บทบรรณาธิการ

ความรู้ใหม่ในวิทยาภูมิคุ้มกัน

ฤทัย สกุลแรมรุ่ง*

วิทยาภูมิคุ้มกันเริ่มจากความต้องการให้ร่างกายปลอดภัยจากโรคติดเชื้อก่อน ดังเช่นที่ Jenner ได้คิดค้นวิธีการป้องกันโรคฝีดาษโดยการปลูกฝีได้สำเร็จในปี ค.ศ. 1797 หลังจากนั้น Metchnikoff (ค.ศ. 1883) และ Von Behring (ค.ศ. 1890) ได้แสดงให้โลกเห็นว่า ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำหน้าที่ตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกาย โดยมีวิธีการแสดงออก 2 แบบ คือภูมิคุ้มกันที่อาศัยเซลล์เรียก Cell mediated immunity (CMI) กับอาศัยแอนติบอดี ปัจจุบันเราทราบแล้วว่า เซลล์สำคัญของระบบภูมิคุ้มกันคือลิมโฟซัยท์ ซึ่งแบ่งเป็นที-ลิมโฟซัยท์ (หรือ T-cell) เจริญเติบโตจากต่อมธัยมัสรับผิดชอบ CMI และ บี-ลิมโฟซัยท์ (B-cell) เจริญจากไขกระดูก รับผิดชอบการสร้างแอนติบอดี นอกจากนี้ยังมีลิมโฟซัยท์จำนวนหนึ่ง (5-10 % ของลิมโฟซัยท์ในกระแสโลหิต)ทำหน้าที่เป็น Natural Killer cell เฉพาะ T-cell ยังแบ่งตามหน้าที่ออกเป็น T helper, T suppressor และ T cytotoxic ด้วย

ในเวลากว่าศตวรรษที่ผ่านมา ศาสตร์ของวิทยาภูมิคุ้มกันได้ขยายขอบเขตออกไปมากมาย นอกเหนือจากการป้องกันโรคติดเชื้อ เช่น โรคภูมิแพ้ การปลูกถ่ายอวัยวะ autoimmunity การรักษาโรคมะเร็ง และการปรับปรุงวิธีทำวัคซีน นักวิทยาศาสตร์ยังได้ใช้เทคโนโลยีใหม่ ๆ เป็นเครื่องมือช่วยศึกษากลไกการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันได้จนถึงระดับโมเลกุลด้วย

เทคโนโลยีใหม่ ๆ เหล่านี้คืออะไรกัน ?

เทคโนโลยีใหม่ ๆ เหล่านี้คืออะไรกัน ?

คงไม่มีใครปฏิเสธได้ว่า Hybridoma Technology เป็นเครื่องมือสำคัญที่ทำให้นักวิชาการหาคำตอบทาง วิทยาภูมิคุ้มกันได้หลายอย่าง โดยที่ในอดีต การเพาะเลี้ยงลิมโฟซัยท์นอกร่างกาย ทำไม่ได้นานเกิน 7-10 วัน ทำให้เป็นอุปสรรคต่อการศึกษาการทำงานของลิมโฟซัยท์เป็นอย่างยิ่ง Kohler, Milstein และคณะเป็นผู้ริเริ่มนำเซลล์ลิมโฟซัยท์ที่สนใจจะศึกษามา fuse รวมกับ myeloma ทำให้ได้เซลล์ลูกผสมที่มีลักษณะคล้ายเซลล์พ่อและเซลล์แม่มารวมกัน คือมีคุณสมบัติเป็นเซลล์ลิมโฟซัยท์ที่เจริญงอกงามได้นอกร่างกาย และแบ่งตัวได้เรื่อย ๆ เป็น cell line ที่เราต้องการ(เหมือน myeloma) ยิ่งกว่านั้นยังสร้างสารสำคัญ ๆ ที่ใช้เสริมงานวิจัยทางภูมิคุ้มกันได้หลายอย่างเหมือนเซลล์ต้นแบบที่นำมา fuse เช่น monoclonal antibody, T cell helper factors ต่าง ๆ ที่สำคัญต่อการเจริญของเซลล์หลายชนิดเป็นต้น

นอกจากนี้ Molecular Biology และ Biotechnology ได้กล่าวถึงความรู้ในระดับยีน ตลอดจนการขยายยีนวิธีต่าง ๆ เช่นการทำ polymerase chain reaction (PCR) ใช้เอ็นซัยม์ polymerase ขยายยีนหรือ DNA ชิ้นเล็ก ๆ ให้มีจำนวนหลาย ๆ ชุด จนมากพอที่จะตรวจพบได้ หรือนำยีนที่สนใจมาทำการตัดต่อใส่เข้าไปใน E.Coli หรือยีสต์ให้เป็นโรงงานสร้าง DNA และโปรตีนตามที่ยีนนั้นกำหนดได้มาก ๆ

ความรู้ใหม่ ๆ ในวิทยาภูมิคุ้มกันมีอะไรบ้าง ?

