中のアメボサイトのみならず被囊組織内に散在するアメーバ状被囊細胞、すなわち被囊組織のマクロファージにも反応し、この事実は被囊細胞が血管を通して被囊組織に移住した血中のアメボサイトであると言うEdean (1961)の主張¹⁰⁰²)を実証した。その他の4種類のモノクロナール抗体でも血中のアメボサイト(食細胞)と被囊組織内のマクロファージとに反応性が証明され、この事実からも血中食細胞と組織マクロファージとは同一の系列に属することが支持された(図 33 参照)。さらに、一種のモノクロナール抗体2-4-2は幹細胞、マクロファージに反応し、卵細胞周囲の付属細胞とも強反応性を示し、この所見は以前Mukai & Watanabe (1978)によって主張された卵細胞周囲の付属細胞の血芽細胞由來說¹⁰⁰³)を支持するものと見做される。

以上述べた種々の血球は造血幹細胞、すなわち血芽細胞から分化することが一般に容認され、血芽細胞の増殖は造血組織に求められる⁹⁵²)。ホヤ類の造血組織は一般的にリンパ結節(lymph nodules)あるいは造血結節(hematopoietic nodules)と呼ばれ、咽頭壁内、消化管周囲の結合織、体壁に散在し、造血組織は造血細胞のびまん性群生あるいは個々の小結節性集団から成る⁹⁵²)。多数の線毛性鰓裂が貫通している咽頭では、造血巣が縦横の障壁内や内柱(endostyle)に沿って集族し、上皮間葉器官として進化での造血の場を提供している^{952, 985, 1004})。消化管周囲では、造血巣は結合織あるいは隙窩循環系に存在する。体壁でも造血巣は咽頭腔上皮ないし隙窩循環系付近の結合織に分布する。これらの組織での造血結節は中心に

血芽細胞が群生し、その周囲は種々の分化、成熟過程にある血球によって取り囲まれる。血芽細胞は幹細胞として自己再生し、分裂し、各種の血球に分化、成熟する。血芽細胞は ^3H -サイミジン・オートラジオグラフィで分裂、増殖が実証され、経時的に ^3H -サイミジン標識細胞は造血結節の中心から周辺に及び、標識細胞は末梢血中に血球として出現する。 ^3H -サイミジン投与1週間後には造血結節内には標識細胞は消失するが、隙窩循環系には若干の標識細胞が血球として残存する^{952, 984, 1004, 1005}。このように、造血組織で造血幹細胞は血芽細胞として増殖し、多潜能を有し、各種の血球に分化し、外被組織に移住し、種々の組織細胞に成熟、転化する^{952, 973, 986, 987, 1006, 1007}。血芽細胞から派生した単核性食細胞もまた外被組織に移住し、局所のマクロファージとして定住する(図33参照)。

個体発生学的には、造血細胞は幼生の発育過程で原腸由来の中胚葉性細胞に起源し、形態学的には被殻類成体の造血組織における血芽細胞に類似する^{952, 1008}。尾方芽期の早期では、血芽細胞は外胚葉近傍の体腔周囲から広がり、時期の進行とともに各種の血球に分化する。孵化時、水中を自由に遊泳する幼生には血管系が発達し、幹細胞の他にアメボサイト、色素細胞、桑実細胞を含む種々の血球が観察される^{952, 1007, 1009}。短い幼生期後、変態が起り、オタマジャクシに似ていることからオタマジャクシ幼生と呼ばれる。幼生の孵化時12時間後にミクロブラスト(microblasts)、メゾブラスト(mesoblasts)、マクロブラスト(macroblasts)の3種の中胚葉細胞に酸ホスファターゼが発現し、マクロブラストは最も強い酸ホスファターゼ活性を示し、尾の吸収が開始されると、上皮細胞近傍の空隙を通して被囊組織に移住し、成体の外被膜を産生し、外被細胞を構成する¹⁰⁰⁹。尾の吸収の過程で、マクロブラストとミクロブラストの酸ホスファターゼ活性は漸次減少し、尾の吸収が完了すると、尾組織は変性、消失とともに、ミクロブラストは消退する¹⁰⁰⁹。変態後、咽頭壁には血芽細胞が群生し、造血組織を形成する⁹⁵²。さらに腸管や体壁にも移住し、増殖し、造血組織を形成する⁹⁵²。以上述べた血芽細胞の発生は血管系の発芽によると言われている。

ホヤの群体形成によるコロニーは有性生殖によって出来たプランクトン性のオタマジャクシ幼生が尾を失って卵性個虫(oozoids)に成熟した後に基質に固着して形成される。被囊類の成体には、ホヤの種類によって異なるが、横分体形成(strobilation)、幽門部出芽(pyloric budding)、芽茎出芽(stolonial budding)、囲鰓腔壁出芽(peribranchial budding)、血管発芽(mesoblastic vascular budding)など種々の出芽形式が見られる。コロニーの周辺部におけるアンブラでは血管発芽が起り、これは群体形成の一時期に重要な現象で、コロニーの活発に増殖するアンブラの基部には血球が集族し、発芽と個虫が発生し、退化した群体ホヤに見られる耐久型出芽も同種の出芽である。Rinkevichら(1995)はホヤの群体からすべての個虫を除去し、無個虫性群体を検討した⁹⁸⁴。その結果、個虫除去群体組織の血管から発芽形成が起こり、形成された血管の一部あるいはアンブラ内には血芽細胞が発生し、血芽細胞から原始的な3胚葉が出現し、個虫が再生することが実証された⁹⁸²。この再生過程で、幹細胞の発生機構に関して機能的組織細胞の脱分化、休止している予備細胞からの起源、あるいは上皮細胞から間葉細胞への分化転換などの可能性が指摘されている¹⁰¹⁰。

以上の研究成績を総括すると、血管発芽時に遊離状未分化間葉細胞が血芽細胞として発生し、この細胞は造血幹細胞の役割を演じ、咽頭壁、腸管周囲、体壁の結合織などに分布、増殖し、造血組織を形成し、血中や血体腔で増殖しつつ、血芽細胞からマクロファージへと分化し、被嚢類の組織各所に移住して組織マクロファージとして定住すると理解される。

(i) 小括：無脊椎動物におけるマクロファージの起源、発生と分化

マクロファージはアメーバ状の細胞形態を示し、単核性で、遊走能を有し、旺盛な貪食能を発揮する細胞で、細胞内に取り込んだ物質を消化、分解、処理に当たる。原生動物もアメーバ類のように受容体を介しての物質の取り込み、ライソゾームでの物質の消化、分解、処理、遊走能など多くの点で、マクロファージに類似し、鞭毛虫類、線毛虫類などの種類の原生動物でもマクロファージと共通点が多い。原生動物はそれ自体マクロファージとは同一ではないが、マクロファージとの類似性から原生動物はマクロファージの原型とも言われている。しかし、原生動物の系統発生に関しては、これらの種類は起源を異にすると推定されている。Metchnikoff (1892)の主張²⁾する如く、原生動物の群体形成が多細胞性動物の前段階と見做され、Häckel (1874)はボルボックスをその代表として挙げ¹¹⁾、上述した如く、今日でも鞭毛虫類からボルボックスに至る過程が遺伝子解析でも実証されている。Metchnikoff (1892)はこの過程で鞭毛虫類の未分化集合体を実質期動物ないし食細胞期動物と呼び、ゼリー状の基質内に埋没された状態としてプロトスポンギア(プロテロスポンギア)の存在を挙げた²⁾が、今日ではプロトスポンギアの実在は疑問視されている。しかしながら、単細胞の群体形成と集合体が多細胞性後生動物の前段階であると言う考えは二胚葉性動物である海綿動物を単離状細胞にして培養すると、単離細胞は集合し、再凝集し、さらに海綿動物が再生することからも支持される。海綿動物には原生細胞が存在し、この細胞はアメーバ状形態を示し、貪食能を発揮し、遊走能を有し、多細胞性後生動物に最初に出現するマクロファージであるが、原生細胞を単離、培養し、凝集細胞群を造ると、海綿動物を構成する種々の細胞に分化し、海綿動物を形成する。このことから、原生細胞はマクロファージであると同時に、多能性幹細胞であり、個体発生学的には、原始間葉細胞から休止細胞を経由して発生する。

二胚葉性動物に含まれる腔腸動物のうちクラゲ、イソギンチャク、サンゴなどの間充ゲル内に存在するアメボサイトがマクロファージに相当し、遊走能や貪食能を発揮する。クラゲでのアメボサイトはマクロファージとしての機能の他に、骨片母細胞、刺胞細胞、性細胞など種々の型の細胞へと分化し、体性幹細胞とも見做される。しかし、ヒドラではマクロファージに相当する遊走細胞は存在せず、細胞死に落ちた細胞の処理は内胚葉性上皮細胞によって演じられ、マクロファージの専業である貪食機能は内胚葉性上皮細胞によって保持している。このことは内胚葉性上皮細胞とマクロファージとの密接な機能的ならびに発生学的関連を示唆する。

三胚葉性動物の最も下等なプラナリアは扁形動物の一種で、その基本構造は単純であり、

外胚葉と内胚葉との間には間充織が存在し、腸管壁は一層の円柱状食細胞と顆粒状棍棒細胞とから構成され、円柱状食細胞は腸管内から食物を取り込み、消化、分解し、分解産物を腸管周囲の間充織細胞に受け渡している。このように腸管壁の食細胞はマクロファージと見做されるが、間充織には固定性間充織細胞、遊離状間充織細胞、新生細胞の3種類の細胞が区別され、これらの細胞は同一起源である。間充織細胞は間葉細胞と呼称されるべきもので、新生細胞は種々の細胞に分化し、体性幹細胞と見做される。間充織に異物を注入すると、間充織細胞は遊離化し、活発な異物貪食を發揮し、マクロファージに転化する。すなわち、間充織細胞は新生細胞として体細胞性幹細胞に相当し、組織に異物が侵入した場合、単離状に成り、貪食能を發揮し、マクロファージとしての役割を演じる。プラナリアでは血管は発達せず、間充織細胞の血管内皮への分化は見られない。

血管系の発達は紐形動物以降の三胚葉性動物で起り、血管の形成が見られるが、無脊椎動物の多くは開放循環系である。環形動物は閉鎖循環系であるが、厳密な意味での閉鎖循環系ではなく、貧毛類ミミズでは、体腔細胞のうち、顆粒細胞と硝子様細胞が貪食作用を發揮し、アメボサイトの形態をとる。体腔細胞は中胚葉に起源するが、硝子様細胞は体壁葉ならびに臓壁葉の中胚葉から派生し、顆粒細胞は腸管壁の臓壁葉に由来し、発生部位を異にする。軟体動物は二枚貝や腹足類では開放循環系で、血管は結合織と直接繋がっているが、頭足類では結合織などの組織の間には毛細血管が介在し、閉鎖循環系である。二枚貝類のモノアラガイでは、間葉細胞に由来する体腔細胞はアメボサイトに分化し、貪食能を發揮し、マクロファージになる。ミミガイでのアメボサイトはI型コラーゲンを合成し、膠原線維を形成する能力を示し、このことから線維芽細胞とマクロファージとの機能的分化が十分進んでいない段階の細胞と理解される。腹足類のナメクジでは、刺激によって結合織内の線維芽細胞が増殖し、血体腔内に遊出し、内腔を覆い、内皮様被覆細胞の形態を示す。この細胞は同時に、遊離状の細胞となって、貪食能を發揮し、マクロファージに分化する。このように、開放循環系を示す軟体動物では、マクロファージの前駆細胞は結合織を含む間葉組織に起源し、これらの組織を構成する線維芽細胞から派生、分化する。

これに対して、軟体動物の頭足類タコ、イカなどは閉鎖循環系で、白体と呼ばれる造血組織内で血球が産生され、血球は未分化な間葉細胞に起源し、白血芽細胞へと分化、増殖し、一次性白血芽球、二次性白血芽球を経由して白血球へと分化し、増殖能を欠く。造血組織内で産生された白血球系細胞の最終分化段階は単球と顆粒球との性格を同時に具備した白血球で、白血球は末梢血中に放出され、末梢組織に移住し、固定性アメボサイトとして定住し、この固定性食細胞は高等動物での組織マクロファージに相当する。鰓性心複合体では、鰓性心の壁を構成する間葉細胞、組織固定性の食細胞(ロゴサイト)、付着性血球(内皮様細胞)、貪食性アメボサイトは単一系統の単核性食細胞として包括され、この細胞系も局所間葉細胞に由来するマクロファージである。このように、軟体動物の腹足類ナメクジや二枚貝類モノアラガイ、ミミガイなどの開放血管系では、間葉細胞に起源する線維芽細胞とマクロファージとが密接な関連性を示し、ナメクジでは血管内皮は線維芽細胞が変態した細胞である。軟

体動物の頭足類タコ、イカなどは閉鎖循環系でも白体の造血組織では未分化間葉細胞に起源する白血芽細胞は白血芽球、白血球と分化し、末梢血を介して組織に移住し、マクロファージに分化する。鰓性心複合体でも局所の間葉細胞に由来する固定性のマクロファージが定住する。

棘皮動物のヒトデでは体腔細胞の多くはアメボサイトで、袋状アメボサイトと毛様アメボサイトとに区別され、前者は旺盛な貪食能を発揮し、哺乳類のマクロファージに相当する。ウニやナマコでもヒトデと同様に袋状アメボサイトが貪食能を発揮し、ウニでは同時にNK細胞の性格も保持している。しかし、体腔細胞には増殖能はなく、リンパ組織相同器官と見做される血系は周囲が未分化な結合織細胞によって圍繞され、この未熟細胞からリンパ球類似の間葉性幹細胞が派生し、体腔細胞に分化し、アメボサイトに成熟し、貪食機能を発揮する。ウニの幼生とヒトデの幼生、ビピンナリアとでの検討から、棘皮動物の間充織細胞は間葉細胞であって、この細胞は線維芽細胞の性格を保持し、外界から侵入した病原体や異物に対して活発な貪食能を発揮し、アメボサイト、すなわち棘皮動物のマクロファージへ変態し、生体防御作用を営む。このように棘皮動物のマクロファージは軟体動物の二枚貝類モノアラガイや腹足類ナメクジと同様に線維芽細胞との起源的同一性を示している。

