

はじめに 免疫学の歴史 の中で

抗体産生理論について

- Landsteiner : 血液型の発見、抗原特異性の研究 (1900)
- Ehrlich : 側鎖説 (抗体産生理論) (1897)
- Haurowitz、Pauling : 鑄型説 (抗体産生理論) (1930-1945)
- Burnet、Medawar : クローン選択説 (抗体産生理論) (1959)
- Jerne : ネットワーク説 (抗体産生理論) (1970)

次に少し 免疫学の歴史 のお話し

- Pfeiffer : コレラ菌の生体内溶菌現象の発見 (1894)
パイフェル現象
(Pfeiffer phenomenon)
抗血清を56 で30分加熱 コレラ菌に加える
溶菌が起こらない 新鮮なモルモット血
清を加える 溶菌作用回復
- Bordet : ウサギの血液を注射したモルモットの血清がウ
サギの赤血球を溶血する免疫学的溶血現象の発見
(1895)

溶菌を助ける因子があるのでは？

補体 (Ehrlich が名付け親)

補体結合反応の発見 (1901)

- Durham、Widal : 凝集反応の発見 (1896)
- Kraus : 沈降反応の発見 (1897)
- Coons : 蛍光抗体法の開発 (1942)
- Coombs : クームス (抗グロブリン) 試験 (1945)
- Ouchterlony : ゲル内沈降反応 (1947)
- Grabar : 免疫電気泳動法 (1953)
- Berson、Yalow : ラジオイムノアッセイ法 (1959)
- Nakane : 酵素抗体法 (ELISA) (1967)

抗体とは何か？

物質としての抗体

抗原に対する特異性

それぞれの抗原に、それぞれ特異的な抗体ができる。
cf. ジフテリア菌毒素抗体 : × 破傷風菌毒素の中和
破傷風菌毒素抗体 : × ジフテリア菌毒素の中和
それぞれの抗体が物質として異なる

抗原分子と抗原決定基
抗原分子全体に1種類の抗体ができるのではなく、抗
原分子上のいろいろな部位に対して抗体ができる。

抗原決定基 (antigenic determinant) :
抗原分子上の抗体が結合する部位。
エピトープ (epitope) ともいう。

抗体は、いろいろな抗原特異性を持つ抗体の集合
均一な物質ではないので、結晶化困難

それにも関わらず
抗体には多くの共通の性質があること
抗体分子ごとに異なるのはごく一部であること
が 明らかになってきた。

骨髄腫 (myeloma) : 抗体産生細胞が悪性腫瘍化した疾患。産生するタンパク質は均一なタンパク質。

この骨髄腫タンパク質を用いることで抗体分子の研究
は飛躍的に発展を遂げた。

ベンス・ジョーンズタンパク質
(Bence-Jones protein) 骨髄腫患者などの尿お
よび血清中に出現するタンパク質で、40~60 で
凝固するが100 で溶解する性質を持つ。通常、L
鎖の2量体で存在する。

また少し 免疫学の歴史 のお話を . .

Kabat、Tiselius : 電気泳動法により抗体活性が -
グロブリン分画にあることを示した (1939)。

抗体の化学が大いに進歩

免疫グロブリンの時代

抗体の不均一性に悩まされる。

Porter、Edelman : 免疫グロブリンの構造解析
(1959-66)

免疫グロブリンの膨大な多様性の発見

利根川 進：免疫グロブリン遺伝子の再構成（遺伝子の組み合わせにより多様な抗体特異性が作られることを発見）（1980）

遺伝子は不動ではなかった！
生物学の ” 常識 ” にインパクト！

免疫グロブリン

血清中のタンパク質：電気泳動

移動度の大きい アルブミン
移動度がアルブミンより小さい グロブリン
グロブリンの中で、移動度の大きい方から
、 、 グロブリン
カバット (Kabat)、チゼリウス (Tiselius)

卵白アルブミン ウサギに免疫 ウサギの血清
中で グロブリン分画のみが著しく増加

グロブリン 免疫グロブリン 抗体

抗体分子の構造

抗体の構造：Y 字型

ポーター (Porter) とエーデルマン (Edelman) が構造を決定した。

長短 2 本ずつのポリペプチドから成る。

H 鎖 (heavy chain)、L 鎖 (light chain)

ドメイン (domain)

可変領域、V 領域 (variable region)

V_H 、 V_L 抗原結合部位 (2 箇所)

不変、定常領域、C 領域 (constant region)

C_H (1、2、3、4)、 C_L

ヒンジ部位 (hinge region)

Fab と Fc とを連結している H 鎖の部分。

蝶番 (ちょうつがい : hinge) に似ている。

H 鎖 : 免疫グロブリンクラスで皆異なる。

、 μ 、 、

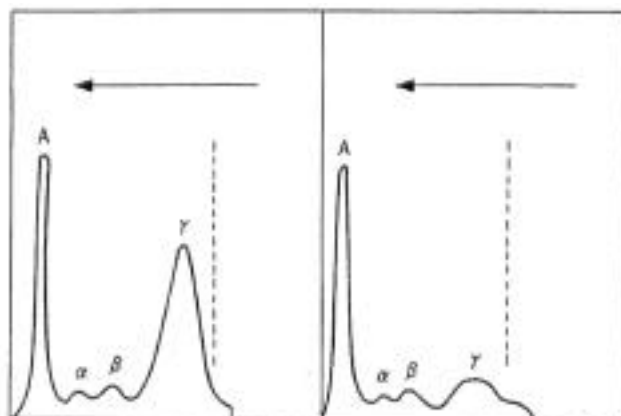
L 鎖 : 2 種類しかない。

、

超可変部、高度可変領域 (hypervariable region)

