

12. 免疫系の異常 (2) -免疫反応の負の側面

1. Introduction

免疫反応の負の側面

2. アレルギー

I 型 アナフェラキシー型

II 型 細胞傷害型

III 型 免疫複合体型

IV 型 遅延型

3. 移植と拒絶反応 GVHD

4. 自己免疫疾患 免疫寛容、膠原病

関節リウマチ

全身性エリトマトーデス (SLE)

全身性進行性硬化症 (強皮症) (PSS)

5. 免疫不全症 日和見感染

1. Introduction

免疫反応の負の側面

1. アレルギー

非自己の抗原に対して量的、質的に異常な免疫応答が引き起こされ、
生体の組織が障害されること

2. 自己免疫疾患

免疫寛容が破綻することによって、免疫系が自己の組織を傷害して引き
起こされる疾患

免疫寛容とは・・・ 自己の構成成分に対しては免疫応答が成立しないこと

2. アレルギー

免疫反応のメリット < 免疫反応のデメリット

原因：環境要因（抗原暴露） 遺伝要因（アトピー体質）

I 型 即時型、アナフィラキシー型

例) 気管支喘息、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹 薬剤によるアナフィラキシー
メカニズム)

Ig E の結合した肥満細胞、好塩基球に抗原が結合→ ヒスタミンなどを放出
→ 血管透過性の亢進、気管支の収縮、粘液分泌の亢進

(ロビンス図 5-8) I 型過敏症での肥満細胞の活性化と Mediator の放出

I 型：初期反応と後期相反応

初期反応：5-30 min *顆粒内容の放出なので早い

血管拡張、血液漏出、平滑筋攣縮-ヒスタミン、プロテアーゼ 走化生因子

後期相反応：2 時間-数日

好酸球等の炎症細胞の浸潤組織傷害、破壊

-PAF, アラキドン酸、プロスタグランジン ロイコトリエンなど

(ロビンス図 5-9) I 型反応: 寄生虫感染症の防御に重要

寄生虫-虫体抗原の遊離-B 細胞反応-IgE 抗体-肥満細胞の活性化

-好酸球などの炎症細胞の動員

II 型 抗体依存性 (細胞傷害型)

例) 自己免疫性溶血性貧血、血小板減少性紫斑病、血液型不適合輸血

メカニズム) 標的となる細胞の抗原に抗体、補体が結合 → 標的細胞の破壊

*抗原が受容体の場合、受容体を刺激したり、阻害したりする (V 型)

→重症筋無力症 (抗アセチルコリン受容体抗体)

バセドウ病 (抗 TSH 受容体抗体)

(ロビンス図 5-10) II 型反応 細胞表面の標的 (抗原) に抗体がつく

A: 補体活性化-細胞融解 マクロファージによるどん食 B: NK 細胞による殺傷

重症筋無力症: 眼瞼下垂、上肢の挙上が困難

アセチルコリン受容体に対する自己抗体

バセドウ病 (甲状腺機能亢進症): TSH 受容体に対する自己抗体

1. びまん性の甲状腺腫大 2. 眼球突出 3. 甲状腺機能亢進症状

III 型 免疫複合体型、アルサス型 免疫複合体: 抗原+抗体

例) 糸球体腎炎、関節リウマチ

メカニズム) 免疫複合体が組織 (血管壁) に沈着

→ 補体、マクロファージの活性化 → 組織傷害

血中で作られ多くの臓器に沈着するもの-動脈炎、腎糸球体障害

局所で作られるもの-関節炎 皮膚炎

(ロビンス図 5-10) 全身性 III 型 (免疫複合体) 過敏症が誘導される際の 3 連続相

第 1 相: 免疫複合体形成 第 2 相: 免疫複合体沈着

第 3 相: 複合体仲介性炎症

IV 型 遅延型

例) ツベルクリン反応、接触性皮膚炎 移植拒絶反応、GVHD (移植片対宿主病)