節足動物のマクロファージは雑多で、カブトガニ類、蛛形類、多足類、有爪動物、甲殻類、昆虫類などでは発生、分化、成熟過程も種類によって著しく相違する。カブトガニ類は甲殻類の進化上重要で、血球の大部分が顆粒状アメボサイトである。個体発生上中胚葉に由来する未熟血球は結合織や血体腔内で分裂し、アメボサイトに分化、成熟し、貪食能を発揮する。甲殻類では食細胞として顆粒細胞、半顆粒細胞、硝子様細胞が識別され、造血器官で食細胞の前駆細胞である原始血球(血芽細胞)が増殖し、半顆粒細胞を経由して顆粒細胞へと分化する。顆粒細胞は造血器官から血体腔内に放出され、結合織内で成熟し、脱顆粒し、硝子様細胞に分化し、活発な貪食能を発揮し、甲殻類のマクロファージへと変態する。昆虫類の食細胞は種族によって異なるが、プラズマ細胞、顆粒細胞、小球細胞、エヒノイドなどが挙げられ、とりわけ顆粒細胞とプラズマ細胞がマクロファージの特性を保有し、顆粒細胞は活発な貪食作用を営む。これらの細胞は原白血球から派生し、顆粒細胞は脱顆粒し、顆粒プラズマ細胞の段階を経由してプラズマ細胞に分化する。昆虫類のうち、キイロショウジョバエでは幼生期に原白血球が増殖し、プラズマ細胞、層板細胞、結晶細胞、分泌細胞などの諸種の血球に分化する。変態脱皮後成虫に成育すると、血球の殆どはプラズマ細胞に成り、貪食能を発揮し、昆虫のマクロファージへと変態する。個体発生学的には、これら血球の前駆細胞である原白血球は頭部中胚葉に由来することが変異種の解析から実証されている。

原索動物の頭索類ナメクジウオにはマクロファージとして中皮起源の体腔細胞が存在する。しかし、体腔細胞の発達は貧弱で、炎症や損傷治癒に際してもマクロファージの増殖や動員は起らない。これはナメクジウオでは結合織が未発達で、結合織や中皮からの間葉性のマクロファージの発生、増殖、動員が起らないためと思われる。尾索類のホヤでは、外殻組織内に高等動物の組織マクロファージに相当する外殻食細胞が在住し、これは血体腔内を循

環している食細胞が表皮を介して外殻に移住したもので、旺盛な貪食作用を発揮する。これらの外殻ならびに血体腔内の食細胞は顆粒細胞、桑実細胞、色素細胞、腎細胞などの血球とともに多潜能を有する血芽細胞から分化したものである。血芽細胞は幼生期の原腸に由来する中胚葉細胞に起源し、ホヤの成体では造血結節内で増殖する。血芽細胞は造血結節から血体腔内に放出されるが、末梢組織では増殖能を欠き、外殻組織内のマクロファージは血体腔内を循環している食細胞から供給される。このように、原索動物でも種類によってマクロファージの発生、分化過程は異なる。

表 12 は無脊椎動物でのマクロファージの発生過程における前駆細胞を纏めたものである。この表に示したように、多細胞性後生動物では、マクロファージ自体が種々の細胞に分化する多潜能を有する間葉性幹細胞であって、同時に貪食能を発揮する細胞としては二胚葉性動物の海綿動物の原生細胞、腔腸動物のクラゲのアメボサイト、最も未熟な三胚葉性動物である扁形動物プラナリアの遊離状間充織細胞などが挙げられる。しかし、腔腸動物のヒトデの内胚葉性上皮細胞はマクロファージへの分化の起る前段階で、この上皮細胞自体が貪食作用を発揮し、この状態は Metchnikoff (1892) が最初に指摘した棘皮動物ヒドラの幼生での個体発生上原腸形成後内胚葉性細胞の先端から発生するマクロファージの前段階と理解される。プラナリアの間充織細胞は種々の間葉細胞に分化する体性幹細胞で、新生細胞と呼ばれ、未熟な間葉細胞であり、その遊離状細胞はマクロファージに転化し、貪食能を発揮する。例えば、軟体動物の腹足類ナメクジのように、系統発生上動物が進化し、間葉細胞が結合織細胞に分化し、豊富な結合織が血体腔の周囲に発達し、循環系が開放性で、血体腔が結合織と直接連続していると、刺激によって線維芽細胞が増殖し、血体腔内に動員され、内面を覆う内皮様被覆細胞に変態し、さらに単離状に成り、マクロファージに分化する。二枚貝類のモノアラガイでのマクロファージも線維芽細胞と起源的に関連性を示す。軟体動物でも閉鎖循環系の頭足類タコでのマクロファージは血球としての性格を示し、造血組織で未分化間葉細胞起源の白血球系細胞の分化段階を経由して分化、成熟する。開放循環系を示す節足動物でもマクロファージは血球としての性格を示し、カブトガニ類では血球の殆どがマクロファージで、個体発生上多潜能を示す前駆細胞が結合織内で分化する。甲殻類や昆虫類でもマクロファージは血球として増殖、分化し、中胚葉起源の造血幹細胞から派生する。こうした傾向は原索動物の尾索類ホヤでも実証され、外被組織内のマクロファージは個体発生時幼生期に原腸由来の中胚葉細胞に起源する血芽細胞から分化する。しかし、間葉組織の未発達な頭索類ナメクジウオではマクロファージの発生は貧弱で、炎症や創傷治癒でもマクロファージの動員は起らない。

マクロファージはいろいろの機能を具備しているが、アメーバ状の単核細胞であって、最も重要な貪食能を主標にすると、未分化な原始間葉細胞、多分化能を有する間葉性幹細胞、造血幹細胞、線維芽細胞、顆粒細胞、白血球などいろいろの分化段階の細胞が貪食作用を発揮し、マクロファージはそれらの前駆細胞から分化する。この分化能はマクロファージ自体の未熟性によるもので、これら種々の細胞が貪食機能を有することは系統発生上の動物の進

表 12 無脊椎動物のマクロファージ前駆細胞

動物の種類	動物名	マクロファージ前駆細胞	
二胚葉性動物			
海綿動物	カイメン	個体発生初期の休止細胞から原生細胞が発生	
腔腸動物	クラゲ、 イソギンチャク ヒドラ	体性幹細胞（原始的間葉細胞） 内胚葉性上皮（マクロファージの機能を代行）*	
三胚葉性動物			
扁形動物	プラナリア	遊離状間充織細胞（新生細胞）	
紐形動物	ヒモムシ	?	
星口細胞	ホシムシ	体腔細胞	
環形動物	ミミズ	体腔細胞	
軟体動物	二枚貝 腹足類 頭足類	モノアラガイ、 ミミガイ ナメクジ タコ	線維芽細胞 線維芽細胞 血芽細胞（未分化間葉細胞由来）
棘皮動物	ヒトデ ウニ	体腔細胞、線維芽細胞 体腔細胞、間葉性幹細胞	
節足動物	カブトガニ類 甲殻類 昆虫類	カブトガニ カニ、エビ ハエ、チョウ、ガ ショウジョバエ	未熟血球（中胚葉由来） 原始血球（血芽細胞） 原白血球（中胚葉起源）
原索動物	頭索類 尾索類	ナメクジウオ ホヤ	体腔細胞（中皮起源？） 血芽細胞（中胚葉由来）

* マクロファージの欠如。

化と関連する。これと同時に、無脊椎動物のマクロファージは哺乳類のマクロファージとは異なり、顆粒球、単球、リンパ球、NK細胞、樹状細胞などとの機能的分化は明確ではなく、これらの細胞の諸機能のすべてあるいは一部を同時に保有する。すなわち、進化の低い動物でのマクロファージは多分化能を具備し、活発な増殖能を発揮する。さらに、マクロファージは顆粒球との判別も困難で、両細胞はともに貪食能を営むことから Metchnikoff が食細胞の用語を用いた。免疫系の進化上マクロファージ、NK細胞、リンパ球が重要な役割を演じるが、無脊椎動物ではこれらの細胞への分化は明瞭ではなく、例えば、哺乳類のNK細胞が

示すパーフォリン活性は環形動物のミミズや軟体動物のナメクジのマクロファージでも見られ、これらのマクロファージはNK細胞の性格を保持しており、無脊椎動物では種類によってはマクロファージは凝固作用や細胞障害作用を発揮し、哺乳類に見られるリンパ球、とりわけT細胞やNK細胞との機能的分業も進んでいない。加えて、間葉細胞からマクロファージへの分化過程では、ヒト、マウス、ラットなどの哺乳類でのマクロファージの分化に関与する単球系細胞の発現は見られず、単球の出現は次項で述べる如く、脊椎動物の魚類からで、単球からマクロファージへの分化、成熟が実証されているのは硬骨魚類からである。

無脊椎動物のマクロファージは種類によっては増殖能を示し、これはマクロファージの分化段階によっても異なる。一般的にマクロファージの増殖能は細胞の分化と密接に関連し、例えば、未分化なマクロファージ前駆細胞にのみに増殖能が見られ、分化、成熟したマクロファージでは増殖能を欠如している場合もあれば、分化、成熟したマクロファージでも活発な増殖能を発揮する場合もあり、マクロファージの増殖活性は細胞自体の保有する増殖能とともに、細胞の存在する環境によっても左右される。しかしながら、未分化な細胞ほど強い増殖を保有することは系統発生のみならず個体発生でも体細胞に見られる一般原則であって、一般的にマクロファージの前駆細胞は未分化なほど増殖能が強い。

c) 脊椎動物

脊椎動物は無顎類 (Agnatha、円口類)と有顎類(軟骨魚類から哺乳類まで)とに大別される。円口類 (Cyclostomes)は魚類の中でも最も古く、軟骨魚類 (Cartilaginous fish: Chondrichthyes)がこれに次ぎ、硬骨魚類 (Teleost fish: Osteichthyes)は種類も多く、最も分化の進んだ魚類と言われている。さらに、両生類 (Amphibia)、爬虫類 (Reptiles)、鳥類 (Aves)、哺乳類 (Mammalian)へと進化する。

(1) 魚類

(a) 円口類：造血幹細胞からマクロファージへの分化

無顎類はメクラウナギ目 (Mixiniida、hagfish)とヤツメウナギ目 (Peteromyzonida、lamprey)とに分類される。これら円口類は約 5 億年前に誕生したと言われ、現存する脊椎動物の中では最も原始的な種類である

メクラウナギは椎骨が未発達で、目が退化し、顎が無く、骨髄の発達を欠くため、循環血そのものが造血組織の役割を果たしている。このような造血はヒト胎児の個体発生過程でも起こる初期造血の一つで、血管内造血 (intravascular hematopoiesis)と呼ばれ⁵⁵⁰⁾、すでに述べた如く、無脊椎動物でも観察される。メクラウナギでは血管内造血以外には、原始脾臓 (primitive spleen)と呼ばれる造血組織が中腸壁の疎性結合織内に散在し、これは哺乳類の腸管付属リンパ組織 (gut-associated lymphoid tissue: GALT)に相当し、主として顆粒球造血を行っている。胸腺の発達は明瞭ではなく、縁膜筋内に見られるリンパ球の集族が胸腺の前駆組織として相同器官と考慮されている¹⁰¹¹⁾。前腎は心臓に隣接し、尿細管の一端は囲

心腔に開口し、他の端はリンパ造血組織で取り囲まれ、この造血組織はリンパ球様細胞、赤血球系、顆粒球系細胞、マクロファージ、紡錘形細胞などから構成されている。単球は顆粒球系細胞との区別が困難で、末梢血中では単球の出現は稀であり、マクロファージの単球由来は確証されていない¹⁰¹²。マクロファージは肝臓、前腎、鰓、腹腔内に存在し、顆粒球よ

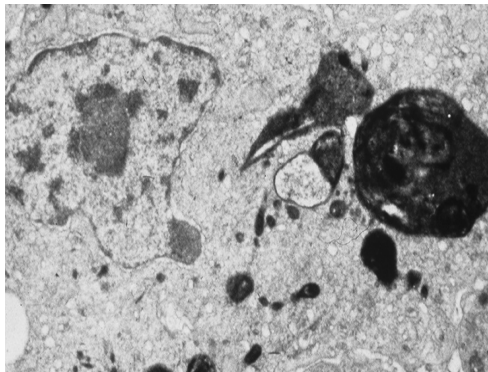


図 34 円口類のマクロファージの超微形態。原形質内には、いろいろの大きさや形状の電子密度の高い物質が取り込まれている。

(友永 進先生提供)

り強い活発な貪食能を発揮する。肝類洞内のマクロファージは哺乳類の Kupffer 細胞に相当する^{1011~1017}。メクラウナギの末梢血中には赤血球、顆粒球、単球、リンパ球様細胞、栓球などの血球が見られるが、循環血中の血球には分裂像が観察され、その多くは顆粒を欠如する未熟な芽球様細胞である。組織内のマクロファージは単球や顆粒球から分化したのではなく、むしろそれ以前の分化段階にある未熟な芽球様前駆細胞に由来すると見做される。Mattison & Fänge (1977)もまた芽球様前駆細胞はメクラウナギの主として腸壁造血組織で産生される無顆粒性リンパ球様幹細胞であって、この造血幹細胞がマクロファージのみならず種々の血液細胞へと分化することを述べている¹⁰¹⁶。

ヤツメウナギでは、腸内縦隆起 (typhlosole)と呼ばれる原始脾臓があり、顆粒球造血が行われ、その他に後方腎 (opisthonephros)の臓側における細尿管間隙や脂肪柱 (fat column)の一部でも造血が行われている。末梢血中の白血球は殆どが好中球で、単球は稀である。マクロファージは鰓に多数存在し、肝臓では少なく、マクロファージはメクラウナギの Kupffer 細胞類似のものとは形態や性状を異にする^{1012~1018}。鰓動脈系には、海綿体 (cavernous body)と呼ばれる特殊な動脈が存在し、その内壁の内皮細胞は顕著な貪食作用を営み、血中に投与された異物を取り込むことが報告されている¹⁰¹⁴。咽頭嚢上皮の直下にリンパ球の集積が存在し、胸腺の前駆組織 (相同器官)と言われている¹⁰¹⁴。

(b) 軟骨魚類：マクロファージの多様性、メラノマクロファージの発生と単球の出現

軟骨魚類では、サメ、エイなどの板鰓類 (elasmobranches)で血球の研究が行われているが、種差が大きく、血球の命名に統一を欠く現状にあり、報告されている血球の種類は研究者によって著しく異なる。血球の中で、貪食作用を発揮する細胞は顆粒球や単球であり、単球は好塩基性、しばしば空胞化した豊富な原形質を有し、末梢血中で貪食能を示し、加熱処

理イースト菌や細菌を速やかに取り込み、試験管内ではガラス接着性を示す。造血組織は脾臓で、被膜で覆われ、赤脾髄と白脾髄とが区別され、赤血球と白血球との産生が行われている。コザメ(*Seylorhinus canicula*)の脾内では莢動脈周囲にはエリプソイド(ellipsoid)と呼ばれるマクロファージと細網細胞によって取り囲まれた特殊な構造が形成されている。エリプソイドは赤脾髄の洞様毛細血管に続き、周辺にはメラノマクロファージ・センター(melanomacrophage center)と呼ばれる色素含有性のマクロファージが集族し、異物の補足に当たっている¹⁰¹⁵⁾。軟骨魚類の腎臓ではリンパ骨髄性組織の発達は悪く、造血機能に乏しく、硬骨魚類の前腎に比較して造血の場としての役割は少ないと言われている。板鰓類では、生殖腺に付随して存在するエピゴナル器官(epigonal organ)、食道壁のライディッヒ器官(organs of Leydig)が造血を営んでいる^{1013~1015)}。しかし、全頭類のギンザメはエピゴナル器官、ライディッヒ器官を欠き、その代わりに頭部の軟骨腔内に造血組織が存在する。胸腺は板鰓類、全頭類ともに存在するが、発達の度合いは異なり、種によって変異が大きい¹⁰¹³⁾。栗屋(1983)は墨汁、ラテックス粒子、ラット赤血球をホシザメ、アカイエに投与し、軟骨魚類の組織における異物摂取を検索した結果、異物の種類によって程度を異にするが、鰓、脾、腎でのマクロファージに取り込みが見られた¹⁰¹⁴⁾。しかし、ホシザメの肝臓でも軽度ながら異物摂取が確認されるが、アカエイの肝臓での取り込みは見られない¹⁰¹⁴⁾。

