

抗原を認識したリンパ球の反応と抗体産生

T細胞の反応

ヘルパー T細胞 (CD4⁺細胞) の反応

TCRに抗原提示細胞上の抗原ペプチドとMHCクラス 分子の複合体が結合 いろいろなサイトカイン分泌
サイトカインレセプター発現 細胞の分裂・増殖

TCRから細胞内へのシグナル伝達：
TCRと複合体を形成しているCD3分子が必要

共刺激シグナル(costimulator)の存在

抗原提示細胞上：	B7-1(CD80)	
	B7-2(CD86)	
T細胞上：	CD28	+
	CTLA-4	-

接着分子の関与

抗原提示細胞上	T細胞上
VCAM-1	VLA-4
ICAM-1.....	CD11b/CD18(LFA-1)
LFA-3	CD2(LFA-2)

細胞レベルの反応

幼若化反応

サイトカイン分泌

Th1細胞：インターロイキン-3 (IL-3)、インターフェロン- (IFN)、インターロイキン-2 (IL-2)、腫瘍壊死因子- (TNF-)、リンフォトキシン (LT ; TNF- と もいう)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)

Th2細胞：インターロイキン-3 (IL-3)、インターロイキン-4 (IL-4)、インターロイキン-5 (IL-5)、インターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-10 (IL-10)

細胞傷害性 (キラー) T細胞 (CD8⁺細胞) の反応

ウイルス感染細胞等のウイルスタンパク質が分解される
MHCクラス 分子と複合体を作る 細胞表面に提示 特異的なCD8⁺T細胞が認識 CD8⁺T細胞上にIL-2レセプターを発現 Th1細胞などがIL-2を分泌し作用 細胞障害活性を持つ細胞CTLに分化 パーフォリンやエステラーゼなどが分泌される 細胞膜に穴を開けたり、アポトーシスを起こさせる。

ナチュラルキラー (NK) 細胞の反応

キラーT細胞に良く似ているが、抗原特異性がなく、予め

抗原刺激する必要がない。

TCRもmIgも発現していない。

CD2や低親和性のFcR(CD16)を発現している。

CD3の構成成分の 鎖ダイマーを持つ。

アシアロGM1も発現し、マーカーとなっている。

低親和性のIL-2レセプターを発現し、高濃度のIL-2に反応して増殖する。(LAK細胞)

ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)

抗体依存性細胞障害

B細胞の反応

T細胞依存性抗原

B抗原レセプターの抗原認識

抗原がB細胞抗原レセプターの表面(膜結合)免疫グロブリン (sIgまたはmIg) に結合
+

ヘルパーT細胞の関与

B細胞内部へのシグナル伝達

T細胞非依存性抗原

B抗原レセプターの抗原認識にT細胞の関与を必要としない。

ヘルパー T細胞による B細胞の抗体産生の補助

コグネイトT・B相互作用

(cognate T - B interaction) :

T細胞とB細胞が直接接触してB細胞を抗体産生細胞に分化させる。

液性因子依存性T・B相互作用

(factor-mediated T - B interaction) :

抗原とT細胞からの液性因子だけで抗体産生細胞に分化させる。

レクチンとは

糖鎖を認識する植物由来のタンパク質につけられた名称。現在では動物組織に存在する抗体以外の糖鎖認識タンパク質に対しても使用される。

下記のマイトジェン活性を持つコンカナバリンA(Con A)、インゲンマメレクチン(PHA)、ポークウィードマイトジェン(PWM)は植物レクチン。

哺乳動物の肝細胞にある肝レクチンや動物レクチンの代表。

下記の接着分子であるセレクトインも新しく参加したレクチンの仲間。

マイトジェンとは

細胞の分裂を誘起する物質。

免疫学の分野では、抗原非依存的にリンパ球の幼若化、分裂増殖を誘導するものを指す。

多くはレクチンであり、コンカナバリンA(ConA)、インゲンマメレクチン(PHA)、ポークウィードマイトジェン(PWM)などがある。

ほとんどがT細胞マイトジェン(PWMだけがB細胞マイトジェン)。

リポ多糖(LPS)はグラム陰性菌由来でマウスB細胞マイトジェン。

接着分子とは

細胞接着に関与する分子の総称。

多くは細胞表面に存在する膜貫通型の糖タンパク質。

構造的に数種類のファミリーに分類できる。

例 セレクトインファミリー

L-セレクトイン、P-セレクトイン、
E-セレクトイン (免疫学概説 p.164)

