

学 術

魚類の造血／免疫系組織

森 友 忠 昭

日本大学生物資源科学部獣医学科・魚病／比較免疫学研究室

はじめに

近年、魚類養殖の発展はめざましく世界における重要な食糧供給源となっている。この魚類養殖にとって脅威となるのが感染症であり、一度、発症すると壊滅的な被害を及ぼすことも多い。従来、これら感染症の対策として、抗生物質などの薬剤による治療が行われてきた。しかし、薬剤耐性菌等による人や環境への影響の懸念などから、近年は魚類の獲得免疫機構を利用したワクチンによる予防が主流になっている。

魚類は哺乳類と同様、脊椎動物に属し、両者は共通祖先を有する。そのため基本的な免疫機構も多くの点で類似しているが、異なるところも多い。このことは魚病ワクチンの開発において、単に哺乳類の免疫学の知見にそった理解や解釈を当てはめるだけでは無く、魚類の免疫系を構成する細胞やそれら細胞が産生・反応する場などの魚類免疫系の特徴を知る必要がある。そこで、本稿では、魚類の造血／免疫系組織の特徴について述べたいと思う。

魚類とは－真骨魚類と哺乳類は共通祖先を有する－

魚類とは基本的に一生の間、水中で生活し、鰓（えら）呼吸を行い、鰭（ひれ）を用いて移動する変温動物であると定義される。分類学的には脊椎動物に属する動物群のうち、両生類・爬虫類・鳥類・哺乳類などの四肢動物を除外したものをさす。すなわち魚類とは円口類（無顎類）・軟骨魚類・条鰭（じょうき）類・肉鰭（にくき）類などの異なる系統を包含する動物群の総称である（図1）。

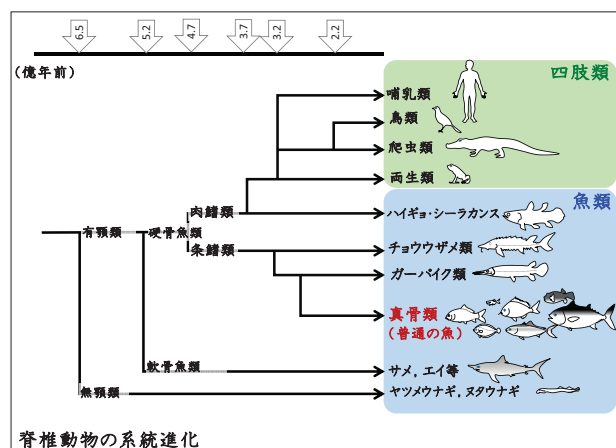


図1 脊椎動物の系統進化：図中上の矢印内の数字は分岐年（億年前）を示す。

現在、魚類の中で最も繁栄しているグループは条鰭類に属する真骨魚類である。また、現生魚類のほとんどが真骨魚類に含まれ、養殖対象魚種のほとんどもこのグループである。一方、ハイギョなどが含まれる肉鰭類は進化の過程で陸上に上がり、哺乳類などの四肢動物を生みだした。すなわち、現生の真骨魚類と哺乳類は4～5億年前に共通祖先から分岐したと考えられており、免疫系を含む臓器・組織など多くの共通点を有する。

血球から見た真骨魚類の免疫

脊椎動物の血液細胞（血球）は、赤血球・栓球・顆粒球・単球・リンパ球から構成され、これら血球の機能・形態は比較的良く保存されている（図2）。しかし、異なる部分もある。例えば、哺乳類の赤血球や栓球（血小板）は無核であるのに対して、それ以外の脊椎動物（鳥類・爬虫類・両生類・魚類）の

