

免疫におけるアポトーシス (1)

— Fas 受容体, TNF, CD8⁺細胞障害性細胞 CTL —

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

2019.3

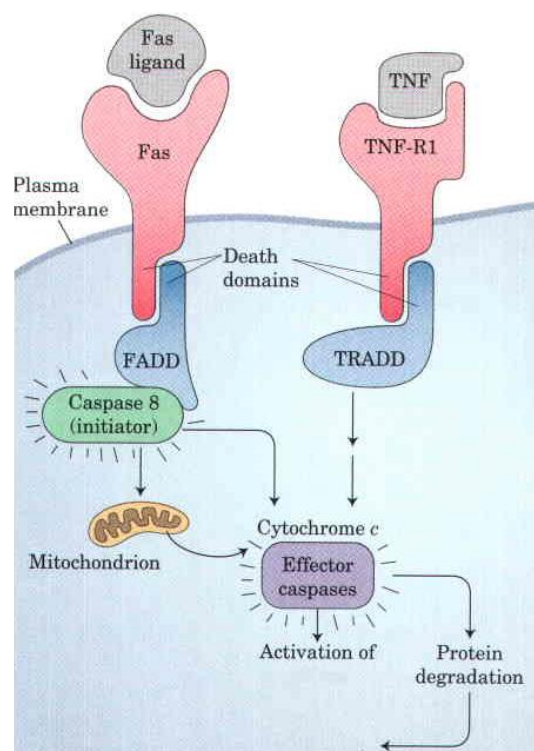
感染対策の基礎知識

【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)^{*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 apoptosis^{*2}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アミノ酸残基からなるデスドメイン 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。Caspase1~14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 (受容体) 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細胞が攻撃を始める。

^{*1}プログラム細胞死タイプ2はオートファジー、タイプ3はネクロトーシス。^{*2}apoは離れる。Ptosisは落ちる。落葉のイメージから命名。^{*3}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。抗原投与とされた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}グラニュリンは人にはあるがマウスにはない。



MHC I 発現の感染細胞はCD8⁺キラーT細胞がパーフォリン、グランザイムで対応。自然免疫

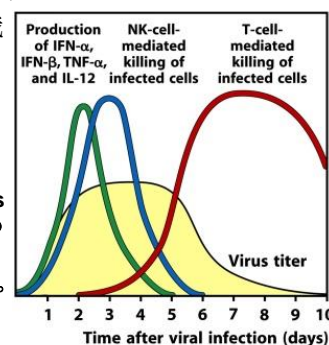
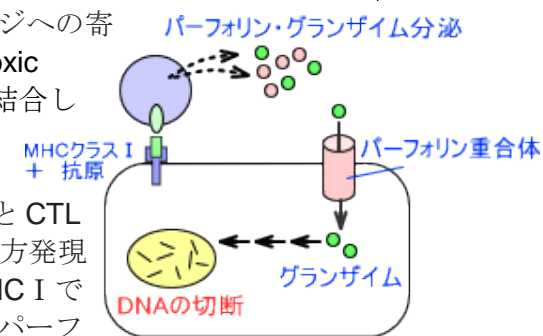


Figure 2-55 Immunobiology, 7th (© Garland Science 2008)