

免疫におけるアポトーシス (1)

— Fas 受容体, TNF, CD8⁺細胞障害性 T 細胞 CTL —

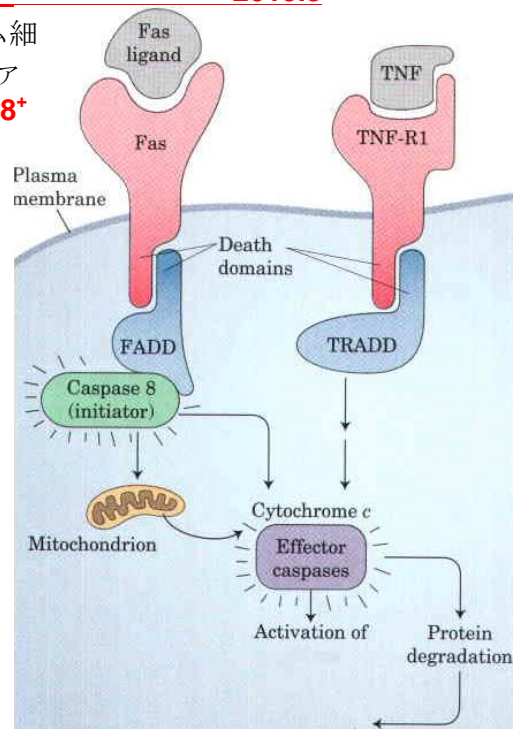
<https://l-hospitalier.github.io>

2019.3

感染対策の基礎知識

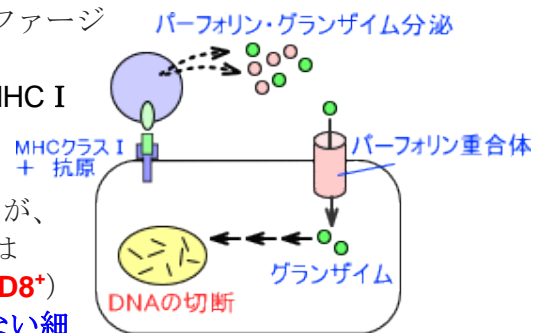
#183

【T 細胞とアポトーシス】アポトーシスはタイプ 1 プログラム細胞死 (programmed cell death, PCD)。タイプ 2 はオートファジー、タイプ 3 はネクロトーシス¹。細胞傷害性 T 細胞 CTL CD8⁺ は感染した細胞にアポトーシス apoptosis² を起こして殺す。T 細胞膜自身にも TNF 受容体や Fas 受容体が発現していて細胞膜外側に TNF や Fas の結合部位があり内側に約 80 アミノ酸残基のデスドメイン TRADD : TNF receptor associated death domain と FADD : FAS-associated death domain がある。Fas リガンド² (FasL) は TNF (腫瘍壊死因子) ファミリーの膜貫通型蛋白質で CD8T と CD4T 細胞に発現、宿主細胞の Fas 受容体 (FasR, CD95) と結合して細胞のアポトーシスを起こす。リガンド ligand である FasL 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 C 末端側の後で切断するので Cysteine-ASpartic acid-protease から Caspase と命名された。胎生期にヒトの板状の手の指間細胞にアポトーシスを起こして分離、指を形成するのもカスパーゼ。T 細胞は抗原によって活性化すると表面 Fas 受容体も活性化して時限装置として働き、抗原除去後に正常自己細胞への攻撃を開始する前に他の T 細胞の FasL や TNF によるアポトーシスで自滅する。FasR (受容器) と FasL (リガンド) によるアポトーシスは感染治癒後のリンパ球数を調節して正常自己細胞への攻撃を未然に防ぐのが目的。実際 Fas に異変を持つヒトや動物は強い自己免疫を伴うリンパ増殖性疾患を起こす。アポトーシスは自己のリンパ球を殺傷するだけでなく、ウイルスに感染した宿主細胞にもおきウイルス拡散を防ぐ。アポトーシスで活性化されるヌクレアーゼはウイルス DNA も分解するので、ウイルス感染細胞が壊死 (ネクロトーシス) を起こした場合には病原体ウイルスは無傷のまま外部に放出され正常細胞に感染し、これを貪食したマクロファージへの寄生が起こる。MHC I 拘束性細胞障害性 T 細胞 (CTL: cytotoxic lymphocyte, 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。【CTL CD8⁺は細胞障害性顆粒 (cytotoxic granule) を分泌】T 細胞にアポトーシスを起こすのは FasL や TNF が FasR や TNF 受容体と結合すれば良いが、感染細胞と CTL ではそれほど簡単ではない。未分化 T 細胞は CD4/CD8 を両方発現 (ダブル・ポジティブ)、これが CTL (CD8⁺) に分化し MHC I で結合した感染細胞 (NK 細胞は MHC I のない細胞に) に対しパーフォリン (perforin)、グランザイム (granzyme)、グラニュリシン (granulysin)³ を放出して標的細胞を殺す。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、蛋白質や DNA を分解しアポトーシスを誘導。NK 細胞も CTL も細胞内顆粒の蛋白分解酵素を放出する点では全く同じ。NK 細胞はウイルス感染 1~2 日目に働きウイルスの増殖を阻止、CTL CD8⁺ は 5~14 日に働く (右図)。NK 細胞は抗原を認識せず細胞を殺すが正常細胞は攻撃しない。全ての有核細胞は MHC I を発現しており、MHC I は自己を示すマーカーと考えられる。腫瘍化で MHC I 活性が低下すると NK 細胞が攻撃開始。