(c) 硬骨魚類：マクロファージの分化の多様性

軟骨魚類と同様に、硬骨魚類は骨髄やリンパ節を欠き、造血は腎臓と脾臓で行われ、顆粒球、単球、マクロファージは主として腎臓で発生する。腎臓は前腎(頭腎)と後方腎(体腎)に分けられ、魚類によって異なるが、造血は主に前腎で行われ、前腎は哺乳類の副腎に相当する内分泌器官である。前腎の造血組織は哺乳類の骨髄に類似し、単球、顆粒球の他に、赤血球、栓芽球、リンパ球(ほとんどはBリンパ球)などを産生している。顆粒球は魚類によって著しく異なり、好中球が最も多く、哺乳類の顆粒球との相違も見られ、一般的にヘテロフィル(heterophil)あるいは異好染性顆粒球(heterophilic granulocytes)とも呼ばれる^{1011, 1013, 1015)}。個体発生学的に、腎臓の形成以前で卵黄嚢にマクロファージの出現が見られ、哺乳類における卵黄嚢由来のマクロファージに相当する。硬骨魚類の末梢血中に単球/マクロファージ系や顆粒球系などの食細胞の他に、種々の組織には固定性の組織マクロファージが存在し、これらのマクロファージは腎臓、脾臓の造血組織に加えて、鰓、心臓、腹腔などに広く分布している^{1011~1016)}。

Ellisら(1976)はカレイ(*Pleuronectes platessa*)の末梢血中での単球は白血球総数の0.1~0.2%で、墨汁投与後24時間で数を増し、組織内では①腎臓、脾臓、胸腺、腸管膜、腹腔などで、遊離状円形マクロファージ、②腎臓、脾臓、囲心腔などで固定性マクロファージ、③脾臓や腎臓などでのメラノマクロファージ(melanomacrophages)の3種類を識別した¹⁰¹⁹⁾。Roberts(1974)は魚類のマクロファージ様細胞でメラニン色素が含有することを見出し、組織化学的にメラノマクロファージに蓄積した黒褐色色素はリポフスチン、セロイド、

ヘモジデリン、メラニン、鉄などから構成されることを明らかにした¹⁰²⁰⁾。脾臓、腎臓、肝臓、心臓などでは、褐色色素含有細胞が結節状に集簇し、その多くはメラノマクロファージであることから、メラノマクロファージ・センターと呼ばれる。細胞構成はメラノマクロファージの他に、ニジマスの前腎造血組織では、黒色細胞 (melanophore)が多く見られる。しかし、コイでは色素を含有しないマクロファージから構成されていることもあり、これはマクロファージ・センター (macrophage center)と呼ばれている。マダイの前腎造血では、メラノマクロファージ・センターとマクロファージ・センターとが同時に存在する^{1011~1015)}。Tsuji & Seno (1990)はタツノオトシゴの前腎で、小動脈を中心に造血巣が発生し、類洞を取り囲んでマクロファージが集簇し、細胞碎片やメラニン色素の沈着を伴い、フェリチンやカーボン粒子を投与すると、これらの異物はマクロファージに取り込まれることを実証した¹⁰²¹⁾。メダカの脾臓では、エリプソイドの周囲にメラノマクロファージ・センターが存在し、異物捕捉の場として機能し、魚類のメラノマクロファージ・センターは一般的に多くの研究者によって哺乳類のリンパ節の胚中心に相同の器官と推定されている^{1013, 1022)}。Belcourtら (1993)はコイの脾臓や腎臓から3種のグラヌリン (granulins)を単離し、分子構造を決定した¹⁰²³⁾。その後、彼らはグラヌリン (granulin-1)に対するポリクロナール抗体を作製し、この抗体を用い免疫組織化学的に検索し、脾臓と腎臓のメラノマクロファージ・センターにグラヌリンの強陽性像が実証された¹⁰²⁴⁾。さらに、皮膚、鰓、心臓、脾臓、腎臓、腸管などのマクロファージは陽性像を示し、豊富な内因性ペルオキシダーゼ活性を有する。グラヌリンは脾臓、前腎、末梢組織のメラノマクロファージで合成、蓄積され、この種のマクロファージは局所組織内で特異的に分化する細胞群と見做される¹⁰²⁴⁾。この種の色素性マクロファージは魚類の他に、両生類や爬虫類でも発生する。

魚類のマクロファージは他の脊椎動物のマクロファージと同様にウイルスや墨汁などの異物を貪食するが、魚類は変温動物で、マクロファージの貪食能は温度に左右され、軟骨魚(サメなど)のみならず硬骨魚類(コイ、ニジマスなど)でも低温ではバクテリオファージの貪食能が著しく低下する^{1011,1025~1029)}。すなわち、30.7℃では9日までにはバクテリオファージはマクロファージによって末梢血中から除去されるが、21.6℃での除去には14~20日もかかり、シラウオでは2℃でのバクテリオファージの除去には42~56日を要する^{1025~1029)}。魚類でのマクロファージによる取り込み作用の温度に順応し、低温に順応する魚類では0℃以上の温度は取り込みに特に効率的である¹⁰²⁹⁾。墨汁の貪食は軟骨魚類や硬骨魚類の鰓、脾臓、前腎などのマクロファージに観察され、その他、鰓の海綿体の内皮細胞にも墨汁貪食が見られる。全骨類ガー(gars)の単球やマクロファージは細菌、イースト菌、ヒツジ赤血球などの異物を貪食するが、顆粒球はこれらの異物に対して貪食を示さず、カレイでも顆粒球は貪食能を示さず、墨汁投与によってマクロファージはカーボン粒子を貪食し、蓄積する^{1011, 1028)}。しかしながら、栓球にも貪食能が報告されている^{1011, 1030)}。カレイでは単球に貪食能があり、ニジマス、金魚、コイ、カナ、グッピーでも単球に加えて顆粒球も貪食能を発揮することが知られている^{1011, 1025~1029)}。このように、顆粒球の貪食能は魚類の種類によって相

違するが、単球やマクロファージの貪食能に関しては魚類全般に共通の基本機能と見做される。とりわけ組織マクロファージは魚類でも哺乳類と同様に生体防御上重要で、刺激によって魚類のマクロファージは活性化される。マウスの組織マクロファージと魚類の活性化マクロファージとを比較すると、活性化マクロファージでは、貪食能、酸ホスファターゼ活性を除く酵素活性、過酸化水素産生能などはすべて増強し、その活性化機構は魚類と哺乳類とでは類似する。こう言った機能の解析は魚類の腹腔マクロファージの活性化にも用いられ^{1031, 1032}、魚類でのメラノマクロファージも活性化状態にあるマクロファージと見做される¹⁰³²。

マクロファージの培養による研究は1990年に入り、末梢血単球を用いた単球/マクロファージ系の長期培養に加えて、腹腔、肝臓、腎臓などのマクロファージでも株化され、分子レベルでの機能の面からの研究が進み、種々の種類の魚類での検討が行われ、単球/マクロファージ系の株化と組織在住マクロファージの株化細胞とが作製された^{1015, 1032~1035}。Neumannら(2000)はBelosevicとともに金魚の腎臓を用いてマクロファージの培養を行い、細胞化学的検出法やフロー・サイトメトリー法によってマクロファージ活性化因子(macrophage activation factor: MAF)や細菌性リポ多糖体(LPS)の刺激による抗菌作用を検討した結果、マクロファージを3種の亜群を識別し、それぞれR1、R2、R3マクロファージと命名した¹⁰³⁵。R1マクロファージは小型で、酸ホスファターゼ陽性、ペルオキシダーゼと非特異的エステラーゼはともに欠如し、マクロファージ前駆細胞と見做される。R2マクロファージは不規則な形態の原形質を有し、核/原形質比は低く、形態学的に哺乳類の成熟した組織マクロファージに類似する。R3マクロファージは円形で、核は腎形を示し、偏在し、核/原形質比は低く、哺乳類の単球に相当する。R2マクロファージとR3マクロファージとはともに酸ホスファターゼ、ペルオキシダーゼ、非特異的エステラーゼに陽性である。MAFとLPS処置によって活性化すると、R2マクロファージは一酸化窒素(NO)を産生するのに対して、R3マクロファージはNOを産生しない。MAFとLPSの処理後、活性化R2マクロファージは活性化因子による刺激後6時間で呼吸爆発反応を惹起し、その後も強い反応を持続するが、活性化R3マクロファージの活性化因子による呼吸爆発反応はさらに亢進し、その後の反応の減退も早く、活性化因子の刺激でも48時間での減退は顕著である。このように、形態や機能の面から金魚の培養マクロファージは3種の亜群に分けられ、成熟培養マクロファージは組織マクロファージに相当するR2マクロファージと単球系マクロファージのR3マクロファージとに区別された¹⁰³⁶。

生体組織内での細胞数の調節は細胞増殖、分化、細胞死の間の微妙なバランスに因るもので、正常組織の細胞回転におけるアポトーシスは過剰に産生された細胞や死滅した細胞を除去し、進化上恒常的に保持される機構である。この機構に関してはいろいろの機序が提示されたが、その一つにM-CSFやその他のコロニー刺激因子が挙げられる。それら因子のシグナルはマクロファージの生存を延長させ、アポトーシス・カスケードの開始を阻止する。これに対して、これらのシグナルを除去すると、アポトーシスが惹起される。Barreda & Belosevic(2001)は金魚腎由来培養マクロファージに関する研究で、形態学的ならびにフロ

一・サイトメトリーによる解析からマクロファージの増殖を遅滞期、増殖期、老化期の3期に分けた。それら各期の培養液中に放出されるマクロファージ増殖因子 (macrophage growth factor: MGF)の活性を検討した結果、MGF活性は増殖期の培養4~8日に最高に達し、老化期では減少、消退の過程を示し、増殖期から老化期に入ると、アポトーシスに随った細胞が出現し、増加する¹⁰³⁷⁾。Barredaら(2004)は金魚前腎造血組織から採取したマクロファージの初期培養で、マクロファージ前駆細胞は種々の内因性増殖因子に反応して増殖し、増殖期には入り、マクロファージに分化、成熟し、やがて老齢期に入り、最終的にアポトーシスの過程を通してマクロファージは死滅する過程を明示した。この過程で、増殖期から老化期に至る培養マクロファージの表現型の変化は遺伝子発現の変化を反映していると見做されることから増殖期と老化期のマクロファージにおける遺伝子発現を検討した¹⁰³⁸⁾。その結果、彼らは魚類マクロファージの造血に関与する幾つかの候補を指摘し、zinc finger protein 147, nucleophosmin, 14-3-3 protein, adenine nucleotide translocator 2 (ANT2)、granulin, survivin-1, apoptosis inhibitor-5などを挙げた¹⁰³⁸⁾。それに加えて、さらにマクロファージの分化や機能に関する幾つかのマーカーが同定され、試験管内でのマクロファージの発生と分化の異なったステージに跨った発現パターンが見られ、legumain、interferon-inducible protein、macrosialin (CD63)、転写因子 MafB、分子シャペロン BiP/GRP78が含まれる¹⁰³⁹⁾。

Neumannら(2000)、Berradaら(2001)は至適な cell-conditioned medium (CCM)を補充した金魚腎マクロファージの初期培養で、マクロファージは同時に増殖するのではなく、成熟経路に入る細胞の数を調節するマクロファージの分化成熟機構が一時的に発現することを推定した^{1036, 1037)}。この推定を基盤にして Belosevicら(2006)は金魚前腎造血細胞の長期培養を用いてマクロファージの分化成熟機構を検討した。その結果、培養金魚マクロファージの増殖には前駆細胞 (R1)から単球 (R3)への分化が起らなくとも、成熟マクロファージ (R2)へと分化、成熟することを明らかにした¹⁰³⁹⁾。すなわち、成熟マクロファージは単球(R3)から発生する他に、それ以前の分化段階のマクロファージ前駆細胞(R1)からも分化、成熟し、後者の分化過程には単球 (R3)は関与しない。R2マクロファージは増殖能を有し、CCMを加えても増殖には変化がなく、これはR2マクロファージがMGFを産生し、自己再生を行っている。これに対して、単球由来のR3はCCMの補給なしには生存することが出来ず、このことはR3がMGFの産生能を欠如し、自己再生能を保有しないことを意味する。これらのマクロファージ亜群は SC133, c-kit, granulin, CD63, macrosialin, c/EBPeta, legumain, colony-stimulating factor receptor-1(CSF-1R: M-CSFR)などの造血幹細胞抗原を含めて、幾つかのマクロファージ分化抗原を表出する^{1038, 1039)}。これらのマクロファージは二つの異なった分化経路によって分化、成熟し、その一つはマクロファージ前駆細胞から単球系細胞を経由してマクロファージに分化、成熟し、MPSの分化経路を辿るもので、Belosevicら(2006)はマクロファージ発生、分化の古典的分化経路(classical differentiation pathway)と呼んだ¹⁰³⁹⁾。これに対して、単球系細胞の分化段階を経由せずに初期の前駆細胞

胞から直接マクロファージが分化、成熟する代替経路(alternate pathway: AP)で、彼らはこの種のマクロファージを AP マクロファージ (alternate pathway macrophages)と呼称した¹⁰³⁹⁾。AP マクロファージは自然に増殖、成長し、自己再生によって維持されるユニークな細胞群で、その自己再生は M-CSF(CSF-1)によって演じられ、CSF-1R(M-CSFR)の soluble form (sCSF-1R: sM-CSFR)によって調節される¹⁰⁴⁰⁾。この AP マクロファージは、すでに「MPS の実験的根拠、問題点、ならびに批判」の項(p. 87)で述べたごとく、筆者らが 1980 年代から主張したヒト、ラット、マウスなどの哺乳類での組織マクロファージの発生、分化過程に符合する。この径路はメクラウナギの生体内で観察された未熟な芽球様幹細胞からマクロファージへと分化する過程と軌を一にする。

