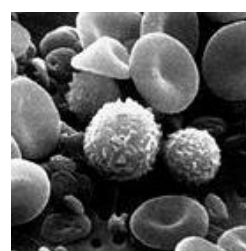


免疫におけるアポトーシス (2)



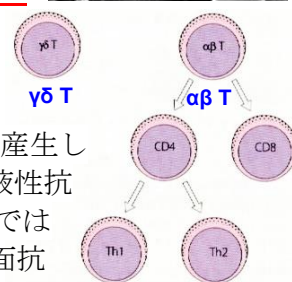
<https://l-hospitalir.github.io>

2019.4

感染対策の基礎知識

#184

右上図はリンパ球の走査電顕像。【T細胞】T細胞系列のマーカーはT cell receptor (TCR)。TCRは2種類、いずれもヘテロ2量体で α 、 β 鎖からなるものと γ 、 δ 鎖からなるものがある。 $\alpha\beta$ T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、液性抗体(Ig: immunoglobulin)を産生。 $\gamma\delta$ T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。液性Ig抗体は細胞外に分泌

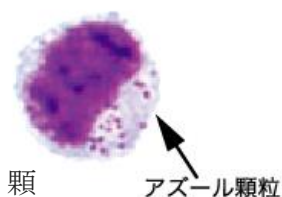


分類	機能	比率	表現型マーカー
NK細胞	ウイルス感染細胞および腫瘍細胞の溶解	7% (2-13%)	CD16、CD56、しかしCD3陰性
ヘルパーT細胞	他の免疫細胞を制御するサイトカイン、成長因子の放出	46% (28-59%)	TCR $\alpha\beta$ 、CD3、CD4
細胞傷害性T細胞	ウイルス感染細胞、腫瘍細胞、同種移植片の溶解	19% (13-32%)	TCR $\alpha\beta$ 、CD3、CD8
$\gamma\delta$ T細胞	免疫制御と細胞傷害	5% (2%-8%)	TCR $\gamma\delta$ 、CD3
B細胞	抗体の分泌	23% (18-47%)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

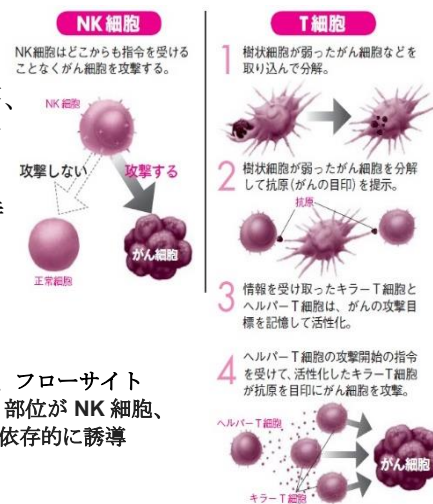
されるので、ウイルスや細胞内の病原体(Tbc菌)には細胞免疫が重要。MHC I拘束性細胞障害性T細胞(CTL CD8⁺)はウイルス感染細胞を認識、MHC Iで結合した細胞を破壊する。(獲得免疫)。ヘルペスウイルスはCTLに認識されないような機構を発達させた。①感染細胞のMHC Iの発現を妨げる。②MHCを小胞体から排出させる。などでウイルスのペプチドが細胞表面に提示されるのを防ぐ。【NK細胞】は健康人末梢血から単離したナチュラル・キラー(NK)細胞

MHC Iを発現しなくなった細胞を特異的に認識する。つまり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はCTLとNK細胞は相補的に働いている。NK細胞は役目の済んだNK細胞をアポトーシスさせることも行う。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とは独立)。顆粒はCD8⁺のCTLと同じ蛋白分解酵素のパパー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。【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INF α 、 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、30個の蛋白質)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してもADCC²(Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity)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。

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



*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)を染色し、フローサイトメトリーで判別。*2ADCC: 抗体依存性細胞傷害と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である。獲得免疫後の細胞性免疫機構の一つ。