免疫グロブリンスーパーファミリー
(免疫学概説 p.90)

インテグリンファミリー (免疫学概説 p.274)

カドヘリンスーパーファミリー
(免疫学概説 p.274)

CD44ファミリー

免疫学で今まで学んだことの復習

免疫応答をになう細胞群と免疫応答の概要

1. 免疫応答のあらまし

免疫反応に関与する細胞

- 抗原提示細胞
- 単球、マクロファージ、樹状細胞
- ランゲルハンス細胞、(B細胞)
- リンパ球
- B細胞、T細胞(CD4⁺、CD8⁺)
- NK細胞(LGL)
- 顆粒球
- 好中球、好塩基球、好酸球

2. 免疫細胞の分化

幹細胞

胎生期：肝臓、出生後：骨髄

B細胞

主として、骨髄中で成熟。幹細胞 プロB細胞
プレB細胞 未成熟B細胞 成熟B細胞

T細胞

主として、胸腺で成熟。自己MHCに程よい親和性を持つ細胞が増殖(ポジティブセレクション)。自己抗原に高い親和性を示す細胞はマクロファージや樹状細胞と反応して死滅(ネガティブセレクション)→細胞死(アポトーシス)。

NK細胞

T細胞にもB細胞にも属さない大型顆粒リンパ球(LGL)。

食細胞

顆粒球

単球 血液単球 組織に移行 マクロファージ
破骨細胞(骨)、クッパー細胞(肝臓)、ミクログリア細胞(脳)などいろいろな名前。

3. 細胞の膜抗原

B細胞レセプター(BCR)、細胞表面免疫グロブリン(sIg)

T細胞レセプター(TCR)

MHC抗原：クラス 抗原、クラス 抗原

CD抗原：CD4抗原、CD8抗原、CD2抗原、CD3抗原、CD64抗原(Fcレセプター)

4. 抗原提示細胞

貪食作用または飲作用 抗原処理 抗原提示

5. B細胞

抗原提示作用、抗体産生作用

細胞表面免疫グロブリン発現

6. T細胞

サブセット

CD4⁺ヘルパー/インデューサーT細胞

(TH/TL)

免疫応答を促進。

CD8⁺抑制/キラー(細胞障害性)T細胞 (TS/TC)
免疫応答の抑制、移植拒絶反応、腫瘍免疫、ウイルス感染細胞の除去。

遅延型過敏症T細胞(TDTH)：CD4⁺

サイトカイン産生性

CD4⁺T細胞はサイトカイン産生性の違いから、Th1細胞とTh2細胞とに分けられる。

Th1とTh2の役割分担

Th1：感染や炎症に関与。IL-2、TNF- α 、IFN- γ を産生し主として細胞性免疫に関与。

Th2：IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13を産生し、B細胞の分化・増殖、抗体の産生を促進し、主として体液性免疫に関与。

T細胞の抗原レセプター(TCR)

または のヘテロダイマー。

7. NK細胞

細胞質に沢山の細胞を障害できる顆粒。
非自己と識別した腫瘍細胞やウイルス感染細胞に顆粒内成分を放出。
直接標的細胞を認識する場合とADCC認識。

8. リンパ組織とリンパの循環

リンパ球：一次リンパ組織より血液循環系へと移行 血液と共に体内を循環
リンパ液と共に血管外に出たリンパ球 リンパ管、リンパ節 胸管 鎖骨下静脈 血流

9. 抗体産生にみられる細胞間相互作用

10. 抗原情報の B細胞内伝達

11. 免疫グロブリン遺伝子の再構成と抗体の多様性

体細胞突然変異
クラススイッチ

12. T細胞への抗原情報の伝達と T細胞の活性化

CD4⁺T細胞：MHC 分子上の抗原を認識
CD8⁺T細胞：MHC 分子上の抗原を認識

13. キラー T細胞の生成と標的細胞の破戒

14. ADCCによる標的細胞の破戒

標的細胞を破壊する能力を持つ細胞：
NK細胞、マクロファージ、好中球、好酸球など
細胞表面にFcレセプター。

15. 免疫異常と疾患

免疫系細胞の先天的又は後天的な障害により起こる疾病。
免疫不全症
アレルギー疾患
自己免疫病

最後のお話しは、自己免疫疾患と・・・
自己免疫の成立機序

自己免疫の概念

免疫：自己(self)と非自己(not self)の識別
必ずしも「疫を免れる」ことばかりではない。
例えば：アレルギーとか・・・

人体に無害な花粉だって・・・悪者になることがある。
他には・・・何らかな条件によって、自己の抗原に対する免疫寛容が破戒されて・・・
自己・非自己の識別機構が破戒されたら・・・
自己の成分を非自己と誤って認識して・・・