メカニズム) 細胞性免疫を介する IL-12, IL-2, TNF、IFN γ

3. 移植と拒絶反応

移植免疫

移植・・・生きた臓器、組織、細胞を、他の部位、他の個体に移しかえること

自家移植: 自分の組織の一部を自分の体の他の部位に移植

同系移植: 遺伝的に同一である個体間 (一卵性双生児) での移植

同種移植: 同種の他の個体からの移植 (ヒト→ヒト)

異種移植: 異なった動物種からの移植 (ブタ→ヒト)

レシピエント: 臓器、組織、細胞の受容者 ドナー: 臓器、組織、細胞の提供者

拒絶反応: レシピエントの免疫系が、ドナーの組織の同種抗原を非自己と

認識し、排除しようとして起こる免疫反応

→ 移植片は生着しない → 機能不全、壊死、脱落

自家移植、同系移植・・・拒絶反応は起こらない

同種移植、異種移植・・・拒絶反応が起こる

なぜなら、同じ種 (ヒト) でも個体間で異なる抗原 (同種抗原) が

存在するため、非自己と認識され、免疫反応が誘導される

同種抗原が一致 拒絶反応は起こりにくい

同種抗原が不一致 拒絶反応が起こりやすい

同種抗原の中で、移植片の拒絶に関わる重要なもの→移植抗原(組織適合抗原)

- ・ HLA(ヒト組織適合白血球抗原)・ヒトにおける MHC・ABO 抗原

GVHD Graft-versus-host disease 移植片対宿主病

- ・ 移入されたドナーの免疫細胞がレシピエントの臓器の同種抗原を認識して傷害を引き起こす(特に皮膚、肝、腸管)
- ・ 骨髄移植で見られる。白血球を除かない輸血でも起こる可能性がある。

骨髄移植ではレシピエントの造血細胞をほぼ全て死滅させて、ドナーの造血細胞を移植する。

→ドナー由来造血細胞にとっては、レシピエント臓器は異物と認識される！

GVHD の予防(輸血の場合)：放射線照射、白血球除去フィルター

GVL 効果 Graft-versus-leukemia 効果

- ・ 移植されたドナー由来造血細胞にとっては、白血病細胞は異物と認識
- ・ 生着したドナー由来造血細胞による白血病細胞の攻撃を期待する。

4. 自己免疫疾患

免疫寛容の破綻によって、免疫系が自己の組織を傷害して引き起こされる疾患

臓器特異的	特定の臓器のみに自己免疫現象が起こる
全身性	全身の広範な臓器に自己免疫現象が起こる

膠原病：全身の結合組織が傷害される自己免疫疾患の総称

クレンペラーのビッグ6

1. 全身性エリテマトーデス(SLE)
 2. 関節リウマチ(RA)
 3. 進行性全身性硬化症(PSS)
 4. 多発性筋炎／皮膚筋炎(PM/DM)
 5. 結節性多発性動脈炎(PN)
 6. リウマチ熱(RF)
- その他、シェーグレン症候群、混合性結合組織病、ベーチェット病など・・・

1 関節リウマチ(RA)

疫学 膠原病の中で最も多い 中高年女性に多い

症状 慢性多発性関節炎

朝のこわばり 近位指節関節、中手指節関節に多い

関節の変形 尺側偏位、スワンネック変形、ボタンホール変形

関節外症状 肺-間質性肺炎、胸水 腎-アミロイドーシス

皮下結節-リウマトイド結節 ひじに多い 全身倦怠感、貧血

病理 関節腔の滑膜の慢性炎症 慢性増殖性滑膜炎→肉芽組織の形成

→関節軟骨、骨の破壊→線維化(線維性強直)→骨性強直

(ロビンス図 5-30) 慢性関節リウマチの免疫病理発生

CD4+T 細胞の活性化

マクロファージ 上皮→サイトカインの分泌 滑膜増殖 骨／軟骨の破壊、線維化
B細胞：リウマトイド因子(RF)・・・自己のIgGに対する自己抗体
→関節液中でIgGと結合して免疫複合体を形成→補体、好中球の活性化
→蛋白分解酵素、活性酸素の分泌-滑膜の傷害

