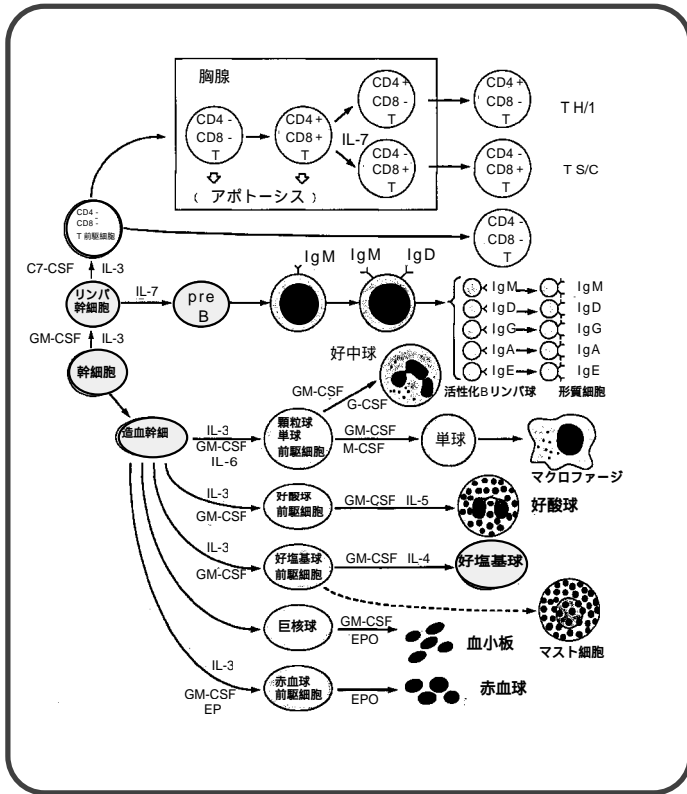


## 免疫細胞の分化



### 骨髄

リンパ球や赤血球の生産工場  
(リンパ球と赤血球は兄弟なのだ！)

幹細胞 (stem cell) リンパ系幹細胞 + 造血系幹細胞

**T細胞** への分化  
リンパ系幹細胞で胸腺に入った細胞

**B細胞** への分化  
リンパ系幹細胞で胸腺に入らなかった細胞

### 胸腺

リンパ球を加工して主としてT細胞を作るところ

#### もう一つの胸腺の仕事は？

自分の免疫系が自分を攻撃しないようにするところ

抗原提示細胞上の主要組織適合抗原  
(MHCクラス II分子) と自己抗原との複合体

T細胞抗原レセプター

## 免疫学の歴史にもどって

### 免疫生物学の発展

#### アレルギーと自己免疫

**免疫生物学 (immunobiology)** : アレルギー、過敏症、免疫細胞学、血液型、移植免疫、組織適合系、自己免疫疾患、免疫不全症候群など特に生物学に結びついた免疫現象を取り扱う学問。

- Koch (また登場)** : 感染症が微生物によって生じることを発見。遅延型過敏症の現象の発見(コッホ現象)。
- Portier Riche** アナフィラキシー(anaphylaxie)現象の発見(1902)
- Arthus** アルサス (Arthus) 現象の発見(1903)
- von Pirquet** 血清病の存在の発見とアレルギー概念の提唱(1906)
- Prausnitz Küstner** 血清中のレアギンの存在の発見(1921)
- Zinsser** 過敏症に即時型と遅延型があることの発見。
- Chase Landsteiner** 血清によって正常動物に移入できないツベルクリン反応や接触過敏症がリンパ系細胞によって移入が可能なることを発見(1942-45)。
- 石坂公成、照子** : 免疫グロブリンE (IgE) を発見。レアギンが免疫グロブリンEであることを証明(1966)

**細胞性免疫 (cell-mediated immunity)** : 遅延型過敏症、移植免疫、腫瘍免疫に重要な関係があり、主としてT細胞によって担われ、その発現にはサイトカインが関与している免疫現象。

- Klemperer** 全身性エリテマトーデス(SLE)や結節性動脈周囲炎などの疾患を結合組織の系統的変化としてとらえ膠原病と命名。
- Landsteiner (また登場)** : 発作性寒冷色素尿患者中に赤血球自己抗体の存在確認(1907)
- Witebsky** 臓器特異抗原の存在確認(1956)。
- Burnet** 自己免疫疾患(autoimmune disease)という名称の提唱。

免疫生物学の進歩  
移植免疫と主要組織適合抗原系

Landsteiner(またまた登場) :  
ヒトの赤血球ABC型を確立  
(1901)

Landsteiner(またまたまた登場)、Wiener:  
Rh抗原を発見(1940)

免疫血液学の基礎 輸血に重要な貢献

Medawar Billingham移植免疫の研究 同種移植  
の拒絶反応が免疫現象であることを  
を発見。また、この反応が細胞性  
免疫であることも発見。

移植免疫学・免疫遺伝学の研究

Gorer Snell マウスの主要組織適合抗原系  
(H-2)の発見(1936,1948)  
Dausset ヒトの主要組織適合抗原系(HLA)  
の発見(1950)  
BenacerrafMcDevitt マウスH-2抗原を支配する遺伝  
子I<sub>r</sub>遺伝子の発見(1950)

