

11. 免疫系の異常（1）-正常な生体の免疫機構

1. Introduction

免疫とは ジェンナー 炎症と免疫

免疫機構の特徴 自己／非自己の区別、抗原の特異的認識、免疫記憶

抗原と抗体

免疫応答と免疫反応

液性免疫と細胞性免疫

免疫に関与する臓器： 中枢リンパ組織 末梢リンパ組織

2. 免疫に関与する細胞

リンパ球：B細胞 T細胞（ヘルパーT（Th1, Th2），細胞傷害性T）NK細胞

骨髄球系：マクロファージ 顆粒球（好中球 好酸球 好塩基球）

3. 抗体、補体

構造 多様性のしくみ 1次応答と2次応答 クラススイッチ

抗体の作用

補体の作用

4. 免疫応答の仕組み

細胞性免疫応答

細胞性免疫に基づく生体反応

液性免疫応答

1. Introduction

免疫とは「疫」を免れること

「疫」病気、伝染病のこと

生体は、ある病原体に感染し、一旦治癒すると、それと同じ病原体に接触しても再び罹患しない。(2度なし現象)

エドワード・ジェンナー：イギリスの外科医

種痘（ワクチン）によって天然痘の発症を防ぐことに成功

天然痘-天然痘ウイルスによる感染症。

身性に膿を伴った水疱→ 致死率 大。 治れば、あばた。

天然痘にかかって治った人は二度と天然痘にかからない。

天然痘の水疱の膿を皮膚に接種 → 天然痘にかからない。

でも、本当に天然痘にかかってしまう人もいる

ジェンナーは 牛の乳絞り従事者から「牛痘にかかった人は天然痘にかからない」ことを知り、牛痘の接種を思いつく。

牛痘の膿を接種 → 天然痘にかからない。

天然痘の膿を接種しても天然痘にかからない。

→弱毒化、無毒化した菌、あるいは抗原となる物質を接種することで、病原性の高い病原体からの感染を防ぐ（種痘（ワクチン）の発明）

生体における病原体からの防衛機構

急性炎症-非特異的-好中球が主体-自然免疫

免疫（狭義）-特異的-リンパ球が主体-獲得免疫

免疫機構の特徴

- 1 自己と非自己の区別、認識 非自己-異物、自己の構成成分でないもの
例；異物、微生物、癌細胞、移植片（輸血）
- 2 抗原（非自己）に対する厳密かつ特異的な認識を行う
- 3 自己と非自己の認識が長期にわたり記憶-2度目の攻撃から免れる（免疫記憶）

抗原と抗体

抗原 自己、非自己の認識のもととなる物質

抗体 非自己中の抗原に対して特異的に結合する物質（免疫グロブリン）

免疫応答と免疫反応

免疫応答とは

非自己（抗原）に対して、特異的に結合する抗体が産生されたり、特異的に反応するリンパ球が増殖したりすること。

免疫反応とは

免疫応答によって産生された抗体や増殖したリンパ球が非自己（抗原）を排除したり、攻撃（傷害）したりすること。

非自己-免疫応答・抗体↑・リンパ球↑-免疫反応・排除・傷害-非自己の排除

液性免疫と細胞性免疫

液性免疫

B リンパ球の産生する抗体を結合させることにより抗原 (非自己) を排除する
免疫応答、免疫反応のこと

細胞性免疫

活性化した T リンパ球が産生するサイトカインにより二次的に活性化された細胞
によって、抗原 (非自己) が排除される免疫応答、免疫反応のこと

免疫に関与する臓器

- 1 中枢リンパ組織：リンパ球が成熟、分化する場-骨髄、胸腺
- 2 末梢リンパ組織：成熟、分化したリンパ球が集まる場
脾臓、リンパ節、皮膚 粘膜に付属するリンパ組織-扁桃、虫垂、回腸

2. 免疫に関与する細胞

1 リンパ球

B 細胞 ・全リンパ球の 10-20% ・抗体を産生する
・骨髄内で成熟、分化する (Bone marrow derived)
→リンパ節などへ→抗原と出会い、刺激される
→ヘルパー T 細胞に刺激され活性化→形質細胞となり、抗体を分泌
(→一部は記憶細胞となり、再び抗原刺激を受けた際に活性化)

(ロビンス図 5-3) BCR 複合体とその抗原、補助刺激分子との相互作用

Antigen-IgM-Iga/Igb CD154-CD21, CD40, 補体

T 細胞 ・全リンパ球の 80-90%
・骨髄で幹細胞から分化→胸腺で分化、成熟する (thymus derived)
・T 細胞受容体をもつ・・・抗原を認識 (MHC 分子を介する)

(ロビンス図 5-2) TCR 複合体と主要組織適合複合体分子との抗原提示細胞状
での相互作用 MHCII-TCR CD80/86-CD28

①ヘルパーT 細胞：・CD4 (+), CD8 (-)

・活性化すると種々のサイトカインを分泌→B 細胞やマクロファージなどの
他の免疫担当細胞を活性化
Th1：IL-2, IFN- γ を分泌→マクロファージ、細胞傷害性 T 細胞、NK 細胞を刺激
→細胞性免疫を促進
Th2：IL-4, -5, -6, -10 を分泌→B 細胞を刺激して、抗体産生を促進
→液性免疫を促進

②細胞傷害性 T 細胞：・CD4 (-), CD8 (+)

活性化されると標的となる細胞を攻撃し、傷害する (細胞性免疫に働く)

