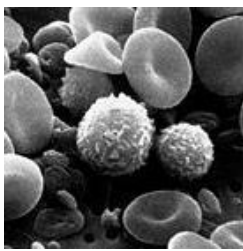


免疫におけるアポトーシス (2)

—αβT 細胞、γδT 細胞、NK 細胞、NKT 細胞—

<https://l-hospitalier.github.io>

2019.3

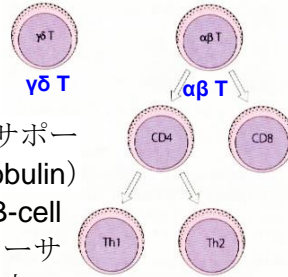


感染対策の基礎知識

#184

訂正: #183
右端の囲み
「MHC-I
...自然免疫」
は「獲得免疫」が正しい

右上図はリンパ球の走査電顕像。【T細胞】のマーカーは T cell receptor (TCR)。TCR は 2 種類ありいずれもヘテロ 2 量体、α、β 鎖からなるものと γ、δ 鎖からなるものがある。αβT 細胞には CD4、CD8、少量のダブルネガティブがある。CD4T 細胞には Th1 と Th2 があり、Th1 は IL-2 と INF-γ を産生し抗原の認識をサポート、Th2 は IL-4,5,6,10 を産生して B 細胞を刺激して増殖させ液性抗体 (immunoglobulin) を産生。γδT 細胞はほぼダブルネガティブだが組織内では CD8 を発現。T-cell B-cell を肉眼で見分けることは不可能。蛍光抗体で表面抗原 (CD 蛋白) を染色、フローサイトメトリーで判別。液性 Ig 抗体は細胞外に分泌されるので、ウイルスや細胞内の



分類	機能	比率	表現型マーカー
NK 細胞	ウイルス感染細胞および腫瘍細胞の溶解	7% (2-13%)	CD16、CD56、しかし CD3 陰性
ヘルパーT 細胞	他の免疫細胞を制御するサイトカイン、成長因子の放出	46% (28-59%)	TCRαβ、CD3、CD4
細胞傷害性 T 細胞	ウイルス感染細胞、腫瘍細胞、同種移植片の溶解	19% (13-32%)	TCRαβ、CD3、CD8
γδT 細胞	免疫制御と細胞傷害	5% (2%-8%)	TCRγδ、CD3
B 細胞	抗体の分泌	23% (18-47%)	MHC クラス II、CD19、CD21

病原体 (Tbc 菌) には細胞免疫が重要。MHC I 拘束性細胞障害性 T 細胞 (CTL CD8⁺) はウイルス感染細胞を認識、MHC I で結合した細胞を破壊する (獲得免疫)。ヘルペスウイルスは CTL に認識されないような機構を発達させた。①感染細胞の MHC I の発現を妨げる。②MHC を小胞体から排出させる。などでウイルスのペプチドが細胞表面に提示されるのを防ぐ。【NK 細胞】は MHC I を発現しなくなった細胞を特異的に認識する (自然免疫)。NK 細胞はその標的細胞が身分証 (MHC I) を持っているかチェックし、持っていないものを攻撃。このように対ウイルス免疫で CTL と NK 細胞は相補的に働く。NK 細胞は役目の済んだ NK 細胞のアポトーシスも行う。NK 細胞は T、B 細胞より大きく細胞質内に特徴的な顆粒をもつ (右図)。また再構成された TCR 遺伝子による産物を持たない (利根川進の解明した獲得免疫ではない)。顆粒は CD8⁺ CTL と同じ蛋白分解酵素のパパーフォリンやグランザイムで、NK 細胞は抗原と接触する前から標的細胞を攻撃する武器を保持。実際 NK 細胞は in vitro で初めて出会うリンパ球由来腫瘍細胞を殺傷する。NK 細胞の破壊力は I 型インターフェロン α、β や IL-12 で 20~100 倍増強される。

健康人末梢血から単離したナチュラル・キラー (NK) 細胞



アズール顆粒

【missing-self 説】NK 細胞は抗原を認識せずに細胞を殺すが、正常の自己細胞を攻撃することはない。その後 NK 細胞は腫瘍細胞が MHC I を発現していても攻撃するのが判ったが、これは NK 細胞が KIR (キラー細胞免疫グロブリン様レセプター) など多様な受容体を組み合わせて判定しているらしい。【抗ウイルス早期免疫はインターフェロン、NK 細胞、マクロファージ】I 型の INFα、β は ①2 本鎖 RNA (dsRNA) 依存性プロテインカイネース活性化 ②eIF-2 (真核生物型開始因子、eukaryotic Initiation Factor-2、約 30 蛋白質) の α サブユニットをリン酸化してウイルス mRNA の翻訳を阻害 ④Bcl-2 (B cell leukemia / lymphoma)、カスパーゼを介して感染細胞のアポトーシスを起こす ⑤オリゴアデニル酸合成酵素がウイルス RNA を分解する latent endonuclease (RNaseL) を活性化 ⑥Mx 蛋白質を生成 ⑦補体もウイルスエンベロープを傷害 (しかし補体欠損症 complement deficiencies がウイルスにひどく弱いわけではないので主要な防御機構ではなさそう)。しかしヘルペスや pox (天然痘) ウイルスは補体制御蛋白 (CD46, CD55) 相同の蛋白を持ち、補体の攻撃をすり抜ける。一方細胞内のウイルスに対する ADCC^{*2} (Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity) の優位性はモノクローナル抗体のウイルス防御効果で確認された。さらにより強力な NKT 細胞^{*3} も発見されている。

NK 細胞はどこからも指令を受けることなくがん細胞を攻撃する。



T 細胞



*1 T-cell B-cell を肉眼で見分けることはできない。蛍光抗体で表面抗原 (CD 蛋白) を染色、フローサイトメトリーで判別。*2ADCC: 抗体依存性細胞傷害は標的細胞の表面抗原に結合した抗体の Fc 部位が NK 細胞、マクロファージ、好中球、好酸球などエフェクター細胞の Fc 受容体と結合することで、抗体依存的に誘導される細胞傷害活性。獲得免疫後の細胞性免疫機構の一つ。*31986 年理研の谷口ら、NK 受容体発現 T 細胞を報告。