T細胞とB細胞

細胞免疫学 ( cellular immunology ) :  
免疫応答を細胞レベルで理解することを扱う学問

Miller: マウス新生児胸腺摘出実験  
(1961)  
Good: ニワトリのファブリキウス囊  
摘出実験(1966)

- ・ 原発性免疫不全症候群の発見 :  
Swis型無 - グロブリン血症  
Bruto症候群
- ・ 胸腺依存リンパ球系 = T細胞系
- ・ ファブリキウス囊相当器官依存リンパ球系 = B細胞系
- ・ T細胞 : 主として細胞性免疫に関係
- ・ B細胞 : 主として体液性免疫に関係

1970年代・・・「T細胞の時代」

免疫応答の機序 :  
T細胞の働きを中心とした詳細な解析

Claman ヘルパーT細胞の協同作用(1966)  
Gershon 多田 : サプレッサーT細胞の存在。

キラーT細胞、遅延型過敏症T細胞  
NK細胞、マクロファージ  
・・・細胞間相互作用・・・

免疫学の歴史 も終わりに近づいて

細胞工学や遺伝子工学の進歩と  
免疫学

Kohler, Milstein (1975年)  
モノクローナル抗体 の原理の開発  
抗体産生細胞 (リンパ球) : 抗原に対して特異的な抗体  
産生能を持つ。  
ミエローム細胞 : 無限の増殖能を持つ。  
ハイブリドーマ : 特異的な抗体を産生分泌しながら増殖  
し続ける細胞。

CD分類  
(Cluster of Differentiation)

免疫細胞の作用の媒介物質の同定

長野泰一(1954), Isaacs(1956)  
インターフェロンの発見  
サイトカイン (リンフォカイン) の発見  
サイトカインレセプターの解明

いよいよお話しも終わりに近づいて  
抗原のことを少し・・・

- 免疫反応** : 自己と非自己を識別して、非自己を排除する機構。
- 抗原の働き** : 免疫系の細胞が認識できる自己に存在しない構造。
- 抗原の定義** : 動物に抗体と感作リンパ球を作らせるきっかけを与え、また作られた抗体や感作リンパ球と特異的に反応する物質。
- 免疫寛容** : 生体は自己の抗原や胎生期、新生期に大量に与えた抗原には反応しない。
- 免疫原性** : 抗体産生を誘導する抗原の能力。通常分子量約10,000以上。
- 抗原決定基(エпитープ)** : 抗原分子構造中抗原の特異性を決定している部分。
- ハプテンとキャリアー** : 低分子物質でもタンパク質などの高分子と結合すれば抗体が産生される。

低分子物質 : ハプテン  
結合する高分子 : キャリアー

抗原の分類

完全抗原

抗原として上記の、の働きを共に持っているもの。

胸腺依存性抗原

- (T細胞依存性抗原 : T-dependent antigen)
- ・B細胞の抗体産生過程にT細胞の助けを必要とする抗原。
- ・T細胞や抗原提示細胞と結合する部分を持つ。  
大部分の天然抗原

胸腺非依存性抗原

- (T細胞非依存性抗原 : T-independent antigen)
- ・B細胞の抗体産生過程にT細胞の助けを必要としない抗原。
- ・多糖類など繰り返し構造を持つもので直接B細胞上の膜結合性の免疫グロブリンと結合。  
繰り返し構造を持つもの  
[デキストラン、肺炎双球菌多糖体、リポ多糖体(LPS)]

不完全抗原

抗原として は欠くが の働きは有する抗原で  
ハプテン など。

免疫系を取り囲む抗原群

異種抗原 : 細菌、ウイルス、真菌、原虫

同種抗原 : MHC、HLA抗原、血液型抗原など同種動物間で遺伝的に異なる形質が発現して生じた抗原。輸血、妊娠、移植などに関係する。

異好抗原 : 近縁関係にない生物間でも共通して存在する抗原。例 フォルスマン抗原

自己抗原 : 自己の生体構成成分由来で自己に対して抗原性を発揮する抗原。

種特異抗原 : ある種の動物、細胞に存在するが、他種のものにはない抗原。

臓器特異性抗原 : 種に関係なく臓器だけに存在する共通抗原。

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<sup>+</sup>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

コスティミュレーター(costimulator)の存在  
抗原提示細胞上 : B7-1(CD80)  
B7-2(CD86)  
T細胞上 : CD28 +  
CTLA-4 -

抗原提示細胞上	T細胞上
VCAM-1	VLA-4
ICAM-1	LFA-1
LFA-3	CD2

## 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- $\gamma$  (IFN $\gamma$ )、インターロイキン-2 (IL-2)、腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、リンフォトキシン (LT; TNF- $\beta$ 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<sup>+</sup>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 II 分子と複合体を作る 細胞表面に提示 特異的なCD8<sup>+</sup>T細胞が認識 CD8<sup>+</sup>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細胞によく似ているが、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  $\zeta$  鎖ダイマーを持つ。  
アジアロ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)

## 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チ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 セレクチンファミリー

L-セレクチン、P-セレクチン、

E-セレクチン (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