自己免疫疾患が発症

自己免疫の発生機序

免疫系の特徴
認識の多様性と反応の巧妙な調節。

Tリンパ球では

抗原レセプターは：T細胞レセプター(TCR)

Bリンパ球では

抗原レセプターは：細胞表面免疫グロブリン(sIg)

Tリンパ球もBリンパ球も

外界からのいかなる異物に対しても反応しうる特異性のあるレパトリーをそれぞれ持っている。

これらのレパトリーの中には

当然、自己の対して反応するものがあった!

それでも自己免疫現象が起こらないのは

自己免疫現象が起こらないような機構が働いている。

例えば-----胸腺内で

胸腺リンパ球は、自己のMHCを自己と認識することをまなぶ。

ネガティブセレクションを受けて消失(胸腺の学校を退学)してしまうリンパ球やポジティブセレクションを受けて増殖・成熟(胸腺の学校をエリートとして卒業)していくリンパ球もある。

免疫反応に必須の自己認識機構が壊れると

自己成分に対して異常な、あるいは過剰な免疫反応が起こり

自己抗体や自己反応性 T細胞が産生
自己免疫疾患を誘導

自己免疫疾患の分類

臓器特異的自己免疫疾患

自己抗体により破戒される器官が一つの器官に限局

例：橋本甲状腺炎

臓器非特異的または全身性自己免疫疾患

自己抗体が生体に広く分布する抗原と反応し、特徴的な病態が全身に現れる。

例：全身性エリテマトーデス

自己免疫についての考え方の変遷

自己中毒忌避説(horror autoxicious)

自己免疫という言葉初めて唱えた人：またまた登場

Paul Ehrlich

ヤギに別のヤギの赤血球を注射 凝集素ができる。

ヤギに自己赤血球を注射 反応は全く起こらない。

彼が考えたのは

免疫系は、自己抗原に対する特異的な無反応性により、自己抗原と外来抗原とを識別しているのではないか。

そして、生体がもし自己抗体をつくれれば

自己中毒をきたして破滅するのではないか。

クローン選択説

---おなじみの Burnet による---

彼は

生体は個体発生中にあらゆる抗原に対するクローンを形成するが、自己に反応するクローンは免疫系が未熟な時期に大量の抗原にさらされるために禁止クローンとして消滅してしまい、自己抗原に対する免疫応答は起こりえない-----とした。

正常な免疫機構の特性としての自己免疫

自己抗体は健常人でも存在する。

MHC 拘束(実際には自己のMHCを認識する)

抗イデオタイプ抗体 (ヤーネのイデオタイプネットワーク説) の産生も自己抗体。

自己認識は正常な免疫機構の本来の特性

自己免疫疾患の発症機序

自己免疫疾患はなぜ起こるか

なんらかの原因により生体の免疫学的恒常性に破綻を来し、自己抗体や自己反応性Tリンパ球が正常レベルを越えて有意に高いレベルで検出され、病態を惹起するようになった状態。

自己反応性リンパ球
外来性抗原との交差反応性

自己抗体

対応する自己抗原の局在によって分類

細胞障害性抗体

クームス抗体：赤血球に結合して起こす 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)

抗血小板抗体：血小板と結合して起こす 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

抗リンパ球抗体：リンパ球と結合して起こす リンパ球減少症

抗受容体抗体

抗アセチルコリン受容体抗体：アセチルコリンの結合を阻止して起こる 重症筋無力症 (MG)