赤血球や栓球は有核である。また、哺乳類や鳥類の顆粒球は、顆粒の染色性から好中球（好異球）、好酸球、好塩基などに分けられるが、真骨魚類では魚種により異なる。例えば、コイやフグでは好中球のほか好塩基球様細胞も認められるが、ニジマス・アユ・ウナギではほとんど好中球しか観察されない¹⁾。しかし、いずれの種においても初期生体防御に重要な「炎症部位に早期に現れ、食食・殺菌を行う」好中球様の細胞は存在する²⁾。また、哺乳類のリンパ球はT細胞・B細胞等に分けられるが、真骨魚類でも同様の細胞が存在することが知られている³⁾。これらのことは、脊椎動物において基本的な血球組成は共通であり、さらに獲得免疫機構を含む免疫機構も良く似ていることを意味する。

脊椎動物（顎口類）の血球					
	赤血球	栓球	顆粒球		
哺乳類（イヌ）					
		血小板	好中球	好酸球	好塩基球
鳥類（ニワトリ）					
			好異球（偽好酸球）	好酸球	好塩基球
真骨魚類（コイ）					
			好中球（好異球）		好塩基球
					T/B細胞

図2 脊椎動物（有顎類）の血球組成

真骨魚類の造血器官

基本的な血球組成は脊椎動物間で保存されているが、造血部位は大きく異なる。例えば哺乳類・鳥類などの造血部位は骨髄であるが、多くの真骨魚類の主要な造血部位は腎臓である。腎臓で造血が起こるときと、多くの方が違和感を持たれるかもしれない。しかし、軟骨魚類であるサメでは生殖腺に付随するエピゴナル器官や食道付近のライディヒ器官などで造血が行われる。また、半水生のアフリカツメガエルの成体では肝臓が造血部位であり⁴⁾、さらに、哺乳類でも胎生期の一時期に、肝臓造血がおこる。これらのことは脊椎動物の造血部位として決まった器官は無く、本来多様であることを意味する。この

ような観点からすると、真骨魚類の造血部位が腎臓であってもなんの違和感も無い（図3）。

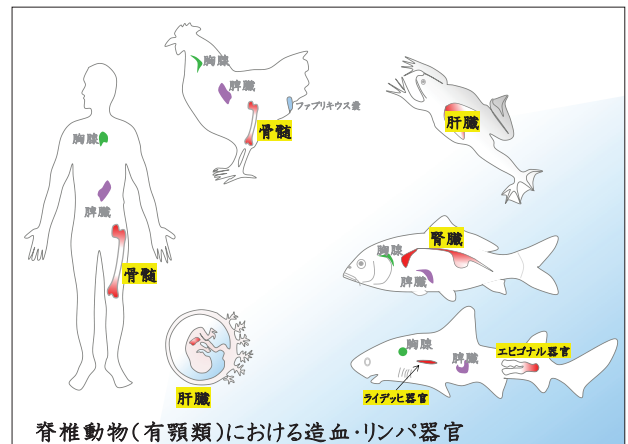


図3 脊椎動物（有顎類）における造血・リンパ器官

図4は真骨魚類であるギンブナ幼魚の全身組織標本を示す。コイ科魚類の腎臓は鰾（うきぶくろ）の形に合わせるように頭部と体部が大きく膨らんで、それぞれ頭腎と体腎と呼ばれる。頭腎と体腎をそれぞれ拡大してみると、頭腎中には哺乳類の副腎に相当する内分泌組織が観察され、体腎中には尿細管や糸球体などの泌尿器系組織が観察される。しかし、両者のスタンプ標本作製してみると、幼若赤血球や幼若好中球など分化途中の各種幼若血球が多数観察され、共に造血部位としても機能していることがわかる（図5）。実際、我々が行った、腎臓造血細胞の移植実験により、腎臓中にはすべての血球を長期にわたり作り続ける能力を持った造血幹細胞が存在することがわかっている。これらのことから、真骨魚類の腎臓は哺乳類の骨髄と相同の造血器官と言える^{5,6,7)}。