最近では相補性決定部 (complementarity-determining region : CDR) と呼ばれる。 可変領域でアミノ酸残基の配列が著しく変動する部分。

卵白アルブミンで過免疫したウサギ血清の電気泳動図 (Kabat)



(左) 卵白アルブミンで過免疫したウサギの血清
(右) 卵白アルブミン (抗原) で吸収した血清

抗体活性は主として **グロブリン画分** にある。

Fab と Fc

IgG 分子 パパイン分解
Fab 部分 (2 個) + Fc 部分 (1 個)

IgG 分子 ペプシン分解
 $F(ab')_2$ [Fab' 部分が 2 個結合]

パパイン分解 (ポーターが行った)

Fab 部分 : 抗原と結合する。

(抗原結合部位 : antigen-binding fragment)

Fc 部分 : 結晶化する。

(作用部位 : crystallizable fragment)

ヒト免疫グロブリンの性質

IgG

- ・血清中にモノマーで存在。分子量 : 約 150-160 K Da
- ・沈降係数 : 約 7S (7S グロブリンとも呼ばれる)
- ・主として 画分に存在するので - グロブリンとも呼ばれる。
- ・胎盤通過性で、胎児に移行して生後数カ月間、新生児の感染防御に役立つ (胎盤を通過できる唯一の免疫グロブリン)。
- ・抗毒素、オプソニンの大部分は IgG クラスに属する。
- ・二次免疫反応で産生される抗体の大部分は IgG である。
- ・4 つのサブクラス : IgG1、IgG2、IgG3、IgG4
- ・血清中に存在する IgG のサブクラスの大部分は IgG1。
- ・IgG1、IgG3 : 強い補体結合性 (古典的経路)
- ・IgG2 : 弱い補体結合性 (古典的経路)

- ・IgG4：非補体結合性
- ・健常者血清中、最も含有濃度が高い(12mg/ml)。

IgA

- ・血清型IgA、分泌型IgA (sIgA) の2種類。
- ・補体の第2経路を活性化するらしい？。
- ・2つのサブクラス：IgA1、IgA2

血清型 IgA

- ・血清中ではモノマーとして存在するIgAが比較的高濃度(80%以上)。分子量：約160KDa。
- ・サブクラス：IgA1がほとんど。

分泌型 IgA

- ・唾液、涙、鼻汁、気管支分泌液、腸管分泌液、汗、初乳中では二量体
分子量：約300KDa
- ・モノマーのIgAにJ鎖が結合して二量体となり、これに分泌成分 (secretory component：SC) が結合。
- ・分泌型IgAは局所免疫に重要な役割。
- ・母乳の中にも沢山含まれている。
- ・サブクラス：IgA2がほとんど。

IgM

- ・健常者血清中に五量体として存在。サブユニットの重合はJ鎖に依存。
- ・分子量：約900kDa (全免疫グロブリン中最大)
- ・沈降係数：19S
- ・抗原と結合すると1分子でも補体を活性化できる。
- ・抗原刺激後(感染)初期に上昇する。
- ・誕生して最初に作られる抗体。
- ・抗A・抗B抗体、寒冷凝集素など赤血球凝集反応に対する抗体のほとんどが属する。

IgD

- ・健常者血清中にモノマーとして微量存在 (0.03-0.05mg/ml)。
- ・分子量：180KDa、沈降係数：7S
- ・詳しい生物学的機能は、まだ不明。
- ・B細胞の分化段階でIgMとともにIgDが細胞表面に存在。

IgE

- ・アレルギーを起こす抗体
- ・分子量：190-200KDa、沈降係数：7S
- ・健常者血清中でモノマーとして存在。
- ・全免疫グロブリン中最も微量 (0.1-0.3 μg/ml)。
- ・身体の表面(気道、消化管粘膜、リンパ節)に局在。
- ・レアギン活性を示しPrausnitz-Küstner反応に関与。
- ・肥満細胞や好塩基球のIgEのFcレセプターと結合する。

免疫系に関係する器官

一次リンパ器官 (primary lymphoid organ)

- 骨髓 (Bone marrow：哺乳類全般)
- ファブリキウス嚢 (bursa of Fabricius：鳥類)
- 胸腺 (Thymus)

二次リンパ器官 (secondary lymphoid organ)

- リンパ節 (lymph node)
- 粘膜関連リンパ組織 (MALT¹)
(扁桃 tonsil：咽頭に存在)
- 腸管関連リンパ組織 (GALT²)
(粘膜固有層)
(パイエル板 Payer's patche：腸管独特のリンパ節)
- 脾臓 (spleen)

免疫系に関係する細胞

抗原提示細胞 (antigen presenting cell、APC)

- 単球 (monocyte：末梢血)
- マクロファージ (macrophage：組織)
貪食作用 (phagocytosis)
サイトカイン (cytokine) 産生
- 樹状細胞 (dendritic cell：末梢血や組織)
- ランゲルハンス細胞 (langerhans' cell：皮膚)
飲作用 (pinocytosis)

顆粒球 (granulocyte)

- 好中球 (neutrophil)
貪食作用、病原体の破壊、炎症局所の清掃
- 好塩基球 (eosinophil：末梢血)
- 肥満(マスト)細胞 (mast cell：組織)
アレルギー (allergy) の発症と深い関係
- 好酸球 (basophil)
寄生虫感染の防御、アレルギーにも関係あり

リンパ球 (lymphocyte)

- B細胞 (B cell)
 - T細胞 (T cell)
 - NK細胞 (NK cell)
- ¹ mucosa associated lymphoid tissue
² gut associated lymphoid tissue