ความรู้ใหม่ ๆ ในวิทยาภูมิคุ้มกันมีอะไรบ้าง ?

ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะการรับรู้แอนติเจนของลิมโฟซัยท์ การทำงานของที-ลิมโฟซัยท์ และสารที่ ที-ลิมโฟซัยท์หลั่งออกมาเรียก lymphokines เท่านั้น

การรับรู้แอนติเจนของลิมโฟซัยท์

เราทราบมานานแล้วว่า เมื่อมีสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกาย (เรียกแอนติเจน,Ag) จะกระตุ้นร่างกายให้สร้าง

* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภูมิคุ้มกันขึ้น แต่นักวิทยาศาสตร์เพิ่งจะพิสูจน์ทราบได้ว่า กลไกการรับรู้แอนติเจนของลิมโฟซัยท์ อยู่ที่โมเลกุลบนผิวของเซลล์ลิมโฟซัยท์นั่นเอง

ถ้าเรานำลิมโฟซัยท์มาตรวจดูภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน จะเห็นว่าผิวของลิมโฟซัยท์นั้น มิได้ราบเรียบเหมือนเช่นที่ดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา แต่หากมีลักษณะเป็นปุ่มปมแบบต่าง ๆ ทำหน้าที่เป็น receptor สำหรับรับแอนติเจนบ้าง รับฮอร์โมนบ้าง หรือไวรัสบ้าง เป็นต้น

โมเลกุลที่รับแอนติเจนของบี-ลิมโฟซัยท์กับที-ลิมโฟซัยท์ไม่เหมือนกัน

สำหรับ บี-ลิมโฟซัยท์ จะมียีนที่พร้อมสำหรับการสร้างแอนติบอดี โดยบี-ลิมโฟซัยท์แต่ละตัวจะสร้างแอนติบอดีที่เหมาะกับแอนติเจน แต่ละอย่างไม่เหมือนกัน นักวิทยาศาสตร์พบว่าสิ่งมีชีวิตสามารถสร้างแอนติบอดีตอบสนองต่อแอนติเจน..ในโลกนี้ได้มากมายเป็นล้าน ๆ ชนิด จึงเป็นปัญหาที่ติดใจ Immunologist ในอดีตเสมอมาว่า ร่างกายเอายีนจำนวนมากมายจากไหน จึงจะพอใช้สร้างแอนติบอดีได้มากมายเป็นล้าน ๆ ชนิดได้ ? ปัญหานี้ Tonegawa, Leder และคณะ ในปี 1978 ได้แสดงให้เห็นว่า ยีนที่สร้างแอนติบอดีประกอบด้วยชิ้นส่วนของ DNA หลาย ๆ ชิ้น เป็นชุด ๆ แต่ละชุดมีหลาย ๆ แบบ ถ้าเลือกมาชุด ๆ ละ 1 แบบมาต่อกัน จะได้ยีนที่สร้างแอนติบอดีได้พอดี ความหลากหลายของแอนติบอดีจึงเกิดจากการเลือกชิ้นส่วนของ DNA ดังกล่าวมาทีละแบบ แล้วตัดต่อจนได้แอนติบอดีที่พอเหมาะกับแอนติเจนแบบต่าง ๆ กัน แอนติบอดีนี้จะถูกสร้างไว้บนผิวของบี-ลิมโฟซัยท์ก่อน ทำหน้าที่เป็นตัวรับแอนติเจน เมื่อมีแอนติเจนเข้าสู่ร่างกายมันจะเลือกทำปฏิกริยากับแอนติบอดีที่มีรูปร่างพอเหมาะเหมือนแม่กุญแจ กับลูกกุญแจ ที่ไขกันได้พอดี ผลของการรวมตัวของแอนติเจนกับแอนติบอดีที่พอเหมาะบนผิวของบี-ลิมโฟซัยท์ ภายใต้ภาวะที่เหมาะสม จะกระตุ้นให้บี-ลิมโฟซัยท์นั้นแบ่งตัวสร้างแอนติบอดีแบบเดียวกันออกมา บี-ลิมโฟซัยท์เองก็เจริญเติบโตเป็นพลาสม่าเซลล์ ซึ่งสร้างและหลั่งแอนติบอดีออกมาในน้ำเหลืองและสิ่งคัดหลั่ง ทำหน้าที่ป้องกันร่างกาย