ヒト、ラット、マウスなど哺乳類での「マクロファージの個体発生」の項(p. 206)で詳説する如く、筆者は 1975 年頃から開始したマクロファージの個体発生に関する研究をまとめて 1989 年に報告した。最初マクロファージは卵黄囊造血に発生し、活発に増殖し、筆者らはこのマクロファージを原始マクロファージ (primitive macrophages)と命名し、胎生マクロファージ (fetal macrophages)に成熟し、原始/胎生マクロファージは成熟個体での組織マクロファージになることを主張した^{551~553)}。さらに、筆者らは卵黄囊造血早期には単球系細胞は発現せず、原始/胎生マクロファージは単球系細胞の分化段階を経由することなく、造血幹細胞に近い分化段階のマクロファージ前駆細胞から分化し、増殖能は極めて高いことを報告した^{551~553)}。近年魚類の個体発生での造血に関する研究が遺伝子発現の面からゼブラ・ダニオ (zebrafish)で研究が進歩している¹⁰⁴¹⁾。Herbomel ら(1999、2001)は魚類の個体発生に於けるマクロファージの発生をゼブラ・ダニオの胎魚でカラービデオ増強分別干渉対比顕微鏡(video-enhanced differential interference contrast microscope)を用い、さらにドラクリン(draculin)と白血球特異的プラスチン(leukocyte-specific plastin)との二つの造血細胞マーカーの発現を in situ hybridization 法によって検討した^{1042, 1043)}。胎生造血は始め赤芽球血島として躯幹と尾部との移行部に発生し、ほぼ同時にマクロファージが出現する。このマクロファージの前駆細胞は赤芽球の発生部位とは異なり、胎生魚の心臓の前方に位置する腹外側中胚葉に起源する。このマクロファージ前駆細胞は卵黄囊に移住し、マクロファージに分化する^{1042, 1943)}。卵黄囊マクロファージの多くは頭部の間葉組織に侵入し、コロニーを形成し、その他の卵黄囊マクロファージは末梢血に入り、循環し、軸静脈の尾側に出現し、周囲の間葉組織に定住する。この腹尾側にも造血が発現し、白血球が産生される。しかし、腹尾側部以外では、プラスチン陽性細胞の分布は少なく、胎児魚の中部躯幹から尾部に至る組織ではまれである。これらの胎児魚のマクロファージはアポトーシスによって死滅した細胞の除去に当たるばかりでなく、細菌の貪食し、生体防御を行っている。Herbomel ら (1999、2001)は胎児魚のマクロファージを早期マクロファージ(early macrophages)または幼若マクロファージ(young macrophages)と呼んでいるが、われわれがマウス、ラット、ヒトなどの哺乳類で命名した卵黄囊初発の原始/胎生マクロファージと基本的には共通した性格を示し、増殖能に関しても胎生魚マクロファージは自己再生能を発揮する^{1042, 1943)}。腹

外側中胚葉に起源するマクロファージ前駆細胞が卵黄嚢でマクロファージへ分化する過程では単球系細胞の分化段階を経由することなく、造血幹細胞から直接マクロファージに分化することを明らかにした^{1041~1043}。この分化は Belosovic ら (2006)が金魚腎の初期培養で実証した AP マクロファージの分化過程¹⁰³⁹)に一致する。

ゼブラ・ダニオ幼魚の個体発生上造血は稚魚の種々の部位で発生し、造血は多数の波として捉えられる^{1041~1043}。その中で最も初期の造血の波は腹外側中胚葉に発現し、哺乳類の卵黄嚢造血に相当する。この造血以前に中胚葉が形成され、これは背側領域と腹側領域に分けられる。原腸形成に引き続いて腹側中胚葉には初発する造血には中間細胞塊 (intermediate cell mass)が形成され、これは造血前駆細胞と血管前駆細胞の2種類の細胞から構成される^{1041, 1044~1049}。この時期の中間細胞塊の中には原始赤芽球が発生し、ほぼ同時に原始マクロファージや原始栓芽球が出現する¹⁰⁴⁷。しかし、単球の出現は見られない。これらの原始血球は躯幹部に沿って移住し、循環系に入り、心拍動の開始される受精後24時間頃には卵黄嚢は血管系と連結する。この頃から胎児循環血中には原始赤芽球、マクロファージ、好中球が見られ、全身各所に胎児血球が分布する^{1042, 1043, 1048, 1049}。原始赤芽球は成熟魚のヘモグロビンとは異なり、胎児ヘモグロビン(HbF)を産生し¹⁰⁵⁰、ほぼ同時に発生するマクロファージは筆者らがヒト、マウス、ラットの個体発生で呼称した原始/胎生マクロファージにほぼ符合するもので、ゼブラ・ダニオの稚魚で Herbomel ら (1999)はこのマクロファージを早期マクロファージ (early macrophages)と呼んでいる^{1039, 1040}。胎児期に初発する造血は原始造血 (primitive hematopoiesis、胎生造血 embryonic/fetal hematopoiesis、一次造血 primary hematopoiesis)と呼ばれる。

胎生期の進行とともに、原始造血は決定造血(definitive hematopoiesis、恒久造血 permanent hematopoiesis、二次造血 secondary hematopoiesis)へと移行する。決定造血の前駆細胞は第二の波として受精後4日頃からゼブラ・ダニオの稚魚の背側中胚葉領域に出現し、腎原基に移住し、決定造血は最初稚魚の腎原基で開始される。この造血では赤芽球系、骨髄系、リンパ系、栓球系の細胞系列が産生され、成魚で見られる血球とほぼ同一の種類の血球が出現する。これらの血球は成魚の腎臓造血からも産生され、生後の脾臓でも決定造血が行われる^{1041~1043, 1048, 1049}。ゼブラ・ダニオの成魚の血球は哺乳類の血球に類似しているが、決定造血で産生される赤血球は哺乳類の赤血球とは異なり、核を保有している。この赤血球は成魚型ヘモグロビン(HbA)を産生し、胎生期の赤血球の胎児型ヘモグロビンとは異なる¹⁰⁵¹。このように、決定造血での赤血球によるヘモグロビン産生には胎児型から成魚型への切り替えが起きている。

ゼブラ・ダニオでの原始造血と決定造血とにおいて必要な *Scl*、*LMO2*、*GATA*、*c-myb*、*Runx-1*、*PU.1*、*ikaros*、*RAG*、*globins* などの遺伝子の発現が起り、哺乳類に類似していることが明らかにされている¹⁰⁴¹。これらの遺伝子発現はまず腹側中胚葉に出現、やがて中間細胞塊に発現し、第二の波としての決定造血に不可欠の *c-myb* は受精後31~38時間頃にゼブラ・ダニオ稚魚の背行大動脈の腹側壁に発現する¹⁰⁴⁷。この部位は哺乳類の大動脈・生

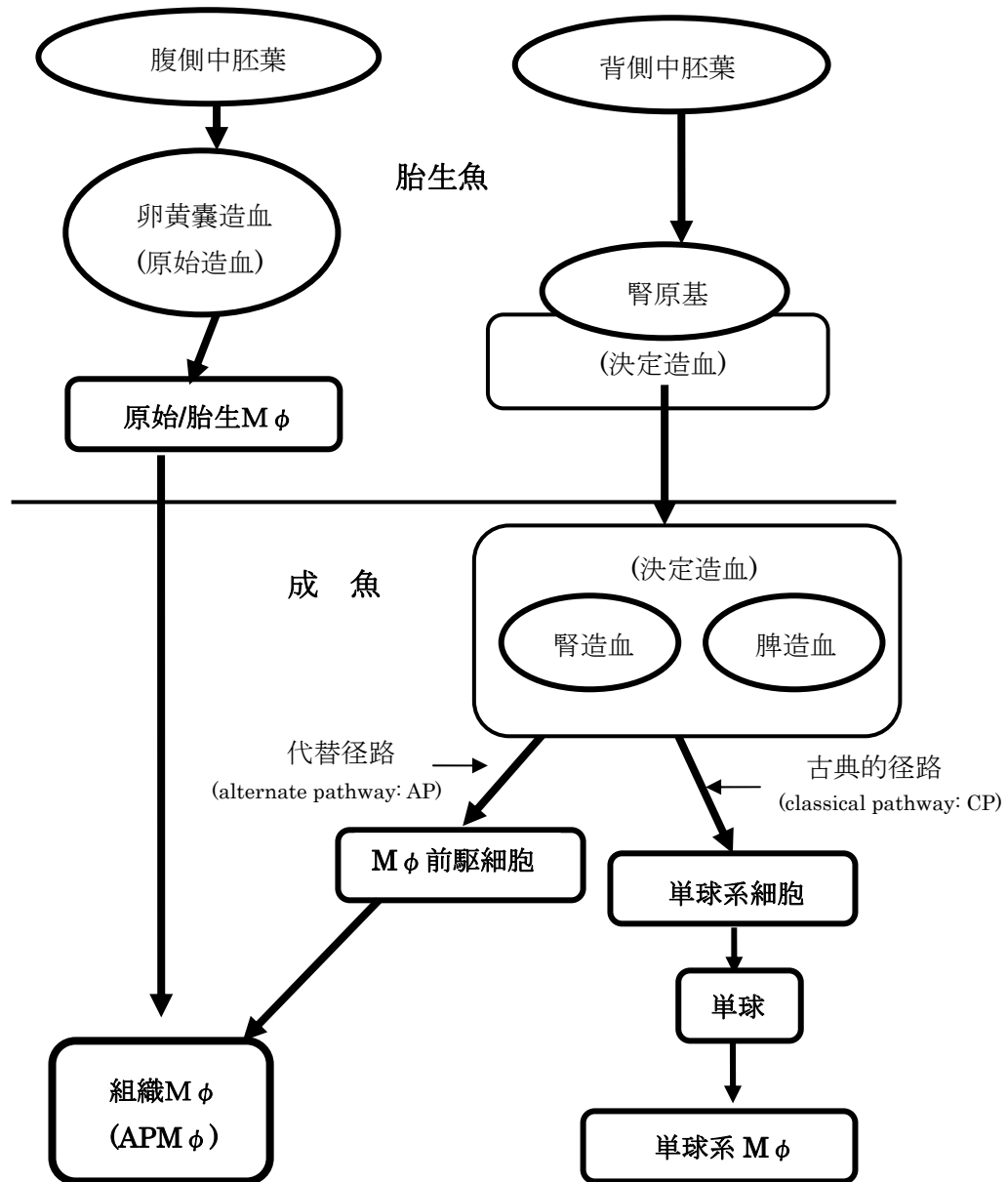
殖腺・中腎領域(aorta-mesonephros-gonads (AMG) region: AMG 領域)に相当する^{1041, 1047}。受精後 4 日頃に造血幹細胞は発育をしつつある腎原基に移住し、コロニーを形成し、赤血球を産生するが、この時期に赤芽球で産生されるヘモグロビンはまだ胎児型(HbF)で、成魚型ヘモグロビン(HbA)が産生されるのは受精後 25 日を経過してからである。それまでは HbF と HbA が混在し、ヘモグロビンの型変換は胎児から幼生さらに成魚へと緩やかに進行し、胎生末期には胎児赤血球は成魚型赤血球によって置換されるに至る^{1041, 1050, 1051}。

マクロファージは前近軸性中胚葉に由来する額角性原基(rostral anlage)とは無関係に発生し、マクロファージ原基と呼ばれ、PU.1、*c-fms*、白血球特異的プラスチン 1 (leukocyte-specific plastin-1)、*c-myb*、ドラクリン(draculin)を発現し、PU.1、*c-fms*、白血球特異的プラスチンのマクロファージにおける発現は骨髄系細胞からの発生を示し、赤芽球系細胞とは識別される^{1041~1043, 1048, 1049, 1052}。原始/胎生マクロファージの初期発生は原始赤芽球とほぼ同時で、受精後 24 時間で哺乳類の卵黄囊に匹敵するゼブラ・ダニオの胎生魚の前側中胚葉に惹起される。やがてマクロファージ原基から骨髄系マクロファージが発生し、卵黄囊起源の原始/胎生マクロファージとともに、2 系統のマクロファージが存在するようになる。しかしながら、原始/胎生マクロファージがやがて骨髄系マクロファージによって置き換わるのか、あるいは長期間組織に在住するのかは魚類では解明されていない。しかしながら、成魚に成長してからもマクロファージには分化過程を異にする 2 系統の細胞系列が存在し、その一つは原始/胎生マクロファージの分化過程と同様に造血幹細胞から単球系細胞の分化過程を経由せず、直接マクロファージに分化する AP マクロファージの辿る分化経路であり、他の一つは造血幹細胞から骨髄系細胞、単球系細胞を経て分化する古典的経路を介して分化する単球/マクロファージ系である。このように、マクロファージの発生、分化過程には胎生期のみならず成魚になってからも相互に補い合うことの出来る 2 系統のマクロファージ系が存在する(図 35 参照)。

ゼブラ・ダニオでは造血に関連する遺伝子の突然変異種が数多く存在し、種々の造血異常を惹起するが、血液欠如突然変異 (bloodless (*bls*) mutation)は胎生造血の初期に発生する原始赤芽球を欠き、重篤な変異種では循環の開始される時期の血液にはまったく赤芽球が観察されない^{1041, 1053}。しかし、このような重篤な血液欠如を示す突然変異種でも受精後 5 日には赤血球が回復し始まり、これは稚魚の腎臓での決定造血で赤血球が産生され、この変異種は成魚に成長する。しかし、原始/胎生マクロファージの発生には障害なく、リンパ球造血も遅延はあるものの障害は起らない。*bls* 突然変異は発生初期の造血幹細胞の維持、増殖、ならびに特殊化に関連し、決定造血での造血幹細胞は修正されると言われている。

以上述べたように、魚類で最も進化の遅れている円口類のメクラウナギでは、単球と顆粒球との分化が明瞭ではなく、メクラウナギのマクロファージはそれ以前の分化段階の芽球様造血幹細胞から由来すると考えられる。ヤツメウナギでも単球は少なく、マクロファージの単球由来は確定的ではない。軟骨魚類でのマクロファージの発生過程は硬骨魚類での解析に比べて進んでいないが、単球の出現が見られ、メラノマクロファージの発生などマクロファ

図 35 硬骨魚類でのマクロファージの発生、分化と成熟過程



Mφ: マクロファージ、APMφ: 代替径路マクロファージ

ージには多様性が見られる。硬骨魚類ではマクロファージの発生過程には多様性が明らかにされ、単球に由来する単球系マクロファージとそれ以前の未分化なマクロファージ前駆細胞に由来し、単球系細胞の分化段階を経由せずに分化する組織マクロファージとの2種類が識別され、このような2系統のマクロファージの発生、分化は個体発生でもすでに起っており、成魚でも維持される(図 35 参照)。硬骨魚で確認されているマクロファージの分化過程は筆

者がヒト、マウス、ラットなどの哺乳類でのマクロファージの発生、分化に関して主張した組織マクロファージと単球系マクロファージとの分化過程と符合するもので、系統発生的にも支持されている。