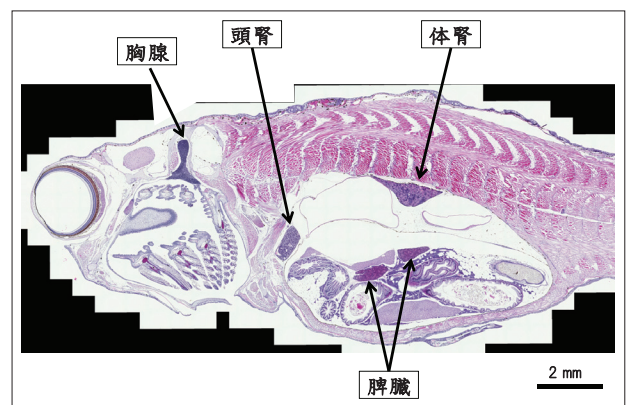


図4 真骨魚類（ギンブナ幼魚）の造血・リンパ器官

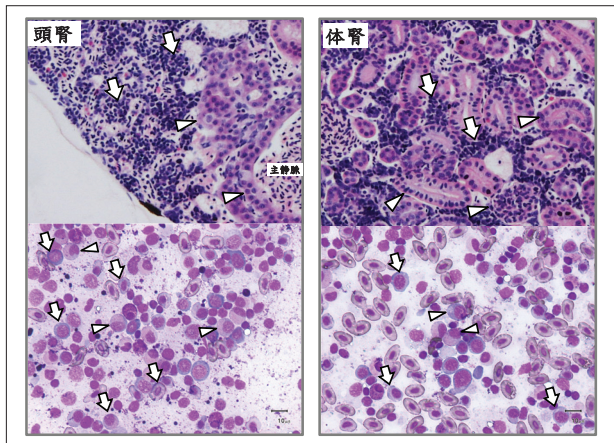


図5 ギンブナ幼魚の頭腎(左)と体腎(右)の組織像および塗抹標本：頭腎組織標本中の矢頭は哺乳類の副腎組織に相当する組織を示し、矢印は造血・リンパ組織を示す。

体腎組織標本中の矢頭は糸球体や尿細管を示し、矢印は造血・リンパ組織を示す。

頭腎および体腎の塗抹標本中の矢頭は幼若好中球を示し、矢印は幼若赤血球を示す。

魚類（真骨魚類）のリンパ器官

哺乳類のリンパ器官は、リンパ球の産生・分化がおこる一次リンパ器官（骨髄・胸腺など）と成熟したリンパ球が免疫反応を行う二次リンパ器官（脾臓・リンパ節・粘膜関連リンパ組織など）に分けられる。真骨魚類の場合、一次リンパ器官は前述のようにリンパ球を含む、すべての血球を産生する腎臓であり、また、胸腺も有している（胸腺は脊椎動物の進化において軟骨魚類以降認められる）。真骨魚類の胸腺は鰓腔の上の咽頭上部に左右一対見られ（図4）、拡大すると、哺乳類のような分葉構造は見られず、皮質と髄質の区別も哺乳類ほど明瞭ではない（図6左）。しかし、胸腺から細胞を分離し、抗CD4および抗CD8抗体で二重染色すると、CD4陽性かつCD8陽性のいわゆるダブルポジティブT細胞が認められる。一方、その他の脾臓・末梢血などではCD4陽性またはCD8陽性のシングルポジティブT細胞だけが観察される（図6右）。これらのことは哺乳類と同様、真骨魚類の胸腺中でもダブルポジティブT細胞の段階を経て、シングルポジティブT細胞へ成熟・分化することを意味し、胸腺はT細胞の分化に必要な一次リンパ器官といえる⁸⁾。

