

# 抗ウイルス免疫

— 主に細胞免疫について —

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

2019.3

感染対策の基礎知識

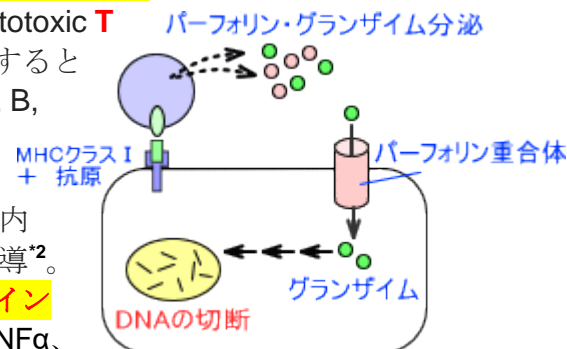
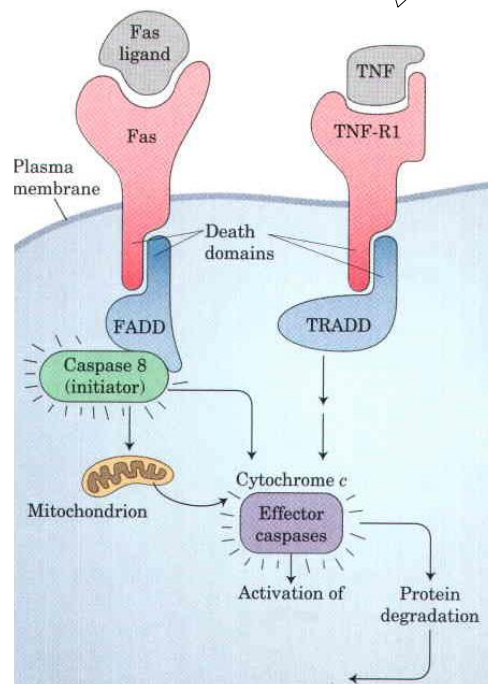
#183

【細胞性細胞障害とアポトーシス】液性 Ig 抗体は細胞外に分布、ウイルスなど細胞内病原体（Tbc 菌、マラリア原虫）には細胞免疫が重要か？ **MHC I 拘束性**細胞障害性 T 細胞（CTL: **cytotoxic lymphocyte**, CD8<sup>+</sup>）はウイルス感染細胞を認識して MHC I で結合した細胞を破壊する。MHC I を発現しないと CTL から逃れるが、大型顆粒リンパ球の **NK 細胞**（**natural killer cell**）が MHC I を発現しない細胞を攻撃。NK 細胞はレクチン様リセプター、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発現。NK 細胞と抗原細胞の相互作用で NK 細胞のふるまいが変わる。NK 細胞が標的を攻撃する方法は ①直接細胞間相互作用 ②サイトカイン ③顆粒内容物の放出など。Fas リガンド（FasL）は TNF（腫瘍壊死因子）ファミリーの膜貫通型蛋白質で宿主細胞の Fas 受容体（FasR, CD95）と結合して感染細胞のアポトーシス（プログラムされた自己死）を開始する。細胞膜には **TNF 受容体**や **Fas 受容体**があり、細胞膜の外側に TNF や Fas の結合部位（**TRADD**: **TNF receptor associated death domain**、**FADD**: **FAS-associated death domain**）が、内側には約 80 アミノ酸残基からなる「**デスドメイン death domain 死の領域**」がある。リガンド ligand である Fas や TNF が結合すると最終的に death domain の FADD や TRADD がカスパーゼ 8 や他のカスパーゼを活性化する。Caspase (1~14) は活性部位にシステイン残基を持つ蛋白分解酵素で基質蛋白のアスパラギン残基の後ろで切断。**Cysteine-ASPatic acid-protease** から **Caspase** と命名。胎生期にヒトの板状の手の指間の細胞にアポトーシスを起こし分離した指を形成するのもカスパーゼ。

【CTL CD8<sup>+</sup>は細胞障害性顆粒（cytotoxic granule）を分泌】未分化の **T 細胞** は CD4 /CD8 を発現（ダブル・ポジティブ）。CD8<sup>+</sup> **cytotoxic T lymphocyte**: **CTL** に分化して MHC I で感染細胞と結合するとパーフォリン（**perforin**）、グランザイム（**Granzyme A, B, H, K, M**）を放出、細胞を殺す。パーフォリンは標的細胞膜上で重合して孔を形成、セリン・プロテアーゼ（蛋白分解酵素）であるグランザイムが孔から標的細胞内に侵入して蛋白質や DNA 核酸を分解、アポトーシスを誘導<sup>\*2</sup>。CTL の一部は記憶細胞になる。【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】が担当。I 型の INFα、β は ①2 本鎖 RNA (dsRNA) 依存性プロテインキナーゼを活性化 ②eIF-2（真核生物型開始因子、**eukaryotic Initiation Factor-2**、30 個ほどの蛋白質）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、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 herpes 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。一方細胞内ウイルスに対しても **ADCC**（**Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity**、液性免疫 Ig 抗体）の優位性はモノクローナル抗体の対ウイルス防御効果で確認された。

\*1989 年に京大の米原伸が発見。Fas はサイトカインで TNF の一種。抗原投与された **FS-7** 細胞株を持つマウスから作られたモノクローナル抗体で同定されたので **FS-7 associated surface antigen, Fas 抗原**と命名された。<sup>\*2</sup>ウイルス感染細胞が表面に抗原を提示し、CTL によりアポトーシスに導かれる記述は多数あるが、ウイルスが細胞と一緒に分解されるのか、インフル・ウイルスのように細胞から発芽して他の細胞に感染しうるとの記述はない。

MHC I を発現しない感染細胞は NK 細胞が Fas や TNF で対応



MHC I を発現している感染細胞は CD8<sup>+</sup>の T 細胞がパーフォリン、グランザイムで対応