MHC I 結合の感染細胞は CD8⁺キラー T 細胞がパーフォリン、グランザイムで対応。獲得免疫

MHC I 拘束性細胞障害性 T 細胞 (CTL: cytotoxic lymphocyte, 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。【CTL CD8⁺は細胞障害性顆粒 (cytotoxic granule) を分泌】T 細胞にアポトーシスを起こすのは FasL や TNF が FasR や TNF 受容体と結合すれば良いが、感染細胞と CTL ではそれほど簡単ではない。未分化 T 細胞は CD4/CD8 を両方発現 (ダブル・ポジティブ)、これが CTL (CD8⁺) に分化し MHC I で結合した感染細胞 (NK 細胞は MHC I のない細胞に) に対しパーフォリン (perforin)、グランザイム (granzyme)、グラニュリシン (granulysin)³ を放出して標的細胞を殺す。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、蛋白質や DNA を分解しアポトーシスを誘導。NK 細胞も CTL も細胞内顆粒の蛋白分解酵素を放出する点では全く同じ。NK 細胞はウイルス感染 1~2 日目に働きウイルスの増殖を阻止、CTL CD8⁺ は 5~14 日に働く (右図)。NK 細胞は抗原を認識せず細胞を殺すが正常細胞は攻撃しない。全ての有核細胞は MHC I を発現しており、MHC I は自己を示すマーカーと考えられる。腫瘍化で MHC I 活性が低下すると NK 細胞が攻撃開始。



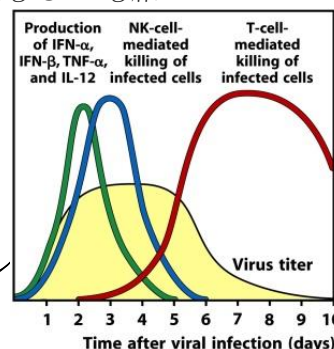
パーフォリン・グランザイム分泌

MHCクラス I + 抗原

パーフォリン重合体

グランザイム

DNAの切断



¹ネクロトーシス (necroptosis) は前 2 者と異なり細胞膜の破裂、細胞質放出を伴う。²apo は離れる。ptosis は落ちる。落葉のイメージから命名。³1989 年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。³グラニュリシンは人にあるがマウスにはない。