(2) 両生類：マクロファージの起源や分化における多様性と亜群の存在

両生類はカエル（無尾目）、アシナシイモリ（裸蛇目）、サンショウウオ（有尾目）から成る。サンショウウオの中には一生水中で生活するものがあるが、成体に成育すると、殆どの種類は陸上生活を送る。このように、両生類は脊椎動物の中では水中から陸上に上がって生活するようになった最初の動物である。しかし、陸上生活は湿地に限られ、生殖のため淡水に戻る。両生類は陸上生活のため肺臓を獲得し、循環系にも変化が見られ、肺臓に血液を送る肺動脈は腹行大動脈がら分岐し、第二の心房が出来、一心室二心房になる^{567, 568}。造血器官としては、胸腺、脾臓、肝臓は両生類に共通して存在し、カエル、イモリでは腎臓にも造血組織が見られる。カエルでは、骨髄やリンパ節、腸関連リンパ組織などが存在し、イモリではアメリカサンショウウオ類（*Plethodontidae*）以外では骨髄を欠き、リンパ節も欠如するが、しかし腸管関連リンパ組織が存在する¹⁰⁵⁴。アカガエル、ヒキガエルのリンパ節はリンパ球造血に加えて、顆粒球造血をも行っているので、Braunmühl (1926)はリンパ骨髄器官（lymphomyeloid organs）と呼んだ。この器官は頸部や上胸部に多い。しかし、アフリカツメガエル（*Xenopus laevis*）はリンパ節を欠如している¹⁰⁵⁴。アカガエルの成体ではリンパ節として前心外膜体（propericardial body）、一對の傍烏口骨体（a paired paracoracoid body）、小上皮性体（small epithelial bodies）、頸静脈体（jugular bodies）などがある。両生類に共通して存在する胸腺はほぼ哺乳類の胸腺と同様の基本的組織構築を示し、中枢性リンパ器官としての役割を演じている¹⁰⁵⁴。脾臓、腎臓、肝臓、リンパ組織などではリンパ造血と顆粒球造血を行っている。イモリやサンショウウオなどの脾臓では赤脾髄と白脾髄との区別が不明確で、赤脾髄の一部は細網細胞とマクロファージによって特徴付けられ、壊血機能を営んでいる。アカガエルやヒキガエルではリンパ節の形成が見られるが、胚中心の発達は見られない¹⁰⁵⁴。

カエル類の造血器官はその発達状態からアカガエルやヒキガエルに比べて、アフリカツメガエルでは原始的であるが、白血球は哺乳類と同様にリンパ球、好中球、好酸球、好塩基球、単球から構成され、末梢血中には投与された墨汁を貪食する食細胞の存在が実証されている^{1054~1057}。単球/マクロファージの主要産生部位は肝臓の被膜下にあり、単球は顆粒を有するが、PO陰性、非特異的エステラーゼ陽性である¹⁰⁵⁴。アフリカツメガエルではマクロファージが肝臓の辺縁部、脾臓、骨髄、腎臓、腹腔などに常在し、PO反応は陰性で、ヒキガエルやイモリでは腸関連リンパ組織にもマクロファージが発達する¹⁰⁵⁴。アフリカツメガエル、ヒキガエル、ウシガエルなどに墨汁のみならずラテックス粒子、異種動物の赤血球などの異物を注入すると、マクロファージはこれらの異物を貪食する^{1054~1057}。アフリカツメガエルやイモリ（*Notophthalmus viridescens*）のチオグリコレート誘発腹腔滲出マクロファ-

ジを用いて溶性 C^{14} 標識卵アルブミンの摂取能と分解作用を検討し、CAF₁ マウスと比較した結果では、イモリのマクロファージは卵アルブミンを摂取しないが、アフリカツメガエルのマクロファージはこの異種蛋白を摂取し、分解することが報告されている¹⁰⁵⁵。しかし、その分解能はマウスの腹腔滲出マクロファージの半分程度で、哺乳類に比べて、両生類のマクロファージの異物処理能力は低下している¹⁰⁵⁵。魚類に比べて、両生類ではマクロファージの示す取り込みは温度に対して比較的広い範囲で安定し、このことは水中よりも気温の変動の激しい陸上で活動性の生活を送るヒキガエルやサンショウウオには大切であって、マクロファージの取り込み作用は温暖な地域よりも冷地に順応した両生類でより効率的である¹⁰²⁷。

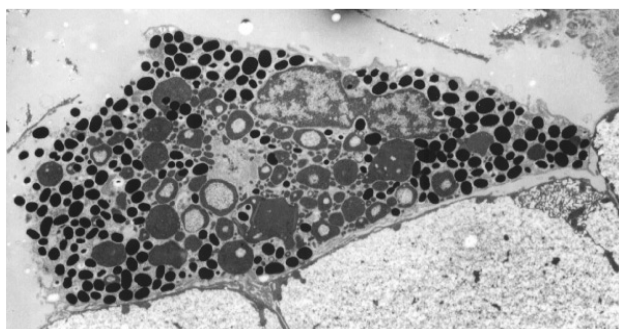


図 36 アフリカツメガエルの肝類洞内における Kupffer 細胞。原形質内には多数の高密度顆粒を保有し、メラニン産生を示し、メラノマクロファージの超微形態を取っている。

アフリカツメガエルの幼生の腹腔に墨汁を投与すると、遊離状腹腔マクロファージは墨汁粒子を貪食し、ウシガエルのオタマジャクシでも墨汁のみならずラテックス粒子や異種赤血球を投与すると、脾臓、腎臓、肝臓のマクロファージはこれらの異物を摂取し、23°Cでは1週間ほど個体発生上で第一線での生体防御に重要な役割を演じている¹⁰²⁷。しかし、一旦リンパ器官が発達すると、ヒキガエルの成体のみならず幼生でも血中やリンパ液内に投与された墨汁粒子は主として肝臓や脾臓のマクロファージによって除去される¹⁰⁵⁴。脾臓では墨汁投与後短時間で赤脾髄のマクロファージに摂取されるが、白脾髄のマクロファージには取り込まれない¹⁰⁵⁷。Coleman & Phillips (1972)はアフリカツメガエルの二酸化トリウム²²²Rnの投与実験で脾臓のマクロファージや Kupffer 細胞に取り込まれたトリウム粒子は投与後3年を経過しても除去されずに残存し¹⁰⁵⁸、Kupffer 細胞は網内系の機能的特性として主張された貯蔵ないし蓄積能を発揮する。

アフリカツメガエルの肝臓には、被膜下にメラニンを含んだ食細胞(メラノマクロファージ)が存在し、Kupffer 細胞もメラニン色素を保有する(図 36 参照)。従来ヒトやマウスなどの哺乳類では皮膚などの他所で産生されたメラニンがリンパ液や血液を介して運ばれ、マクロファージがメラニンを貪食したもので、メラノファージ(melanophages)と呼ばれている。両生類ではメラノマクロファージは年齢とともに増加し、5~8歳では豊富になる¹⁰⁵⁴。メラノマクロファージは両生類のみならず魚類でもメラノマクロファージ・センターとして集族し、爬虫類にも存在する。しかしながら、メラノマクロファージは単にメラニンを貪食し

たマクロファージではなく、標識したチロシンやドーパを取り込み、チロジナーゼ活性やドーパ酸化酵素活性を示し、メラニンを生産する^{1054,1059~1062}。メラノマクロファージの数やメラニン生産は冬で最高、夏で最低で、季節によって変動する^{1060~1065}。これらの事実をもとに、色素細胞(メラノマクロファージ)は神経上皮由来のメラニン細胞 (melanocytes)とは起源を異にし、造血幹細胞から派生するマクロファージに由来し、メラニンの自所性産生能を有する特異な細胞系と見做される^{1059~1065}。これに対して、Zuasti ら(1998)はアフリカツメガエルでのチロジン水酸化酵素やメラニン形成活性の解析から肝臓でのメラニン生産に反論した¹⁰⁶⁶。しかし、Guida ら (2000)はトノサマヒキガエル(*Rana esculenta*)の Kupffer 細胞でチロジナーゼ遺伝子の転写活性が見られ、培養実験でチロジナーゼ遺伝子の増幅産物、ドーパ酸化酵素活性、培養細胞内メラニン量の経時的増加を実証し、これらの事実をもとに両生類の Kupffer 細胞がメラニン産生能を有し、転写レベルでの調節に関与していると推定した¹⁰⁶⁷。さらに、彼らは両生類の Kupffer 細胞はチロジナーゼ遺伝子活性を有し、チロジナーゼ mRNA の増加は Kupffer 細胞のドーパ酸化酵素ならびにメラノゾーム含量の増加と平行し、Kupffer 細胞のメラニン生産は表現型的分化と密接に関連することを主張した¹⁰⁶⁷。同様のメラニン生産はトノサマガエルの Kupffer 細胞のみならず脾臓のマクロファージでも実証され、さらにイモリ (*Triturus carnifex*)の Kupffer 細胞でも発現し、低酸素状態に関連することを明らかにされた^{1068~1070}。両生類のマクロファージによるメラニン生産には、その供給源として赤血球の貪食、処理とも関連することが主張されている。夏期に比べて、冬眠中のカエルでは赤血球貪食が亢進し、メラニン生産も増加する。このようなメラニン産生性マクロファージはメラノマクロファージあるいは色素性マクロファージ (pigmented macrophages)と呼ばれ、両生類ばかりではなく爬虫類や魚類などでも発生し、肝臓、脾臓、腎臓などにも分布し、皮膚や神経系に存在するメラニン細胞 (melanocytes)とは異なったメラニン産生細胞系(melanogenic system)と見做され、造血幹細胞から特異的に分化したマクロファージ系と理解される¹⁰⁷⁰。カエルやイモリなどの両生類ではマクロファージは種々の創傷、治癒、再生過程に出現し^{1071~1075}、末梢血から浸潤した単球に由来し、局所でマクロファージに分化し、活性化され、哺乳類のマクロファージと同様に単球由来が主張されている^{1073~1075}。しかしながら、メラノマクロファージは造血幹細胞から派生し、局所で特異的に分化し、メラニン産生能を獲得した細胞群と見做され、両生類でも魚類と同様マクロファージの形態学的ならびに機能的な多様性が見られる。

Eguchi ら (1963, 1964)^{1071, 1072})は両生類で超微形態学的に樹状突起を伸ばしたアメーバ状白血球を最初に記載した。1980年代に入ってから樹状細胞の超微形態学的特性に加えて、組織細胞化学的にアデノシン 3 リン酸化酵素 (adenosine triphosphatase: ATPase)、免疫電顕的に主要組織適合複合体 (major histocompatibility complex: MHC)クラス II 抗原の発現によって哺乳類と同様に表皮、角膜、瞬膜、胸腺や脾臓などで樹状細胞の存在が同定された^{1073~1079}。樹状細胞は両生類でも T リンパ球への抗原提示能を有し、ATPase や MHC クラス II 抗原の発現が発現し、それらマーカー発現の差異から樹状細胞には亜群の存在が指摘

された^{1074~1083})。しかし、マウス、ラット、ヒトなどの哺乳類の樹状細胞とは異なり、ランゲルハンス細胞に特異的なランゲルハンス細胞顆粒 (Birbeck 顆粒)は欠如する¹⁰⁸³)。これらの T 細胞関連樹状細胞とは異なり、脾臓のリンパ濾胞内にも樹状細胞の局在が報告され、近傍の B リンパ球と密接に接触し、赤脾髄に細胞突起を伸ばし、抗原抗体複合体を捕捉し、抗原情報を伝達し、この細胞はヒトやマウスなどの哺乳類の B 細胞関連樹状細胞の範疇に属すると見做される。この細胞は最初 Sterba (1950, 1951)によってアフリカツメガエルの脾臓で“変性巨大リンパ球 (degenerating macrolymphocytes)”と呼ばれた^{1084, 1085})。Baldwin & Cohen (1981)はこの細胞をヒトの Hodgkin 病に出現する リード・ステルンベルグ(Reed-Sternberg)巨細胞の形態に類似するが、白脾髄の B リンパ球に接着し、免疫グロブリンの産生はなく、墨汁貪食能を欠き、非特異的エステラーゼ陰性で、樹状細胞突起を保有し、原始的な濾胞性樹状細胞と見做した¹⁰⁸⁶)。以上の事実から、両生類でも魚類や哺乳類と同様にマクロファージの他に、樹状細胞の発生が知られ、T 細胞や B 細胞に関連し、樹状細胞にも多様性が存在する。

個体発生学的に、カエルでは幼生からオタマジャクシの時期を経て変態し、成体に成長する。造血は腹側中胚葉由来であることが以前から知られ¹⁰⁸⁷)、腹側血島 (ventral blood island: VBI)はアフリカツメガエルではステージ 26 頃完了するが、この形成は二重に支配されている^{1087~1089})。脊索や体節などの背側組織の由来する胎胚側は背側辺縁域 (dorsal marginal zone: DMZ)、血液などの腹側組織の発生する胎胚側は腹側辺縁域 (ventral marginal zone: VMZ) と呼ばれ、前方腹側血島 (anterior ventral blood island: aVBI)の前駆細胞は DMZ に由来し、後方腹側血島 (posterior ventral blood island: pVBI)の前駆細胞は VMZ から移住するが、外側割球は腹側血島への関与はない¹⁰⁸⁹)。従来アフリカツメガエルでは腹側血島からすべての造血細胞が発生すると言われていたが、単離培養した DMZ を移植すると、造血前駆細胞相同遺伝子 Xaml を発現し、AML-1 や Runx-1 など VBI で正常に発現する遺伝子の発現も起ることが明らかにされ、さらに XRD (dominant negative form of Xaml)、 α -globin などの遺伝子発現の消長や 4 細胞期胚胎の VMZ への XRD 注入実験成績から腹側血島の発生は単一ではないことが判ってきている^{1087~1089})。