ที-ลิมโฟซัยท์มีวิธีการรับรู้แอนติเจนที่แตกต่างออกไป โดยที-ลิมโฟซัยท์จะใช้โมเลกุลบนผิวที่เรียกว่า T cell antigen receptor (TCR) เป็นตัวรับแอนติเจน (Hedrick, Yanagi และคณะได้รายงานการพบยีนที่สร้าง TCR ไว้เมื่อปี 1984) ที่สำคัญคือ TCR ไม่ยอมรับรู้แอนติเจนในลักษณะโดด ๆ การรับรู้นี้จะเกิดขึ้นได้ต่อเมื่อมีองค์ประกอบอีก 2 ประการมาเกี่ยวข้องด้วยประการแรกต้องมีเซลล์อีกเซลล์หนึ่งทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจน (เรียก antigen presenting cell เช่น แมคโครฟาจ,บี-ลิมโฟซัยท์) โดยเซลล์นี้จะจับแอนติเจนมาย่อยให้เป็น peptide ขนาดสั้น ๆ ก่อน ประการที่ 2 เซลล์นี้ต้องมีโมเลกุลพิเศษที่พอเหมาะ (เรียก Major Histocompatibility Complex, MHC) ทำหน้าที่จับกับแอนติเจนที่เป็น peptide ลักษณะเป็น Ag-MHC อยู่บนผิว จึงจะนำเสนอให้ TCR รับรู้ได้ นอกจากนี้มีผู้อธิบายว่าแรงจับกันระหว่าง Ag-MHC กับ T cell receptor ไม่มั่นคงดีนัก จำเป็นต้องอาศัยโมเลกุลอื่นบนผิวที-ลิมโฟซัยท์มาช่วยยึดไว้จึงจะได้ผลดี เช่น จับกับ CD4 บน T helper หรือ CD8 บน T cytotoxic จะสามารถกระตุ้นให้ ที-ลิมโฟซัยท์ดังกล่าวทำงานเป็นภูมิคุ้มกันส่วน Cell mediated Immunity ต่อไป

การทำงานของที-ลิมโฟซัยท์

ที-ลิมโฟซัยท์เป็นเซลล์สำคัญที่สุดของระบบภูมิคุ้มกัน เพราะนอกจากจะทำงานเป็นภูมิคุ้มกันผ่านเซลล์แล้ว ยังทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันทั้งระบบด้วยโดย T helper ทำหน้าที่ช่วย บี-ลิมโฟซัยท์สร้างแอนติบอดี และ T suppressor ทำหน้าที่คุมให้เซลล์ต่าง ๆ ของระบบภูมิคุ้มกันทำงานพอเหมาะไม่ให้มากเกินไป หากการควบคุมนี้เสียไป จะทำให้เกิดภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ เช่น autoimmunity ได้

ในด้านการทำงานของภูมิคุ้มกันชนิดผ่านเซลล์ (CMI) นั้น มีที-ลิมโฟซัยท์ที่เป็นทหารเสือสำคัญ 2 กลุ่ม คือ T helper ทำหน้าที่หลั่งสาร lymphokines สำคัญ ๆ หลายชนิดที่มีผลต่อเซลล์อื่น เช่น ไปกระตุ้นแมคโครฟาจให้ทำลายเชื้อโรคซึ่งสามารถอาศัยอยู่ภายในเซลล์แมคโครฟาจได้ เช่น เชื้อวัณโรค, เชื้อทัยฟอยด์ เป็นต้น นอกจากนี้ยังมี T cytotoxic เป็นเซลล์พิฆาตทำหน้าที่ฆ่าเซลล์มะเร็ง และ virus infected cell โดยการเข้าประชิดเซลล์นั้นแล้วฉีดสารพิษ (perforin) เข้าเซลล์นั้นทำให้เซลล์ตายได้