哺乳類の二次リンパ器官は、「脾臓」や全身に散

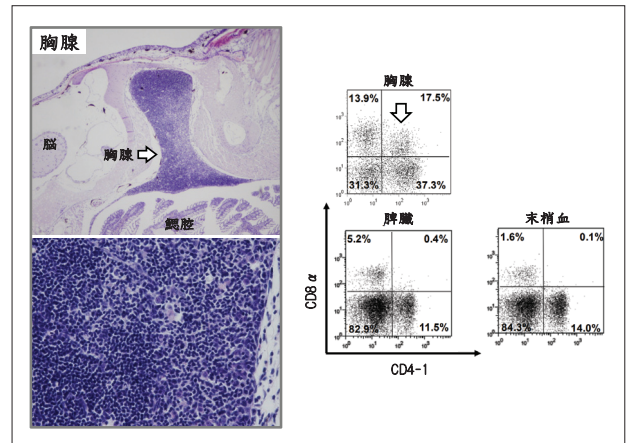


図6 ギンブナ幼魚の胸腺の組織像(左)とギンブナの胸腺・脾臓・末梢血白血球のフローサイトメトリーによる解析

胸腺組織像の上は弱拡大、下は強拡大を示す。また、フローサイトメトリー解析では、抗ギンブナCD4-1抗体と抗ギンブナCD8α抗体による二重染色を行った。胸腺白血球でのみCD4かつCD8陽性のダブルポジティブT細胞が認められる。（矢印）

在する「リンパ節」、腸管や気管の粘膜に付随して存在する「粘膜関連リンパ組織」などである。これらの内、真骨魚類は脾臓のみを有する。すなわち、真骨魚類ではリンパ節は存在せず、また、粘膜関連リンパ組織と呼べるものも存在しない（粘膜固有層にリンパ球が散在しているのみである）。

哺乳類の脾臓は老化赤血球を処理する場である赤脾髄とリンパ組織である白脾髄の領域に分けられる。真骨魚類の脾臓は白脾髄の発達が悪く、哺乳類で見られる胚中心も認められない（図7）。これらのことから二次リンパ器官としては、脾臓の役割は小さいと考えられている。実際、抗原感作に伴う抗体産生細胞は脾臓よりも腎臓中で多く認められる。腎臓中に存在するリンパ球の集合体が二次リンパ器官としての主要な機能を担っていると考えられている⁹⁾。このように、真骨魚類の腎臓は一次リンパ器官としての機能のみならず二次リンパ器官としても重要な働きをしていると考えられる。

まとめ

魚類（真骨魚類）は、哺乳類と同様、T細胞やB細胞からなる獲得免疫機構を有し、CD4陽性ヘルパーT細胞、CD8陽性キラーT細胞、IgM産生B細胞

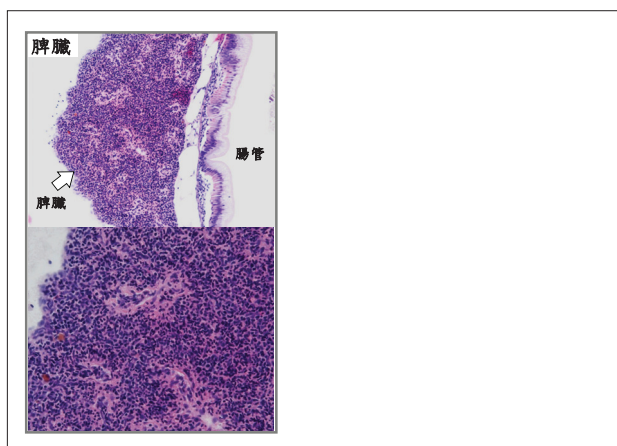


図 7 ギンブナ(幼魚)の脾臓組織標本：上は弱拡大，下は強拡大を示す。英動脈（細網細胞で鞘状に取り囲まれた血管）が観察される。赤脾髄・白脾髄の区別は明瞭でなく，白脾髄におけるリンパ球の集簇も乏しい。

およびIgT/Z産生B細胞などのリンパ球亜集団の存在もわかっている。しかし、これらリンパ球が産生される場（一次リンパ器官）や、リンパ球が病原体などの抗原と反応する場（二次リンパ器官）は異なるところが多い。例えば、哺乳類の一次リンパ器官は、骨髄および胸腺だが、多くの魚類では腎臓および胸腺である。また、哺乳類の二次リンパ器官は脾臓・粘膜関連リンパ組織・リンパ節など、体の要所々々に配置されているのに対して、魚類では腎臓や脾臓以外に明確なリンパ組織は認められない。今後、魚類特有の獲得免疫機構やその制御法が明らかにされることで、魚病ワクチン開発のさらなる進展が期待される。