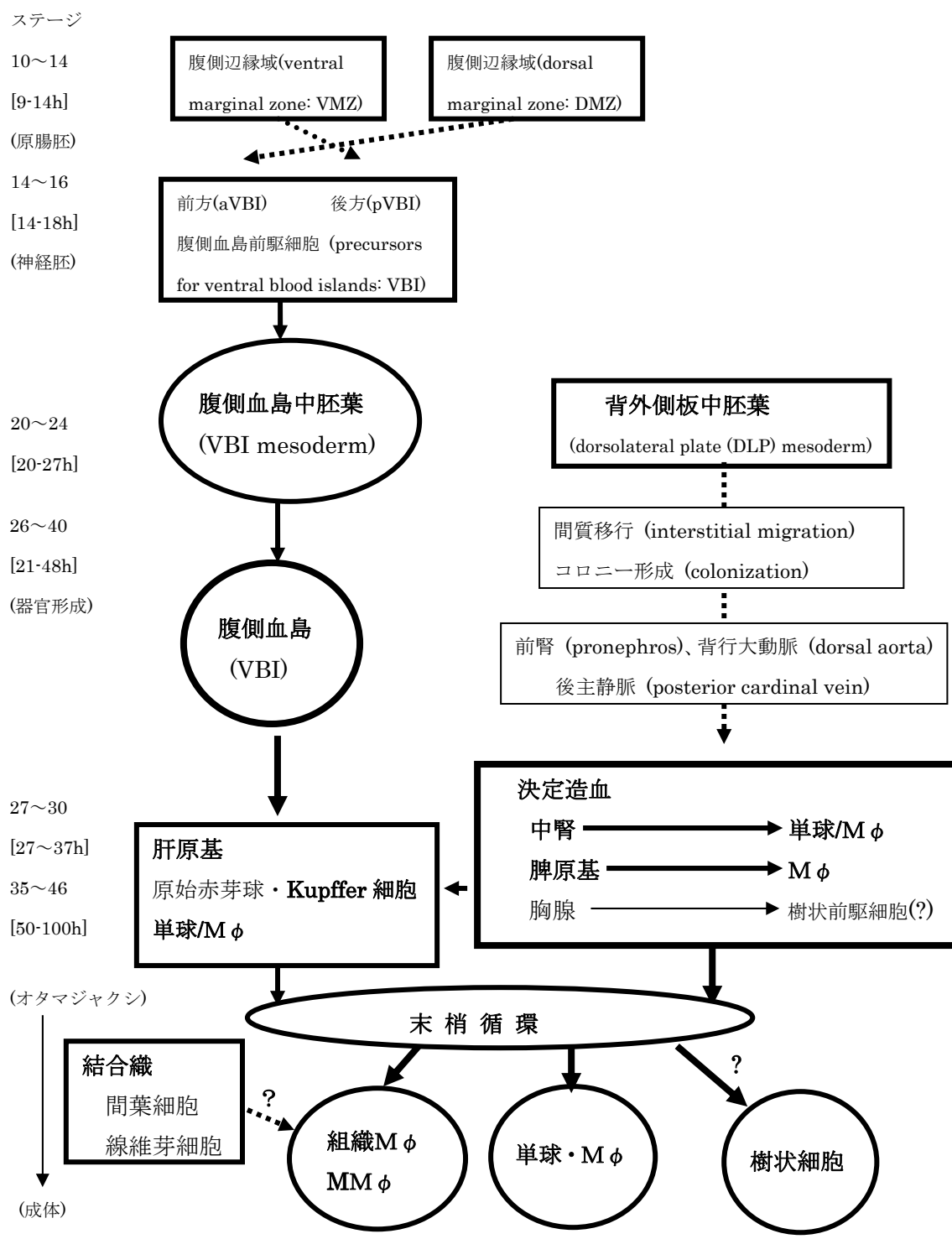
両生類の幼生が発生する過程で、原腸胚形成(gastrulation)に引き続き、背側外側板 (dorsolateral plate: DLP)もまたステージ 26 頃に完了するが、DLP 中胚葉からは腹側血島とは個別に造血巣が発生する^{1086~1088})。腹側血島は哺乳類、鳥類、爬虫類などの羊膜類 (amniotes)の卵黄囊血島 (yolk sac blood islands)に相当し、原始(幼生)赤芽球を産生し、卵黄静脈を介して末梢循環血中に放出される。原始赤血球は一過性の細胞群で、幼生期では進行とともに減少し、消退する^{1087~1101})。Finnegan (1953)は腹側血島の体外培養で、原始赤血球の発生と同時に活発な貪食を示すマクロファージ様細胞の出現を報告し¹⁰⁹⁸)、Clark & Clark (1930)はカエルの幼生でもマクロファージの発生を記載している¹¹⁰¹)。このことはゼブラ・ダニオなどの魚類やヒト、ラット、マウスなどの哺乳類の個体発生上 原始/胎生マクロファージが原始赤芽球とともに初発する事実と符合する。

背側外側板の中胚葉は中腎原基の発生する領域内に位置し、種々の血球前駆細胞に共通の造血幹細胞を産生し、決定造血が発達する。この造血幹細胞は間質を幼生の前方に移住し、前腎や大動脈に至り、前腎では B リンパ球造血や顆粒球造血ないし単球造血を惹起する一方、造血幹細胞は後主静脈(*posterior cardinal vein*)や背行大動脈(*dorsal aortae*)を介して末梢血に入る^{1088~1096}。丁度この時期に心臓は拍動を開始し、血管系は完成し、循環系に入った造血幹細胞は胸腺、脾臓、前腎に移住する^{1086, 1087}。前腎造血は背側外側板に起源する造血幹細胞によって惹起されると同時に循環系に移行した造血幹細胞が帰還して造血を起す^{1088~1098}。心血管系が完成した後で胸腺や脾臓の原基は形成され、胸腺原基に移住した造血幹細胞は T リンパ球造血を起し、脾臓原基では T、B リンパ球造血に加えて、骨髄造血を発現する。造血幹細胞は間質組織を経由するルート、循環系、あるいはそれら両経路によって中腎に移行し、尿細管の間質にリンパ骨髄性組織が発生し、造血が起る^{1087, 1088}。

以上述べた腹側血島と前腎、後主静脈、背側大動脈などの領域の発生する決定造血とは、二倍体 (供給者)、三倍体 (宿主)と染色体数の異なるカエル胎仔の移植によるキメラ実験で、個別に発生し、異なった分布や進展過程を辿ることが実証されている。腹側血島に初発する胎生造血は背側外側板中胚葉に起源する前腎、後主静脈、背側大動脈の領域に発生する決定造血には不可欠で、培養実験上 3 日で腹側中胚葉の ³H-サイミジン標識率が最高に達し、腹側中胚葉と背側中胚葉との培養では ³H-サイミジン標識率が培養 5 日目と 2 日遅れ、背側中胚葉のみの培養ではサイミジン標識率は少なく、ピークに達することはない。以上の研究成績から腹側血島を形成する腹側中胚葉の増殖能は同部で産生される内因性コロニー刺激活性 (*endogenous colony-stimulating activity: ECSA*)によって惹起される¹⁰⁸⁸。しかし、決定造血を惹起する背側中胚葉の細胞は増殖能を欠き、決定造血の造血幹細胞の増殖には腹側血島中胚葉で産生される *ECSA* の作用が必要である¹⁰⁸⁸。培養実験では未熟顆粒球、芽球、骨髄芽球、赤芽球、リンパ球のどの造血細胞が分化するが、生体内での観察結果では、腹側血島には赤芽球造血のみで、骨髄造血は起らない¹⁰⁸⁸。2 倍体と 3 倍体とを用いてのカエル胎仔キメラ移植実験で、生後刺激 5 日目に生後 5~9 日に採取された腹腔滲出細胞内にはそれぞれの染色体数を有する滲出細胞が実証され、そのうちの 36~45%はマクロファージないし単球であることが明らかにされた¹⁰⁸⁸。さらに、非特異的エステラーゼやベンチジン染色を用いての細胞化学的検討結果では、腹側血島中胚葉ではマクロファージの発生は見られず、非特異的エステラーゼ染色は陰性であったが、背側中胚葉を加えて培養すると、マクロファージの発生が証明され、培養 7 日には 13%に達した¹⁰⁸⁹。以上の諸事実から、腹側血島由来の造血幹細胞の分化は背側中胚葉によって影響され、原腸形成期では aVBI は DMZ 由来の前駆細胞の移住によって形成される。生後でも腹側血島由来のマクロファージと決定造血に派生するマクロファージとが実証され、個体発生の時期からマクロファージの起源、発生、分化を巡る多様性の存在が指摘され、生後のマクロファージには移植された背側中胚葉由来の細胞が含まれている¹⁰⁸⁹。

肝原基はカエル胎仔の腹側に肝憩室として発生し、その底部は前方で心臓の近傍に開き、

図 37 両生類、ことにアフリカツメガエルの個体発生におけるマクロファージ発生



[]: 受精後経過時間(h) Mφ: マクロファージ、MMφ: メラノマクロファージ

(Turpen ら(1984)¹⁰⁹⁰、Ciau-Uitz ら(2006)¹⁰⁸⁹原因から引用)

肝憩室の先端は後方で腹側血島に伸びている^{1084~1099}。肝原基形成の進行に伴い、腹側血島に由来する卵黄静脈が肝原基形成に関与し、肝類洞を形造り、肝門脈系を形成する^{1088,1090,1092~1099}。このような形態学的ならびに経時的関連から肝造血の造血前駆細胞は初期では腹側血島に由来する。しかし、やがて肝原基内では背外側板血島に起源する造血幹細胞由来の決定造血によって置換される^{1087,1088}。上述した如く、腹側血島に初発する赤血球造血と同時にマクロファージが発生し、卵黄静脈を介して肝原基に移行し、Kupffer細胞は赤血球を活発に貪食し、処理を行い、赤脾髄のマクロファージもに循環血中から成熟赤血球と幼生赤血球とを選別し、幼生赤血球を選択的に除去している¹⁰⁹⁷。この時期のKupffer細胞は冬眠中の成熟カエルと同様に夏期の成熟カエルよりも大型で、赤血球貪食もより顕著で、幼生赤血球から成体血球への置換に関連し、両生類のマクロファージで行われるメラニン産生が行われてい¹⁰⁶⁴。

オタマジャクシの変態時尾は吸収され、この過程でもマクロファージは断片化した尾部の筋細胞、筋繊維や膠原繊維の貪食、分解、処理に関与する^{1100~1106}。この過程で、線維芽細胞も関与するが、マクロファージの貪食とは異なり、両種の細胞は識別され、両種細胞は異なった役割を演じている¹¹⁰⁰。変態に際してマクロファージ、線維芽細胞の他に、間葉細胞が関与し、筋繊維の碎片を貪食し、マクロファージへの分化が報告されている^{1100~1104}。Lehmann (1953)は近傍の毛細血管から局所に侵入するマクロファージの他に、結合織から由来する間葉細胞がメラニン細胞やメラニン顆粒を貪食し、尾吸収過程に参画するマクロファージは血行性ルートと局所間葉細胞由来の経路とを報告した¹¹⁰²。Varute (1971)は β -glucuronidaseをマーカーとして組織細胞化学的に局所の間葉組織からのマクロファージの発生を主張した¹¹⁰⁴。Weber (1964)、Watanabe & Sakaski (1974)、Watanabeら (1983)は超微形態学的あるいは走査電顕的検索によって間葉細胞のマクロファージへの分化過程を報告した^{1103,1105,1106}。

このように、個体発生学的にもすでにカエルの胎生期からマクロファージの起源や分化には多様性が存在し、魚類で提示されている如く、マクロファージの前駆細胞も単一ではなく、成体でも単球/マクロファージ系、メラノマクロファージ系、樹状細胞系、間葉細胞のマクロファージへの分化などマクロファージの多様性が見られる(図 37 参照)。しかし、これらマクロファージの分化過程の究明は充分ではない。

(3) 爬虫類：マクロファージの亜群の発達

爬虫類 (Reptiles)にはカメ、ヘビ、トカゲ、ワニ、アリゲーター、ニュージーランドに生息するムシトカゲなどが属し、この内でムシトカゲは現生種のうちでもっとも原始的なトカゲ型の爬虫類である。爬虫類は哺乳類や鳥類とともに羊膜類 (amniotes)に属し、系統発生的に脊椎動物では最初の羊膜類である。脊椎動物では最初に二心房二心室を獲得した動物であるが、静脈血は左心房から左心室に入り、さらに肺動脈に移行する他に左側胎循環に入り、酸素の少ない静脈血が供給され、体内を再循環し、非能率的な酸素供給を行っている

567, 568)。クロコダイルの心室中隔は完全で、両心室は分けられているが、それ以外の爬虫類では心室中隔の形成が不完全で、両心室が一部で交通し、動脈血と静脈血は混合する^{567, 568}。このことはカメなどでは潜水中あるいは甲羅内に首を引っ込めた際に肺循環からの血流が変わり、肺換気の出来ない状態と言う爬虫類の生活環境の急激な変化に対する適応上極めて重要である⁵⁶⁸。

造血器官としては、爬虫類では骨髄での造血が発達し、Efrati ら (1970)によるイグワナ類 *Agama stellio* (Linnaeus)の検索では、造血は骨髄のみで、肝臓、脾臓、腎臓、精巣などでは造血はないとを明らかにされた¹¹⁰⁹。爬虫類では胸腺、脾臓、腸管関連リンパ組織は存在し、リンパ球造血を行っているが、リンパ節類似に組織構造がカメ、ヘビ、トカゲなどで報告され、これは解剖学的位置や組織構成からリンパ節の前駆体と考えられている^{1107~1110}。Tavassoli & Yoffey (1983)による爬虫類の造血部位の検討では、ツノトカゲでは脾臓が優位で、カメでは骨髄と脾臓が同程度であり、他方ヤモリでは骨髄が優位であることが指摘され、種類によって造血の場は異なる³⁹⁸。これら造血組織や末梢血中の血球の種類は哺乳類のものに類似するが、哺乳類の好中球に相当する顆粒球は爬虫類では好酸性で、異染性を示し、種類によっては顆粒球には差異がみられる^{1112~1121}。単球も末梢血中に観察されるが、砂漠アナホリガメ (*Gopherus agassizii*)の単球は哺乳類の単球類似のもの他に、アズール好性顆粒、分葉状ないし多形性の核を保有する単球が存在し、後者は顆粒状単球 (granular monocytes)と呼称される¹¹¹¹。このように、単球には2種類の亜型が識別され、この亜型はヘビやアリゲーターでも確認されている^{1111~1121}。単球の細胞化学的性状に関してペルオキシダーゼは陰性であるが、naphthol AS-D chloroacetate esterase、非特異的エステラーゼ、酸フォスファターゼ、PAS (peroxide acid-Schiff)反応、Sudan black B 染色などは陽性である^{1120,1121}。Will (1978)は顆粒状単球の単球性性格がマクロファージへの移行上重要で、原形質内での顆粒の喪失、細胞腫大、空胞化、好塩基性の増強などを伴い、マクロファージに変態することを指摘している¹¹¹⁵。しかしながら、爬虫類における顆粒状単球の存在は系統発生的にヒトの単球における高次元の機能的特殊化あるいは分化が爬虫類ではまだ完遂されてないことを物語る¹¹¹⁵。

爬虫類でのマクロファージの組織内分布もまた哺乳類や鳥類におおむね一致し、Muthukaruppan ら (1982)の総説によると、マクロファージ、細網細胞など従来網内系細胞と包括された細胞がカメ、ヘビ、トカゲ、ムカシトカゲ (ツアタラ)などの爬虫類の脾臓で超微形態像を含めて報告され、哺乳類に類似していることが明らかにされている¹¹⁰⁹。ヘビ *Spalerosophis diadema*の末梢血中食細胞、腹腔や脾臓のマクロファージはガラス付着性、中性赤によるライソゾームの生体染色での陽性反応、墨汁粒子やラット赤血球の貪食能を発揮し、哺乳類のマクロファージと同様の機能的特性を保有する¹¹⁰⁹。すでに詳述されている如く、爬虫類のマクロファージには、魚類や両生類と同様にメラニン色素を保有するマクロファージが存在し、この細胞は色素性マクロファージあるいはメラノマクロファージと呼ばれ、爬虫類でも局所で特異的に分化するマクロファージが発達し、マクロファージの亜群を