2 全身性エリトマトーデス(SLE)

疫学 若年女性に多い、90%は女性

症状 皮疹-蝶形紅斑、日光過敏症、関節炎

腎臓-糸球体腎炎(ループス腎炎) 血尿、蛋白尿→慢性腎不全

中枢神経系-精神症状 心-心外膜炎、心内膜炎 肺-胸膜炎、間質性肺炎

(ロビンス図 5-21) SLE 病理発生モデル

遺伝的感受性-T細胞推進力-IgG自己抗体産生-自己抗体仲介性臨床症状

病理 皮膚 真皮表皮境界部の免疫グロブリンの沈着「ループスバンドテスト」

腎 糸球体のワイヤー・ループ病変 心-リップマン・サックス型心内膜炎

病因 抗核抗体、抗DNA抗体 → 蛍光抗体法で確認

*抗リン脂質抗体症候群

SLE患者によく見られる症候群

抗リン脂質抗体が出現・抗カルジオリピン抗体・ループス・アンチコアグラント

抗リン脂質抗体は凝固制御因子と結合→凝固能の亢進

静脈血栓症(脳梗塞、肺梗塞)、習慣性流産

3 全身性(進行性)硬化症(強皮症)(PSS)

疫学 比較的まれ

症状 皮膚：皮膚の硬化、手指のソーセージ様腫脹 レイノー現象

寒冷刺激→血管収縮(白)→チアノーゼ(紫)→血管拡張(赤)

関節炎 食道：嚥下困難、逆流性食道炎 心：不整脈

腎：強皮症腎(腎硬化) 肺：間質性肺炎、肺線維症

病因 抗核抗体 抗Scl-70抗体-トポイソメラーゼに対する抗体

(ロビンス図 5-32) 全身性硬化症がおこると考えられる機序

1. 免疫反応 2. 血管内皮障害 3. 細胞増殖因子、走化因子 4. 線維化

手指の腫脹と皮膚の硬化→指をまっすぐ伸ばせず、手を合わせられない

指先の虫食い状の潰瘍-末梢の循環不全による梗塞である

5. 免疫不全症、日和見感染症

免疫不全症

免疫応答の欠如ないしは低下した状態→重篤な感染症日和見感染症を来しやすい

日和見感染とは健常人において病原性を示さないような弱毒菌が免疫不全状態者に感染症を引き起こすこと

例) ニューモシスチス肺炎 (カリニ肺炎) サイトメガロウイルス感染症
カンジダ症 MRSA

免疫不全症の分類

1. 原発性：遺伝的な異常によるもの。幼少期に感染症を反復する。
2. AIDS：後天性免疫不全症候群
HIV の CD4 陽性ヘルパーT 細胞、マクロファージに感染
→CD4 陽性 T 細胞、マクロファージの減少→細胞性免疫の低下
3. 慢性疾患、薬物療法に伴うもの：
糖尿病、腎不全、膠原病、悪性腫瘍 ステロイド、免疫抑制剤、抗癌剤
移植後
4. 加齢性変化

(ロビンス図 5-35)

リンパ球の成熟過程と原発性免疫不全病におけるその成熟阻害発生部位

AIDS

アフリカの霊長類。チンパンジーとアフリカミドリザルに感染するサル免疫不全ウイルス (SIV) の研究によって、ヒト免疫不全ウイルス HIV-1 および HIV-2 それぞれの起源に関する重要な情報がもたらされた。A アフリカミドリザル。B アフリカでは霊長類の多くの種が食料用に捕獲・屠殺されている。

アフリカでは霊長類の多くの種が食料用に捕獲・屠殺される。調理・飲食を通じて、感染した霊長類 (Pan troglodytes troglodytes という種のチンパンジー) の血液へ曝露したことが、HIV-1 のヒトへの最初の感染である。

Human immunodeficiency virus (HIV) ヒト免疫不全ウイルス

- ・ RNA ウイルス 逆転写酵素を持つ・・・レトロウイルス
- ・ 感染経路 性交、輸血・血液製剤、薬物濫用、垂直感染
- ・ 感染細胞 CD4 陽性 T 細胞、マクロファージ