NK (ナチュラルキラー) 細胞

- ・全リンパ球の 5% ・細胞傷害能力をもつ
- ・細胞傷害性 T 細胞と異なり、抗原特異性を有しない

- ・ →原始的な生体防衛機構 (自然免疫) →感染初期の生体防衛反応で作用
- ・ 腫瘍に対する免疫にも作用

骨髄球系

マクロファージ

- ・ 骨髄中の造血幹細胞から分化→末梢血中で単球として移動
血管外へ→マクロファージ (組織球) 肝へ→クッパー細胞
脳へ→ミクログリア
- ・ 貪食能あり・抗原特異性なし→自然免疫で作用
- ・ 抗原提示を行う 貪食した抗原を低分子に分解 (プロセッシング)
→MHC 分子と結合したかたちで T 細胞に提示し、認識させる

顆粒球

- | | | |
|-----------|-----------|------------------|
| 好中球 | ・ 貪食能 (+) | ・ 抗原特異性なし→自然免疫 |
| 好酸球 | ・ 貪食能 (+) | ・ 抗原特異性なし→自然免疫 |
| | | ・ 寄生虫感染に対する防御に関与 |
| 好塩基球/肥満細胞 | ・ 顆粒 (+) | ・ ヒスタミン・セロトニン |
| | | ・ I 型アレルギーに関与 |

3. 抗体、補体

抗体

- ・ 抗原と特異的に結合する蛋白・形質細胞により産生される
 - ・ 血清蛋白の γ グロブリン分画中に含まれる
 - 別名、免疫グロブリン immunoglobulin (Ig)
- 構造・ 2 本の重鎖 + 2 本の軽鎖・重鎖、軽鎖とも定常部と可変部から成る
 - ・ 重鎖 (H 鎖) 大きく分けて 5 種類のクラス
 γ 、 α 、 μ 、 ϵ 、 δ → IgG, IgA, IgM, IgE, IgD
 - ・ 軽鎖 (L 鎖) 2 種類 κ 、 λ

多様性をもたらすしくみ

免疫系は、なぜ無数にあるありとあらゆる抗原 (非自己) に対応できるのか?

1. あらかじめ無数の種類の抗体を用意してあるのか?
2. 抗原に出会ってから、その抗原に合う抗体を作り出すのか?

可変部には 10^6 以上ものバリエーション→多様な抗原に対しての免疫応答が可能
1 個の形質細胞は 1 種類の抗体しか産生できない。

・ クラススイッチ

B 細胞は成熟の過程で産生する免疫グロブリンのクラスを替える

IgM → IgD, IgG, IgA, IgE

Ig G 血清中で最も多い。生物学的活性が高く免疫応答で最も重要な役割を果たす
唯一、胎盤を通過する

Ig M 免疫応答の最も初期に出現

Ig A 分泌液（唾液、消化管・気道粘液、涙液）に含まれる粘膜表面での感染防御

Ig E I 型アレルギーの原因となる

抗体の作用

1. 毒素、ウイルス、細菌に対する中和作用
2. マクロファージや好中球を走化し、食食を促進する。(オプソニン作用)
3. 抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC:antibody dependent cell cytotoxicity)
4. 補体の活性化。

補体

- ・血清中に含まれる数十種類から成る蛋白群
- ・抗体の作用を補助する物質として発見された

作用

1. 補体の結合により細菌は好中球やマクロファージに食食されやすくなる (オプソニン活性)
2. 補体は活性化されると病原体の膜に結合し、膜侵襲複合体を形成
→病原体の膜に穴を開け、破壊する。(溶菌)

4. 免疫応答の仕組み

1. 抗原提示細胞（マクロファージなど）が抗原を食食。
2. 細胞内で抗原を適当な長さのペプチドに分解、処理（プロセッシング）。
3. 抗原はMHCクラスIIとともに細胞表面に表出される。
4. ヘルパーT細胞はT細胞受容体を介して抗原提示細胞に提示された抗原を認識（抗原提示）。
5. ヘルパーT細胞の活性化、種々のサイトカインを分泌。
Th1 優位・・・IL-2, IFN- γ を分泌。細胞性免疫応答を促進
Th2 優位・・・IL-4, IL-5, IL-6 を分泌。液性免疫応答を促進

1 細胞性免疫応答

Th1 ヘルパーT細胞の活性化-種々のサイトカインの分泌 IL-2, IFN γ

- ・細胞傷害性T細胞、NK細胞の活性化→標的細胞の傷害
- ・マクロファージの活性化→マクロファージの食食・殺菌作用↑

細胞傷害のメカニズム

- 1) 細胞傷害性物質(パーフォリン、グランザイム)を分泌し、標的細胞を破壊
- 2) Fas リガンドが標的細胞上のFasに結合→細胞死（アポトーシス）を誘導

細胞性免疫に基づく生体反応

1. ツベルクリン反応、接触性皮膚炎
2. 移植拒絶反応 GVHD（移植片対宿主病）
3. ウイルス感染に対する防御
4. 腫瘍免疫（がんに対する免疫）

2 液性免疫応答

Th2 ヘルパーT 細胞の活性化・・・種々のサイトカインの分泌

B 細胞は膜型免疫グロブリンで抗原を認識→活性化、増殖、抗体産生

・抗原を細胞内でプロセッシングし、MHC クラス II とともに表出

Th2 ヘルパーT 細胞は T 細胞受容体を介して、MHC クラス II 上の抗原を認識

→サイトカインを分泌して、B 細胞を刺激→B 細胞をさらに活性化、抗体産生