文 献

- 1) 中村弘明 and 菊池慎一, 動物界における免疫系の進化 (11) 魚類の生体防御系. 医学のあゆみ, 2001. 199 (11): p.797-801.
- 2) 椎橋孝 and 飯田貴次, 顆粒球—魚類好中球の活性酸素産生機構を中心として—, 「魚類免疫系, 渡辺翼編」, 2003, 恒星社厚生閣, 東京.
- 3) Nakanishi, T., et al., Cytotoxic T cells in teleost fish. Developmental & Comparative Immunology, 2011. 35(12): p.1317-1323.
- 4) Nogawa-Kosaka, N., et al., Identification of erythroid progenitors induced by erythropoietic activity in *Xenopus laevis*. J. Exp. Biol., 2011. 214(6): p.921-27.
- 5) Kobayashi, I., et al., Demonstration of hematopoietic stem cells in gibel carp (<i>Carassius auratus langsdorfii</i>) kidney. Developmental & Comparative Immunology, 2006. 30 (11): p.1034-1046.
- 6) Kobayashi, I., et al., Isolation of side population cells from gibel carp (<i>Carassius auratus langsdorfii</i>) kidney hematopoietic tissues. Developmental & Comparative Immunology, 2007. 31 (7): p.696-707.
- 7) Kobayashi, I., et al., Comparative gene expression analysis of zebrafish and mammals identifies common regulators in hematopoietic stem cells. Blood, 2010. 115(2): p.e1-e9.
- 8) Toda, H., et al., Conservation of characteristics and functions of CD4 positive lymphocytes in a teleost fish. Developmental & Comparative Immunology, 2011. 35(6): p.650-660.
- 9) Bromage, E.S., et al., Plasmablast and plasma cell production and distribution in trout immune tissues. The Journal of Immunology, 2004. 173(12): p.7317-7323.

プロフィール

森友忠昭

経歴

- ・2017年 4 月－現在：日本大学生物資源科学部獣医学科主任
- ・2017年 4 月－2022年 3 月：動物医科学研究センター長
- ・2014年 4 月－現在：日本大学生物資源科学部，獣医学科，教授
- ・2009年 4 月－2013年 3 月：日本大学生物資源科学部，獣医学科，准教授
- ・2001年 4 月－2009年 3 月：日本大学生物資源科学部，獣医学科，助教授
- ・1996年 4 月－2001年 3 月：日本大学農獣医学部／生物資源科学部，獣医学科，専任講師
- ・1991年 4 月－1996年 3 月：日本大学農獣医学部，獣医学科，助手
- ・1988年 4 月－1989年11月：米国国立魚病学研究所，研究員

学歴

- ・1987年 4 月－1990年 3 月：日本大学大学院 獣医学研究科博士後期課程
- ・1984年 4 月－1986年 3 月：日本大学大学院 獣医学研究科博士前期課程
- ・1980年 4 月－1984年 3 月：日本大学農獣医学部獣医学科

委員歴

- ・2019年－現在：農林水産省，魚病対策促進協議会
- ・1999年－現在：独立行政法人宇宙航空研究開発機構，動物実験委員会委員
- ・2017年－2018年：農林水産省，獣医事審議会臨時委員
- ・2017年－2018年：文部科学省，大学設置分科会専門委員
- ・1994年－1998年：宇宙開発事業団，客員開発部員

受賞

- ・2019年 9 月：日本比較免疫学会 古田賞，魚類造血機構の解明，日本比較免疫学会
- ・2014年 3 月：日本魚病学会研究奨励賞，魚類の造血機構に関する研究，日本魚病学会