(ロビンス図 5-36) HIV-1 脂質二重膜 糖タンパク Gp41、gp120

(ロビンス図 5-38) 宿主細胞に HIV が侵入する分子基盤

Gp120 と CD4 の結合 立体構造の変化 Gp120-CD4-CCR5 と結合 Gp41 膜貫通 膜融合

- ・ 遅発性感染を起こす・・・AIDS 発症までの潜伏期間が長い

ウィンドウ期：約 6～8 週まで 感冒様の非特異的な症状

抗 HIV 抗体は検出されない

無症候期： 無症状。徐々に CD4 陽性 T 細胞減少。

AIDS 関連症候群期： 発熱、体重減少、リンパ節腫大など

AIDS 発症期： 1. 日和見感染 カンジダ症、結核

サイトメガロウイルス感染症 ニューモシスチス肺炎

2. 悪性腫瘍 カポジ肉腫 悪性リンパ腫

AIDS 発症とは 23 の指定された日和見感染症のいずれかを発症してからをいう。

*カンジタ症（食道、気管、気管支、肺） *クリプトコッカス症（肺以外）

*ニューモシスチス・カリニ肺炎

*コクシジオイデス症（1. 全身に播種したもの 2. 肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの）

*ヒストプラズマ症（1. 全身に播種したもの 2. 肺、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの）

*クリプトスポリジウム症（1 ヶ月以上続く下痢を伴ったもの）

*トキソプラズマ脳症（生後 1 ヶ月以後）

*イソスポラ症（1 ヶ月以上続く下痢を伴ったもの）

*非定型抗酸菌症（1. 全身に播種したもの 2. 肺、皮膚、頸部、肺門リンパ節以外の部位に起こったもの）

*化膿性細菌感染症（13 才未満でヘモフィルス、連鎖球菌等の化膿性細菌により以下のいずれかが 2 年以内に 2 つ以上多発あるいは繰り返して起こったもの 1. 敗血症 2. 肺炎 3. 髄膜炎 4. 骨関節炎）

*活動性結核（肺結核又は肺外結核）

*サルモネラ菌血症（再発を繰り返すものでチフス菌によるものを除く）

*サイトメガロウイルス感染症（生後 1 ヶ月以後で肝、脾、リンパ節以外）

*単純ヘルペスウイルス感染症（1. 1 ヶ月以上持続する粘膜、2. 皮膚の潰瘍を形成するもの、生後 1 ヶ月以後で気管支炎、肺炎、食道炎を併発するもの）

*進行性多巣性白質脳症 *カポジ肉腫 *原発性脳リンパ腫

*非ホジキンリンパ腫（LSG 分類による 1. 大細胞型、免疫芽球型 2. Burkitt 型）

*浸潤性子宮頸癌 *反復性肺炎

*リンパ性間質性肺炎/肺リンパ過形成：LIP/PLH complex（13 歳未満）

*HIV 脳症（痴呆又は亜急性脳炎） *HIV 消耗性症候群（全身衰弱又はスリム病）
ウイルス量と病気経過

セットポイントのウイルス量が高い一病気の進行速度が速い。

セットポイントのウイルス量で、今後の治療方針を立てる。

CD4 陽性リンパ球数から発症の可能性がある日和見感染症を知ることができる。

血中 $1\mu\text{l}$ 中の CD4 陽性リンパ球数が 200 を下回ると、日和見感染症を発症する可能性がある

（ロビンス図 5-41）CD4+ T 細胞消失に伴う影響

CD4+T：サイトカイン分泌減少 抗原に対する応答低下

CD8+T：特異的細胞障害性低下 NK：腫瘍細胞破壊の減弱

B：免疫産生グロブリン産生抑制

MacroF：細胞障害能低下 走化生低下 抗原提示能低下 サイトカイン分泌減

免疫能の低下-ウイルス感染、活性化-悪性腫瘍の発生

悪性リンパ腫- EBV、カポジ肉腫- HHV-8、扁平上皮癌- papiloma virus