形成している。

抗原刺激を受けると、カミツキカメ(*Chelydra serpentina*)の脾臓では単球とマクロファージはとりわけ脾洞壁に沿ってあるいは赤脾髄内に増加する^{1109, 1110}。カベカナヘビでは、脾マクロファージの貪食能は雄よりも雌で著しく高く、雄雌ともに生殖腺切除によってマクロファージの貪食能は亢進し、生殖腺ホルモンはマクロファージの貪食能を抑制する¹¹²⁰。爬虫類は外温動物で、冬眠して越冬する。免疫機能は季節によって変動し、マクロファージの貪食能は気温に左右される^{1123~1125}。カベカナヘビ *Hemidactylus flaviviridis* のマクロファージが発揮する貪食能の至適温度は 25°C で、それ以下あるいは以上では貪食能は低下する。極寒期に冬眠中のトカゲを隠れ家から出して一日監禁状態にすると、多くの場合、死亡する¹¹²⁵。カベカナヘビに 1 時間監禁ストレスを与えると、脾マクロファージの貪食能は低下し、これはカテコールアミン濃度が上昇し、マクロファージの貪食能を抑制することに起因すると解釈されている。これとは逆に、ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンは低濃度でマクロファージの貪食能を刺激し、交感神経・副腎髄質系を介した低濃度でのカテコールアミンが脾マクロファージの貪食能を刺激すると言われている¹¹²⁶。

イグアナ (*Ctenosaura pectinata*)、ミツキガメ (*Chelydra serpentina*)、ガーターヘビ (*Thamnophis sirtalis*) などの同種皮膚移植拒絶実験で移植皮膚病変に単核性細胞の浸潤が見られ、単球/マクロファージの関与が報告されている^{1127~1130}。爬虫類も哺乳類や鳥類と同様に種々の細菌感染から結核症、寄生虫感染症などで慢性肉芽腫性病変を形成し、単球/マクロファージの反応を惹起する¹¹¹²。トカゲ *Gallotia galloti* の大脳皮質損傷病変の治癒過程で、受傷後から 120 日頃までにはレクチン陽性のマクロファージ/ミクログリアの反応が起こり、この細胞は末梢血中から由来した増殖能を有する PCNA (proliferating cell nuclear antigen) 陽性の造血幹細胞で、15~30 日にはマクロファージ/ミクログリアにも PCNA 陽性像が証明され、局所での増殖が主張され¹¹³⁰、同様の事実はトカゲ *Phrynosoma hispanica* でも証明されている¹¹³¹。しかし、PCNA 陰性のマクロファージ/ミクログリアの病変内への浸潤も見られ、この細胞は増殖能を欠き、単球由来が考慮される¹¹²⁹。このように、脳病変に反応するミクログリアやマクロファージには、増殖能の面からと、少なくとも二つの亜群が存在する。

以上述べた如く、爬虫類のマクロファージに関しては、魚類から両生類、さらに鳥類、哺乳類へと進化する段階で、鳥類、哺乳類のマクロファージに類似し、単球/マクロファージの存在、マクロファージあるいはその類縁細胞における亜型の存在が明らかにされている。加えて、魚類、両生類で発達しているメラニン産生マクロファージ(メラノマクロファージ、色素マクロファージ)の発生も爬虫類で明らかにされ、このマクロファージ亜群の存在は爬虫類が脊椎動物の中で魚類、両生類と鳥類、哺乳類とを繋ぐ中間的な位置にあることを反映している。しかし、爬虫類のマクロファージに関しては生体全体からの視点に立脚した研究成績は乏しく、爬虫類に属する種類別の比較検討も不十分な現状にある。従って、爬虫類のマクロファージの起源、発生、分化に関しては、それぞれの種類の個体発生上のマクロファ

ージの発生に関しても脊椎動物の中では最も遅れている。

(4) 鳥類：マクロファージの分化の多様性

これまで述べた魚類、両生類、爬虫類などの脊椎動物は水温あるいは外気環境の温度に左右され、外温動物 (ectotherm, exotherm)あるいは変温動物 (poikilotherm)と総称されるのに対して、鳥類は哺乳類とともに、体内機構によって体温が狭い範囲で維持され、内温動物 (endotherm)あるいは恒温動物 (homiotherm, homeotherm)に属する。鳥類は 20 世紀中葉からのリンパ球系細胞の亜群やサブセットの存在、機能的ならびに免疫学的役割の解明に大きく寄与した。鳥類の造血器系は哺乳類と同様に骨髄、胸腺、リンパ節、脾臓などが発達し、総排泄孔の肛門道域に発生するハブリキウス嚢 (bursa of Fabricius)は哺乳類の пейエル板に匹敵し、盲腸壁に盲腸扁桃 (cecal tonsil)と呼ばれる腸管関連リンパ組織が存在し、傍眼球ならびに傍鼻組織のハーダー腺 (Harderian gland)では専ら形質細胞が産生される¹¹³²⁾。ファブリキウス嚢、盲腸扁桃、ハーダー腺は脾臓やリンパ節とともに B リンパ球の発生、分化、形質細胞への成熟と免疫グロブリンの産生を行っている。これらの末梢性リンパ組織では、リンパ濾胞が発達し、その中心部に胚中心が形成され、B リンパ球の増幅現象が発現している¹¹³²⁾。このように、鳥類でのリンパ球系は T リンパ球の分化が起る中枢性リンパ器官、すなわち胸腺とともに哺乳類のリンパ球系と同様の発達が見られる。

骨髄系造血は哺乳類と同様に骨髄で行われ、末梢血には赤血球、栓球、白血球 (ヘテロフィル (好中球)、好酸球、好塩基球)、リンパ球や単球が循環し、これらの血球は骨髄で産生される。栓球は哺乳類の血小板に相当し、血液凝固に関与し、末梢血中では豊富に存在し、白血球や単球などの食細胞は哺乳類に比べて 3 倍にも達する。しかし、鳥類の栓球は哺乳類の血小板とは異なり、核を保有し、貪食能を発揮し、その細菌を貪食する速度は白血球や単球よりも 3 倍早く、カーボン粒子などの異物をも貪食する。鳥類の栓球の発揮する貪食能はファブリキウス嚢切除によっては影響されず、補体には依存しない^{1133~1135)}。栓球には原形質内にギムザ染色上赤紫色の特殊顆粒を保有し、この顆粒は電顕的にもライソゾーム顆粒であることが判明している。

血中の食細胞としてはヘテロフィル(好中球)などの顆粒球と単球とがあり、単球はマクロファージの前駆細胞である。哺乳類と同様に鳥類でも骨髄に起源する造血幹細胞が単芽球から前単球を経て単球へと分化し、最終的にはマクロファージへと分化、成熟する¹¹³³⁾。組織マクロファージは肝臓、脾臓、骨髄など諸種の臓器、組織に広く分布し、墨汁の静脈内注入によってこれらの臓器、組織の主としてマクロファージに墨汁粒子が摂取され、腎臓や肺臓でもまばらに墨汁粒子摂取細胞が存在するが、ファブリキウス嚢や胸腺では墨汁粒子摂取細胞は見られない¹¹³²⁾。ヒト、ラット、マウスなどの哺乳類とは異なり、ニワトリの腹腔には在住マクロファージは殆ど存在しない^{1133~1137)}。しかし、セファデックス (Sephadex)や細菌などによって腹腔を刺激すると、刺激後 40 時間では腹腔滲出細胞の 97%以上はマクロファージで占められ¹¹³⁶⁾、このマクロファージは血中から腹腔内に侵入した単球に由来し、局

所で分化する¹¹³⁶⁾。

このように、鳥類では腹腔マクロファージが殆ど欠如している事実と同様に、気道洗浄細胞中には肺胞マクロファージは極めて少なく、生体内でも肺胞マクロファージの発達は貧弱である。しかし、細菌やその他の起因物質に対する非特異的な生体防御では感染部位への白血球を含む食細胞の急速な流入が起り、血液単球に由来する炎症性マクロファージも浸潤する^{1138, 1139, 1143~1145)}。このように、在住マクロファージが欠如し、あるいは未発達な腹腔や肺臓などの組織では、細菌感染が起ると、食細胞が浸潤し、刺激によって浸潤した単球は局所で炎症性マクロファージに分化する。炎症性マクロファージは細菌を貪食し、細胞内に取り込み、ライソゾーム酸性水解酵素によって分解される¹¹⁴⁰⁾。刺激によって発生する炎症性マクロファージは種々の異物や細菌に対する反応としてのみならず種々のウイルス、真菌、寄生虫などの感染に際しても多様な役割を演じ、コレステロール飼育実験での動脈硬化症発症、種々の食餌性、栄養性、環境性ないし毒性因子などに対する反応に関しての知見が報告され、蓄積されている。

鳥類のマクロファージに関する研究には、非刺激定常状態では通常在住マクロファージの欠如あるいは未発達な腹腔や肺胞/気道をセファデックスで刺激し、これの部位から 97%以上の高率にマクロファージを採取する方法が取られている。しかし、その他にニワトリではマクロファージ細胞株が作製されており、鳥類骨髄細胞症ウイルス (avian myelocytomatosis virus MC29) 形質変換ニワトリ・マクロファージ様細胞株 MQ-NCSU と HD11 とが良く使用されている。鳥類マクロファージの同定には鳥類マクロファージを特異的に認識するモノクロナール抗体が作製され、K1 はニワトリ・マクロファージ様細胞株 HD11 の 100%、腹腔滲出細胞の 87%に陽性を示した。Trembicki ら (1986) はセファデックス刺激ニワトリ腹腔滲出マクロファージに対する 2 種類のモノクロナール抗体 CMTD-1 と CMTD-2 を作製し、これらの抗体は炎症性マクロファージの糖鎖エピトープを認識する。しかし、これらのモノクロナール抗体は単球とは反応しない¹¹³⁹⁾。

個体発生学的にマクロファージの前駆細胞は造血幹細胞として鳥類でも哺乳類を含む他の脊椎動物と同様に卵黄嚢に起源する。この事実は最初 Moore & Owen (1965, 1967) によってニワトリ胚仔のパラビオーシスや臓器原基への漿尿膜移植実験成績から確証され、彼らは造血幹細胞が卵黄嚢で産生され、その一部は分化し、他の細胞は胚仔内の他の部の造血器官原基に移住することが明らかにされた^{1143~1145)}。その後、Dieterlen-Lievre (1975) はウズラ・ニワトリ・キメラ実験 (quail/chick (Q/C) chimera : Q/C キメラ) を行い、ウズラ胚仔組織をニワトリの卵黄嚢に移植すると、Moore & Owen (1965, 1967) の主張^{1143~1145)} とは異なり、胎生 5 日頃ウズラ胚細胞は卵黄嚢に播種し、胎生 13 日には循環血球の約 70% はウズラ由来になることを実証した¹¹⁴⁹⁾。同様の結果は性クロマチン、免疫グロブリンのハプロタイプ、主要組織適合抗原をマーカーにした同種のニワトリの胚仔でも実証され、卵黄嚢由来の赤血球は胎生 5 日頃から減少し始め、孵化時には消失する^{1150~1156)}。この事実から卵黄嚢起源の赤芽球は長期生存が不可能で、他方胚仔起源の造血幹細胞がコロニーを形成し、赤血球

に分化するところが明らかにされ、すでに述べた魚類や両生類と同様に鳥類でも卵黄囊には赤血球の発生には2系統が存在する^{1150~1156}。その一つは原始赤芽球で、これはすべて卵黄囊に由来する。その他は胎生赤芽球で、これには胎仔自体に起源するももと卵黄囊起源のものがあり、後者は胎児性グロブリンを産生する。逆にニワトリ胚仔組織をウズラの卵黄囊に移植し、ウズラの細胞特異的ならびに種特異的なモノクロナール抗体 GH1/MB1^{1157, 1158}を用いて検討すると、卵黄囊は原始マクロファージを産生し、マクロファージはアポトーシスを起した部位に好んで出現し、ミクログリアへも分化することが実証され、脳内移植あるいは静注実験によって脳内に長期間生存する^{1159, 1160} (図 40 参照)。

鳥類胚の大動脈は2種類の異なった造血を形成し、その一つの造血は胎生3~4日に大動脈内腔に細胞群として発生し、大動脈内クラスター (intra-aortic clusters: IAC) と呼ばれる¹¹⁵⁹。他の造血は胎生7~9日に大動脈外の腹側で疎性間葉組織内に起り、大動脈近傍巢 (para-aortic foci: PAF) と呼称される¹¹⁶¹。Q/Cキメラ実験で、胎生4日のニワトリ胚仔ないしウズラの胚仔大動脈をそれぞれ別種の宿主に移植すると、移植大動脈由来の血球が発生し、リンパ系や顆粒球系細胞が出現する^{1162, 1163}。同時期の胎仔大動脈細胞を単離し、軟寒天培養上に撒き、培養すると、赤芽球系、単球/マクロファージ系、骨髄球系、混合細胞系コロニーが形成される^{1164, 1165}。この事実から鳥類の胚仔の大動脈領域はヒト、ラット、マウスなどの哺乳類のAMG領域に相当し、決定造血に関与する造血幹細胞を産生し、決定造血を開始する。このように、Q/Cキメラ実験で、卵黄囊由来の造血と大動脈由来の造血が立証され、前者は原始造血、後者は決定造血に相当する。さらに、胚仔大動脈での造血は二重性起源が明らかにされた¹¹⁶¹。

Q/Cキメラ実験で明らかにされた胎生造血は鳥類の胚仔での検索でも確認され、胚芽形成時表層の外胚葉細胞 (epiblasts) が嵌凹し、原腸が形成される過程で胎生造血は中胚葉に由来し、その中胚葉には2つの異なった部位がある¹¹⁶¹。その一つは胚外性中胚葉 (extra-embryonic mesoderm) で、最初胚仔の側面に発生し、この部は内胚葉細胞 (endoblasts) から構成され、卵黄に富み、そのため半透明の外観を呈することから混濁域 (area opaca) と呼ばれる¹¹⁶¹。この中胚葉は原条 (primitive streak) の後部に位置する細胞に最初発生し、血島を形成し、胚盤 (blastodisc) の末端にまで拡がり、卵黄囊全体に及び、原始造血を惹起する。血島の外層は内皮細胞で取り囲まれ、内部には造血細胞が群生する。他の一つは胚仔中胚葉 (intra-embryonic mesenchyme) に発現し、胚腔の上部に位置し、それは透明で、原条に沿って前方の細胞から産生され¹¹⁶⁶、この中胚葉は透明域 (area pellucida) と呼ばれる¹¹⁵⁹。この中胚葉は卵黄囊に類似の組織構造を示し、脈管島 (vascular islands) を形成するが、最初脈管島は造血を欠く¹¹⁶¹。しかし、その2日後大動脈領域に造血が開始され、脈管島内に造血細胞が出現する¹¹⁶²。この造血は哺乳類、両生類、魚類などの脊椎動物に見られる決定造血に相当し、その発生は種々の造血関連転写因子の発現に因っても確認されている。さらに、G/Cキメラ実験で示された大動脈の胎生造血での二重起源は大動脈域での種々の遺伝子発現でも確認され、さらに大動脈でのIACとPAFとの形成は時期的に胸腺原基と