Lymphokine Revolution

ในอดีต การศึกษา lymphokines ทำได้ยากมาก เพราะ lymphokines เป็นสารซึ่งเซลล์หลั่งออกมาเพียงเล็กน้อย แต่มีประสิทธิภาพการทำงานสูง สลายตัวเร็ว เหมือนสารที่ทำงานเฉพาะกิจเป็นเรื่อง ๆ ไป แต่ปัจจุบัน นัก

วิทยาศาสตร์สามารถเพาะเลี้ยงลิมโฟซัยท์แต่ละชนิดเป็น cell line ได้ สกัดเอายีนมาศึกษาและตัดเฉพาะยีนที่ควบคุมการสร้าง lymphokine มาวิเคราะห์และใส่เข้าไปใน E.coli หรือเซลล์ให้เป็นโรงงานสร้าง lymphokine ได้ทีละตัว ทำให้การวิจัย lymphokine ก้าวหน้าขึ้นมากมายเรียกชื่อสารที่สังเคราะห์ได้นี้ว่า Interleukin หมายเลขต่าง ๆ โดยหมายรวมถึงสารที่เซลล์สร้างและหลั่งออกมามีผลต่อเซลล์อื่น ๆ ซึ่งนักวิทยาศาสตร์สังเคราะห์จากยีนได้แล้ว อยู่ในรูปที่บริสุทธิ์วิเคราะห์ได้ เช่น Interleukin I (IL-I) สร้างจากแมคโครฟาจ มีผลในการกระตุ้นที-เซลล์ให้ทำงาน Interleukin II (IL-II) สร้างจากที-เซลล์ มีผลต่อเซลล์มากมายหลายชนิด เป็นต้น ปัจจุบันมี Interleukin ที่รายงานไว้ถึง 8 ตัวด้วยกัน (IL1-IL8) สำหรับ lymphokines อื่น ๆ ที่อยู่ระหว่างการวิจัย ก็มีความสำคัญมาก เช่น factors ที่ช่วยควบคุมการเจริญของเม็ดเลือด Interferon ชนิดต่าง ๆ และ Tumor necrosis factor เป็นต้น

Interleukin II เป็นสารที่ได้รับการสนใจมากที่สุดในปัจจุบัน เนื่องจากเป็นสารที่มีศักยภาพในการใช้เป็นยารักษามะเร็งและโรคติดเชื้อที่รุนแรงเช่น โรคเอดส์ เป็นต้น Taniguchi และคณะได้เตรียมยีนที่คุมการสร้าง IL-II ได้ในปี ค.ศ. 1983 ทำให้สามารถใช้ Biotechnology สร้าง interleukin II ที่บริสุทธิ์ ได้รวดเร็วเป็นจำนวนมากพอ จน MC Kay และคณะสามารถรายงานโครงสร้างของ IL-II ได้ด้วยวิธี X-rays crystallography ในปี 1987 ว่าเป็นโปรตีนที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 133 ตัว ขดเรียงตัวในลักษณะทรงกลมมีทรงกระบอกอยู่ภายใน 6 อันด้วยกัน

จากการศึกษาของ Cantrell และคณะพบว่า เมื่อมีแอนติเจนในลักษณะที่พอเหมาะมากระตุ้น ที-ลิมโฟซัยท์ (โดยมีแมคโครฟาจเป็นตัวนำส่ง และมี IL-I มาช่วยกระตุ้นด้วยแล้ว) ที-ลิมโฟซัยท์นั้นจะสร้างและหลั่ง Interleukin II ออกมา พร้อมกับสร้าง IL-II receptor ออกมาอยู่บนผิวด้วย IL-II จะจับกับ IL-II receptor มีผลกระตุ้นให้ที-เซลล์นั้นแบ่งตัวเป็นจำนวนมาก ทำหน้าที่ CMI ต่อไป เมื่อปริมาณแอนติเจนในร่างกายลดลงตามกาลเวลาแล้ว การกระตุ้นที-เซลล์ก็ลดลงทำให้ IL-II receptor ลดลงด้วยเมื่อการกระตุ้นจาก IL-II ลดลง ที-เซลล์จะหยุดแบ่งตัว เหลือที-เซลล์จำนวนหนึ่งทำหน้าที่เป็น memory cell สืบไป Morgan และ Smith ได้ทดลองเลี้ยงที-เซลล์ในจานเลี้ยงเชื้อพบว่าถ้าใส่ IL-II จะสามารถกระตุ้นที-เซลล์ให้แบ่งตัวได้เรื่อย ๆ ไม่มีหยุด ตราบเท่าที่มี IL-II อยู่ในจานเลี้ยงเชื้อนั้น

