

# 免疫におけるアポトーシス (1)

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

2019.3

## 感染対策の基礎知識

#183

【T細胞とアポトーシス】 アポトーシスはオートファジー（自己貪食）とも。細胞傷害性T細胞 CTL (CD8<sup>+</sup>) は（感染した細胞にアポトーシスを誘導して殺傷。T細胞膜にはTNF受容体やFas受容体が発現、細胞膜の外側にTNFやFasの結合部位があり、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、TRADD: TNF receptor associated death domain、FADD: FAS-associated death domainがある。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（プログラム自己死）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分離した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ことが目的。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、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、これを貪食したマクロファージへの寄生が起こる。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。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、MHC I で結合した細胞を破壊する。【CTL CD8<sup>+</sup>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Fas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:

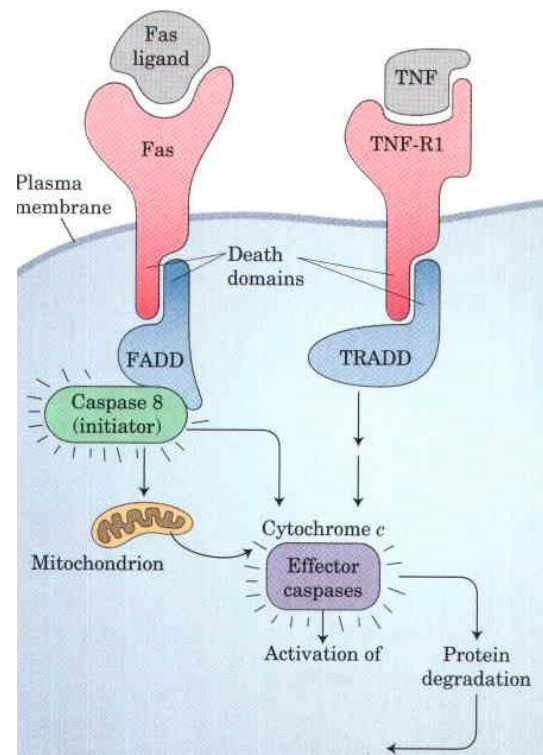
(CD8<sup>+</sup>)に分化MHC Iで結合した感染細胞 (NK細胞はMHC Iのない細胞に) に対しパーフォリン (perforin)、グランザイム (granzyme)、グラニュリシン (granulysin)<sup>\*2</sup>を放出して標的細胞を殺す。パーフォリンは標的細胞膜上で重合して孔を形成、セリン・プロテアーゼ (蛋白分解酵素) であるグランザイムが孔から標的細胞内に侵入し、蛋白質やDNAを分解しアポトーシスを誘導<sup>\*2</sup>。NK細胞はウイルス感染1~2日目に働きウイルスの増殖を阻止、CTL CD8<sup>+</sup>は5~14日に働く (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。

【CTL CD8<sup>+</sup>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Fas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<sup>+</sup>)に分化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)<sup>\*2</sup>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<sup>\*2</sup>。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<sup>+</sup>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。

<sup>\*1</sup> 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> グラニュリシンは人にはあるがマウスにはない。

<sup>\*3</sup> CTLの一部は免疫記憶細胞になる。



MHC I 発現の感染細胞はCD8<sup>+</sup>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

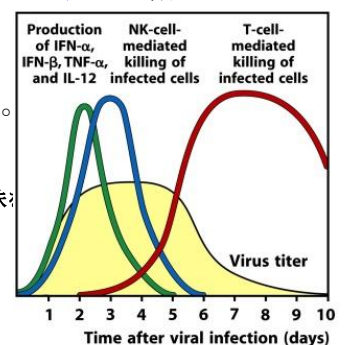
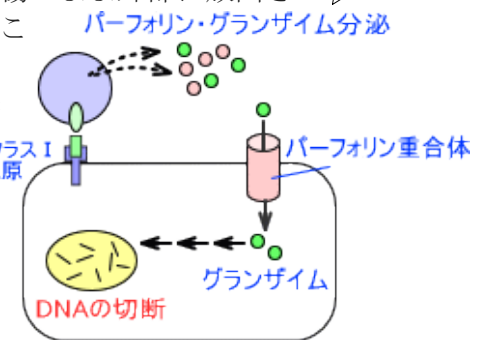


Figure 2-55 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008