抗甲状腺刺激ホルモン (TSH) 受容体抗体：TSHがTSH受容体に結合し、甲状腺を刺激して起こる バセドウ病

抗細胞間物質抗体

腎系球体基底膜に対する抗体：グッドパスチャー症候群

表皮基底膜に対する抗体：類天疱瘡

表皮細胞間物質に対する抗体：天疱瘡

抗核抗体

細胞の核成分に対する自己抗体

抗DNA抗体、抗ENA抗体 (抗nRNP抗体、抗Sm抗体を含む)

抗Sm抗体：全身性エリテマトーデス (SLE)

抗nRNP抗体：混合結合組織疾患 (MCTD)

抗SS-B抗体：シェーグレン症候群 (SS)

その他：皮膚筋炎 (DM)、強皮症 (PSS)

抗ホルモン抗体

抗インシュリン自己抗体：インシュリン依存性糖尿病や インシュリン自己免疫疾患

抗内因子抗体：悪性貧血

リウマチ因子 (Rheumatoid factor:RF)

抗IgG自己抗体 (IgGのFc部分に対する自己抗体)：慢性関節リウマチ (RA)や 膠原病、慢性感染症で見られる。

その他の臓器特異的抗体

抗サイログロブリン抗体 (抗TG抗体)、抗マイクログロブリン抗体 (抗MC抗体)：橋本甲状腺炎、バセドウ病

抗心筋抗体：リウマチ熱

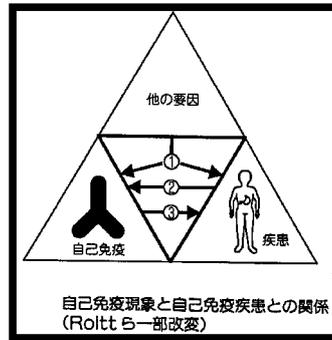
抗副腎皮質抗体：特発性アジソン病

抗横紋筋抗体：重症筋無力症

抗平滑筋抗体：慢性活動性肝炎、ルポイド肝炎 (自己免疫性肝炎)

抗胃壁細胞抗体：悪性貧血、萎縮性胃炎

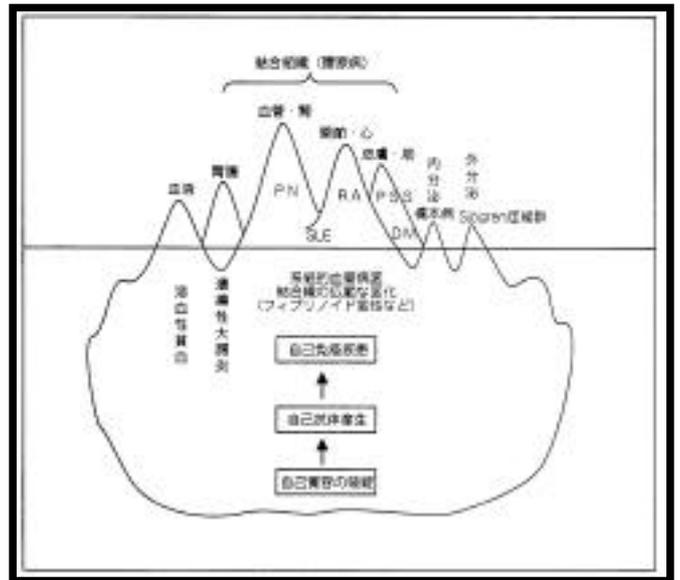
自己免疫疾患の病態



3つの場合が推定される。
自己免疫現象が自己免疫疾患の原因である。
自己免疫疾患による組織破壊に伴って自己抗原が流出し、2次的に自己免疫現象が観察される。
ウイルス感染、その他の第3の要因が両者を引き起こす。

自己免疫疾患のスペクトラム

表面的には症状や病変が異なる自己免疫疾患も



まるで氷山のように

本質的には同じ自己免疫疾患で、たまたま現れた臓器が異なっているために、全く異なった疾患のように見える。

自己免疫疾患の男女発生率

病名	女：男	発生率*
慢性関節リウマチ	3：1	1000
全身性エリテマトーデス (SLE、膠原病)	4：1	100
多発性硬化症	1：1	100
シェーグレン症候群 (SS)	9：1	0.5 - 1
皮膚筋炎 (DM)	2：1	0.5 - 1
脊椎炎	1：9	0.5 - 1

*米国の人口10万人当たり

「免疫学の基礎知識」 螺良英郎・矢田純一 (診療新社) より