นอกจากกระตุ้นที-เซลล์แล้ว IL-II สามารถกระตุ้นเซลล์อื่นได้ด้วย ดังที่ Henry และคณะได้รายงานว่า ลิมโฟซัยท์กลุ่มหนึ่งที่ไม่ใช่ทีและไม่ใช่บี แต่เป็น Natural Killer (NK มีอยู่ 5-10 % ของลิมโฟซัยท์ในกระแสโลหิต) มีหน้าที่ทำลายเซลล์มะเร็งและไวรัสต่าง ๆ นั้น จะทำหน้าที่ได้ดีมีประสิทธิภาพการฆ่าสูงขึ้น เมื่อได้รับการกระตุ้นด้วย IL-II ทั้งนี้พบ NK cell รับการกระตุ้นจาก IL-II ได้ดีกว่าที-เซลล์เสียอีกเพราะมี IL-II receptor คอยรับ IL-II ได้ตลอดเวลา นอกจากนี้ IL-II ยังมีบทบาทเป็นส่วนร่วมในการกระตุ้นบี-เซลล์ให้หลั่งแอนติบอดีได้ด้วย

งานวิจัยเกี่ยวกับ IL-II นี้ มีผลต่อทฤษฎีความเชื่อเรื่อง การควบคุมระบบภูมิคุ้มกันมาก ในอดีตนักวิทยาศาสตร์เห็นว่า ศาสตร์ของวิทยาภูมิคุ้มกันเป็นศาสตร์ที่ลี้ลับ โดยที่เซลล์สำคัญของระบบนี้ ได้แก่ ที-ลิมโฟซัยท์ แมคโครฟาจ และ บี-ลิมโฟซัยท์ ทำงานประสานกันโดยส่งสัญญาณผ่านจากเซลล์หนึ่งไปอีกเซลล์หนึ่งด้วยวิธี cell contact ซึ่งกลไกเป็นอย่างไรไม่ทราบได้ ปัจจุบัน Smith และคณะเปรียบว่า Interleukins นั้นเป็นเสมือนฮอร์โมนของระบบภูมิคุ้ม กระตุ้นให้เซลล์ทั้งหลายทำงานโดยผ่าน receptor บนเซลล์เหล่านั้น โดย Interleukin II เป็นฮอร์โมนของระบบภูมิคุ้มกันตัวสำคัญที่เป็นความหวังใหม่ในการรักษาโรคที่ยังไม่ได้ เช่น โรคมะเร็ง และโรคติดเชื้อรุนแรงซึ่งจะได้มีศึกษาวิจัยต่อไป

อ้างอิง

1. Hedrick SM, Nielsen EA, Kavaler J, Cohen DI, Davis MM. Sequence relationships between putative T-cell receptor polypetides and immunoglobulins. Nature 1984 Mar 8-14; 308 (5955) : 153-8
2. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975 Aug 7; 256(5517) : 495-7
3. Roitt IM. The Basis of Immunology II. Specific Acquired Immunity. In : Essential Immunology.

6th ed. Oxford : Backwell Scientific Publication, 1988. 15-29

4. Saike RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. Science 1988 Jan 29; 239(4839) : 487-91
5. Seidman JG, Leder A, Nau M, Norman B, Leder P, Antibody diversety. The structure of cloned immunoglobin genes suggests,a mechanism for generating new sequence. Science 1978 Oct 6; 202(4363) : 11-7
6. Taniguchi T, Matsui H, Fujita T, Takaoka C, Kashima N, Yoshimoto R. Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin - 2. Nature 1983 Mar 24-30: 302(5906) : 305-10
7. Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity. Nature 1983 Apr 14; 302(5909) : 575-81
8. Yanagi Y, Yoshikai Y, Leggett K, Clark SP, Aleksander I, Mak TW. A human T-cell-specific cDNA clone encodes a protein having extensive homology to immunoglobulin chains. Nature 1984 Mar 8-14; 308(5955) : 145-9