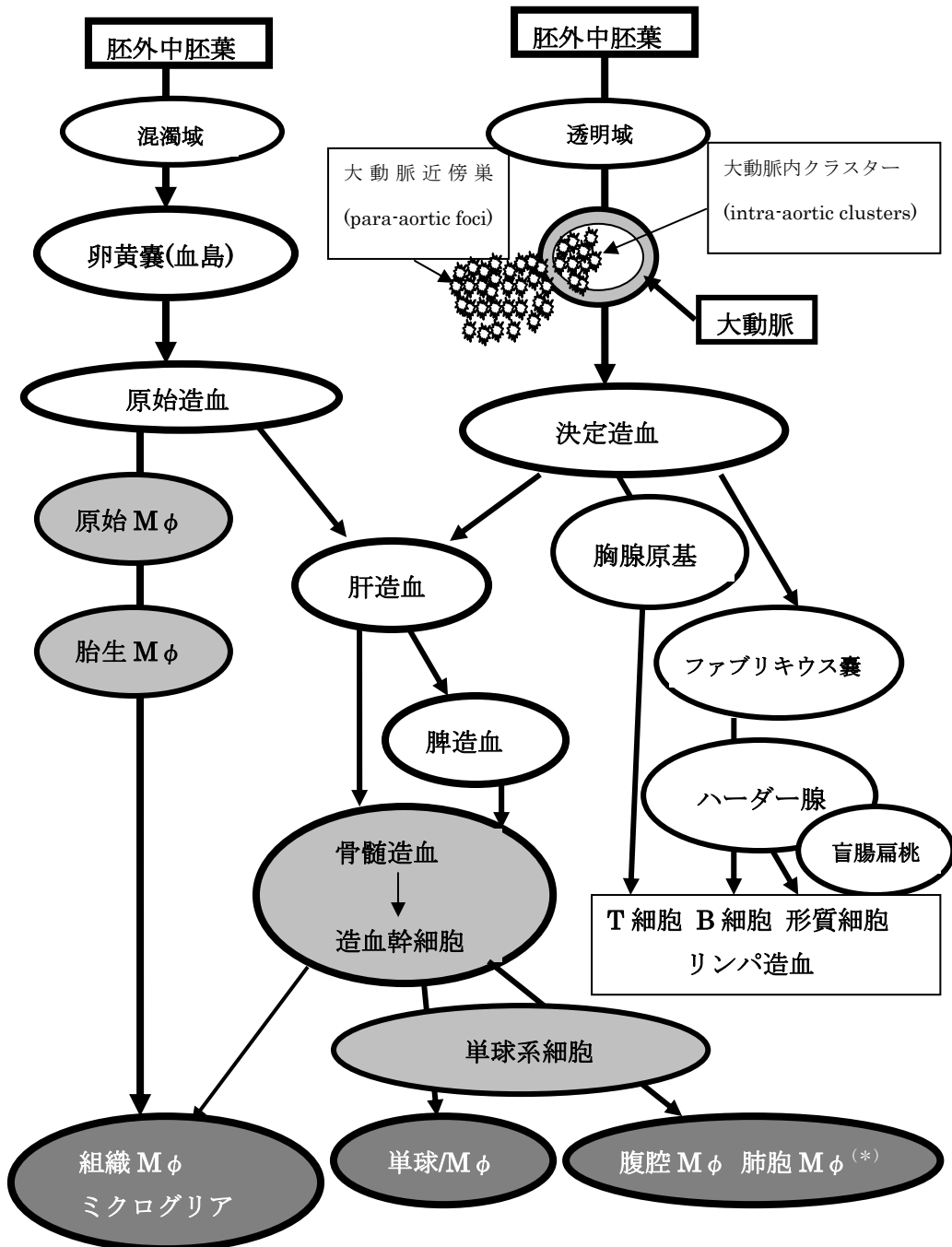
ファブリキウス嚢とへの造血幹細胞の播種現象とも対比されている^{1161, 1167}(図 38 参照)。

鳥類マクロファージの個体発生は最初卵黄嚢の造血において胎生 5 日頃に発生する。ニワトリの胚仔では胎生 12 日頃から肝原基にマクロファージが発生し、胎生 16 日頃から脾原基のマクロファージが貪食能を示すようになる¹¹⁴²。七面鳥の雛は孵化時セファデックスの腹腔内注射に反応し、注射後 3~7 日では腹腔滲出液内に炎症性滲出細胞が増加し、その大部分は炎症性マクロファージで、腹腔滲出細胞の 70~80%を占める¹¹³⁶。機能的に、炎症性マクロファージはオプソニン被覆抗原あるいは非被覆抗原を取り込み、オプソニンで被覆されたヒツジ赤血球の貪食も有意に高く、70~90%にも達し、オプソニンに対する受容体、例えば、IgY に対する Fc μ 受容体 (Fc γ RI-III)、C3 に対する補体受容体 (CR1, CR3, CR4) などによって病原体とより効率に結合する。このように、オプソニン化によってニワトリや七面鳥の雛の孵化時マクロファージは旺盛な貪食能を発揮する。

孵化後 3~7 日では、マクロファージはオプソニン化されない標的物質の取り込みの効率は 40~50%で、オプソニン被覆物質の貪食効率よりは低い。炎症性刺激に反応し、漸増したマクロファージは機能的に成熟する¹¹³⁸。例えば、セファデックス投与後 6 時間のマクロファージはオプソニンで被覆されていない標的物質の貪食率は 4%と低いが、刺激で増加したマクロファージの貪食率が亢進し、投与後 40 時間では 88%に達し、約 40 倍を越え、この貪食亢進は Fc 受容体の発現に関連する¹¹⁴³。このような変化はマウス、ラットやヒトなどの哺乳類のマクロファージと同様で、セファデックスで刺激されたマクロファージは活性化マクロファージと見做され、貪食能や殺菌能の亢進、Fc 受容体、Ia 抗原、トランスフェリン受容体などの発現、種々の水解酵素の産生と分泌が増大する^{1168~1170}。活性化マクロファージは大腸菌由来の LPS の存在下あるいはコンカナバリン A 刺激脾細胞懸濁液内での培養によって腫瘍細胞殺傷作用を発揮する¹¹⁷⁰。しかし、活性化マクロファージは B ならびに T リンパ芽球性標的細胞に対して殺傷作用を示さない。このように、鳥類のマクロファージはヒト、マウス、ラットなどの哺乳類のマクロファージと同様に炎症性刺激に反応し、表現型上ならいに機能的に多様な細胞群と見做れる。マクロファージの多様な機能のうち貪食能や Fc 受容体の発現は炎症性刺激反応におけるマクロファージの機能的成熟による。腫瘍細胞殺傷作用などの諸機能はマクロファージの活性化過程で発現し、その発現には LPS やリンホカインなどの生物学的シグナルが必要で、哺乳類での反応性あるいは応答性マクロファージ(reactive or responsive macrophages)に相当する¹¹³⁸。

以上述べたように、鳥類のマクロファージに関する研究はヒト、マウス、ラットなどの哺乳類に関するマクロファージの研究結果よりは遅れた現状にあり、とりわけ非刺激定常状態での組織マクロファージに関する研究は進んでいない。しかし、鳥類のマクロファージにはいろいろの点で哺乳類のマクロファージとの類似性が明らかにされ、そのうちでも単球に由来するマクロファージの存在とその重要性が解明されている。鳥類は種々の疾患に罹患し、ことに感染症や炎症性疾患において単球由来のマクロファージの研究が進み、哺乳類の単球/マクロファージと同様の重要な役割が指摘されている。墨汁、トロトラスト、セファデッ

図 38 鳥類における造血の発生とマクロファージの発生と分化との関係



Mφ: マクロファージ、* 腹腔 Mφ や肺胞 Mφ は無刺激正常状態では未発達で、炎症性刺激によって発達し、増加する。

クス粒子、異種血球などの投与によって鳥類の各所組織には貪食能を示すマクロファージが観察され、これらの細胞は哺乳類での組織マクロファージに相当する。腹腔マクロファージ

や肺胞マクロファージは鳥類では極めて少なく、腹腔や肺臓の感染症や種々の刺激状態では、血中の単球が局所に浸潤し、マクロファージに分化し、単球由来のマクロファージが補給される。しかし、無刺激定常状態の臓器、組織に在住するマクロファージがすべて単球に由来するのか、あるいは単球系細胞以前の分化段階にあるマクロファージ前駆細胞に由来するのかは明確ではない。鳥類の個体発生では、マクロファージは胚外中胚葉起源の卵黄囊造血で原始赤芽球の発現と同時に発生し、この細胞は魚類、両生類、哺乳類と同様に原始/胎生マクロファージに相当する。鳥類の卵黄囊起源の原始/胎生マクロファージは脳原基に移住し、ミクログリアに分化し、生後も維持される。胚内中胚葉起源の大動脈内外に発生する決定造血から単球/マクロファージ系が発生する。このように、鳥類でのマクロファージの起源や発生、分化は他の脊椎動物と同様に個体発生のみならず生後でも多様性が存在する(図 38 参照)。

(5) まとめ：脊椎動物のマクロファージ (哺乳類を除く)

以上、魚類から鳥類に至る脊椎動物におけるマクロファージの系統発生に関して述べたが、無脊椎動物のマクロファージに比較して、脊椎動物の循環系はすべて閉鎖性で、マクロファージの前駆細胞は造血器官で起源し、増殖した造血幹細胞に求められる。魚類では最も進化の遅れている円口類のメクラウナギでは、単球と顆粒球との分化が明瞭ではなく、メクラウナギのマクロファージは顆粒球や単球以前の分化段階の芽球様造血幹細胞から由来する。ヤツメウナギでも単球は少なく、マクロファージの単球由来は確定的ではない。軟骨魚類でのマクロファージの発生過程に関する究明は硬骨魚類に比べて進んでいないが、硬骨魚類ではマクロファージの発生過程には多様性が見られ、単球に由来する単球系マクロファージとそれ以前の未分化な前駆細胞に由来する組織マクロファージとの 2 種類が識別され、このような 2 系統のマクロファージの発生、分化は個体発生の過程でも実証されている。

両生類でも臓器組織に固着性のマクロファージが存在する。この細胞は哺乳類の組織マクロファージに相当し、増殖能を保有し、ミクログリアとともに造血幹細胞から由来する。この他にメラニンを産生するメラノマクロファージ(あるいは色素マクロファージ)が存在し、この細胞群は魚類や爬虫類と同様に造血幹細胞由来の特異な細胞群を形成し、この細胞群の発生は系統発生上両生類が魚類と爬虫類との中間段階に位置することを反映する。両生類ではマクロファージの類縁細胞として樹状細胞の発達が見られ、樹状細胞にも多様性が指摘されている。個体発生学的にも両生類では魚類、鳥類、哺乳類と同様に発生部位を異にする中胚葉に由来する腹側血島と決定造血とが発生し、これらの造血器官からマクロファージないしその亜群の前駆細胞が産生される。爬虫類でのマクロファージにも亜群の存在が指摘されているが、脊椎動物の中ではマクロファージの発生、分化に関する研究は最も遅れている。

鳥類では腹腔や肺胞マクロファージの発達が哺乳類のヒト、マウス、ラットに比べて貧弱で、感染症などで炎症性刺激が腹腔や肺臓に加わると、これらの組織には末梢血から単球の動員が起り、単球に由来するマクロファージが発生、増加し、局所での生体防衛に参画する。

このように、鳥類の腹腔や肺臓に発症する種々の感染性疾患において単球由来のマクロファージが重要な役割を演じる。鳥類の各所組織には、墨汁、トロトラスト、セファデックス粒子、異種血球などを貪食するマクロファージが分布し、これらの細胞は哺乳類での組織マクロファージに相当する。無刺激定常状態の臓器、組織に在住するマクロファージがすべて単球に由来するのか、あるいは単球系細胞以前の分化段階にあるマクロファージ前駆細胞に由来するのかは必ずしも明確ではないが、鳥類の個体発生では、マクロファージは胚外中胚葉起源の卵黄囊造血で発生し、この細胞は魚類、両生類や哺乳類に見られる原始/胎生マクロファージに相当する。鳥類の中樞神経には卵黄囊造血から原始/胎生マクロファージが移住し、脳組織でミクログリアへと長期間生存するが、他の臓器、組織での組織マクロファージも同様の過程を辿ることが考慮される。胎生期胚内中胚葉起源の大動脈内外に造血幹細胞が発生し、肝臓、脾臓、骨髄に決定造血が起り、終生骨髄造血から単球系細胞が分化し、単球/マクロファージ系が発生する。このように、鳥類でのマクロファージの発生、起源には他の脊椎動物と同様に個体発生のみならず生後でも多様性の存在がする。

以上哺乳類を除く脊椎動物のマクロファージに関して系統発生的観点から整理し、マクロファージの発生、分化ならびに成熟過程について纏めたが、次項では「マクロファージの個体発生」について、まず「脊椎動物の個体発生における造血とマクロファージの発生との関係」の基本原則を述べ、次いでヒト、マウス、ラットなどの哺乳類を中心に「マクロファージの個体発生」について検討する。

2) マクロファージの個体発生

a) 脊椎動物の個体発生における造血とマクロファージの発生との関係

魚類、両生類、鳥類などの脊椎動物に関してマクロファージの個体発生は胎生初期から発生することはマクロファージの系統発生の項で逐一述べた通りで、表 13 はこれらの脊椎動物ならびにヒト、マウス、ラットなどの哺乳類でのマクロファージの個体発生を整理したものである。脊椎動物では、爬虫類、鳥類、哺乳類の胚芽はガス交換の可能な羊水を貯留した羊膜腔内で成育し、このため脊椎動物の進化上陸上での産卵、成育、繁殖が可能に成り、これらの脊椎動物は羊膜類 (amniotes) と呼ばれ、胚仔は卵黄囊や尿囊が連結し、哺乳類や鳥類では卵黄囊に造血が初発する。卵黄囊造血は胚外中胚葉の腹側中胚葉に起源する血管芽細胞 (hemangioblasts) に由来し、胎生初期に血管芽細胞は内皮細胞と造血幹細胞とへ分化し、内皮細胞の脈管形成 (vasculogenesis) とともに造血幹細胞の増殖と分化によって血島が形成される。この過程は 20 世紀初頭すでに指摘され、血管芽細胞の存在が主張され^{1170, 1171)}、造血幹細胞や内皮細胞に関する超微形態学的検討や種々のマーカーを用いての組織細胞化学的あるいは免疫組織細胞化学的な究明から血管芽細胞からの分化が実証された¹¹⁷²⁾。最近ではこれら細胞に発現する種々の物質の分子生物学的解明や遺伝子発現からの研究が進んでいる^{1172, 1173)}。このように、哺乳類と鳥類での胎生造血は胚外中胚葉に由来する卵黄囊造血として初発し、魚類や両生類では腹側中胚葉に起源する腹側血島として造血が開始され、