

好中球の不思議な世界
～病態生理を検体検査から～

竹田 知広
関西医療大学保健医療学部臨床検査学科

好中球は、白血球百分率や形態所見では補いきれない世界へと導く、不思議な細胞である。今回、さまざまな姿を紹介し、疾患との関連や臨床検査に活かす方法についてディスカッションしたい。

循環血液中で最も多い好中球は、体内に進入した病原体を素早く検知し、排除に不可欠な自然免疫防御細胞である。その絶対数の変化は、さまざまな疾患の病態の理解や診断に不可欠で、測定精度が求められている。近年、好中球は組織の微小環境や特定の疾患によって多様な機能を有する細胞で、不均一な細胞集団であると考えられている。

好中球細胞外トラップ（NETs）は 2004 年に Brinkmann らによって報告され、Necrosis や apoptosis と異なる細胞死で、特徴的な細胞形態をとり、細菌やダメージ関連分子パターンなどにより誘導される能動的な細胞死である。好中球はこれらの刺激により、ヒストン H3 がシトルリン化され、クロマチンの脱凝縮が起り、クロマチンが細胞外へ放出される。NETs は DNA とヒストンを含むクロマチン繊維で構成され、ミエロペルオキシダーゼなどのタンパクで装飾されている。この網状の構造で細菌などの異物を捉え、装飾されている酵素により殺菌し、異物を効率的に排除する。一方で、過剰な NETs の産生や制御異常は自己細胞を損傷し、さまざまな疾患の原因となることが報告されている。例えば、敗血症性播種性血管内凝固（DIC）では、NETs による血管内皮細胞障害や NETs 自体による内因系凝固因子の活性化、細胞外ヒストンがリン脂質なしでトロンبینを生成することが報告されている。また、実際に血栓のなかに NETs が観察されることから、DIC の病態形成に関与すると考えられている。また、COVID-19 患者では、生体内 NETs の指標であるミエロペルオキシダーゼ-DNA 複合体や、シトルリン化ヒストンが健常者に比べて有意に高値であること、剖検例の肺や腎臓で NETs が同定され、過剰な NETs 形成が病態の進展に関与する可能性があり、免疫血栓（immuno thrombosis）として注目されている。NETs は感染症のみならず代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH）にも関与していることが報告されている。MASH では肝臓に好中球浸潤を認め、血中ペルオキシダーゼ-DNA 複合体が上昇する。マウスモデルでは、

NETs が制御性 T 細胞の分化と機能を促進することで病態が進展することが報告されている。

このように好中球は、生体防御に非常に重要な白血球であるが、過剰な反応は生体にダメージを与える。一方で、好中球は細胞の多様性とその組織の応じた適応性を有しており、免疫システムにおいて互いに排他的ではなく、互いに補完し合う特性が報告されている。例えば、マウスでは腫瘍関連好中球や多形核骨髄由来抑制細胞と呼ばれる細胞集団が腫瘍内で T 細胞をはじめとする獲得免疫を低下させ、がんの増大に関与する。

また、ヒトでは密度勾配分離で得られる低密度顆粒球（low-density neutrophils : LDN）が免疫抑制能を有していることが知られている。実際に、敗血症では LDN が増加し免疫チェックポイント分子である PD-L1 を高発現している。がん、自己免疫疾患やアレルギー疾患になど様々炎症性疾患で LDN の関与する報告が有り、治療ターゲットや疾患マーカーの候補として考えられている。