

免疫 (immunity) とは、一度かかった感染症には二度かからないという観察に基づいた言葉である。例えば、小さい頃におたふく風邪 (流行性耳下腺炎) にかかった人は、その後、おたふく風邪を発症することはない。では、この再度の感染を免れる生体の機能は如何なるものか？ これを考える学問が免疫学 (immunology) である。

免疫応答を端的に表現すると、自己 (self)、非自己 (not self) を細胞、分子レベルで識別し、非自己を排除する生体の防御機構であると言える。この、生体にとって非自己と認識され、免疫応答を誘導する物質のことを**抗原 (antigen)** と呼ぶ。

何だか小難しい定義なので、もう少し具体的に説明する。

生物のからだは、タンパク、脂質、糖鎖などから構成されているが、その組成や配列は生物の種類によって少しずつ異なる。また、細菌や真菌 (カビ) などは直接ヒトのからだを破壊するような酵素や毒素を持っているが、それに対して私たちのからだには、自身の成分とそうでないものの微妙な違いや、生体にとって為害作用のある物質を見分ける能力が備わっているのである。

また、同じヒトの細胞でも、個体間で細胞表面にあらわれる分子のパターンが異なり、この分子のパターンが一致しない限り (主要組織適合分子の一致という)、私たちのからだは他人の細胞を受け入れることはないのである。

つまり、私たちのからだには、幾重にも張り巡らせた防御網で非自己成分を排除し、生体の恒常性を維持する機構が存在し、これを免疫機構と呼ぶのである。

この免疫機構は大きく分けると、特別な準備なしに、生まれながらの感染に対する抵抗力として私たちのからだを守る働きをしている自然免疫と、厳密に非自己成分を認識しその情報を記憶する (抗原認識と免疫学的記憶) 獲得 (適応) 免疫という2段階の防御機構が存在し、これらが絶えず外からの異物や病原体の侵入を防いでくれているのである。

一口メモ

免疫 (immunity) とは、税金や労役を免除されるといった意味を持つラテン語の immunitas を語源とする。

免疫応答

抗原 (antigen)

一口メモ

細胞表面の自己・非自己を決定する分子パターンの一致を主要組織適合分子の一致という。

主要組織適合分子の一致→第3章参照

抗原認識と免疫学的記憶→第6章参照

第1章 キーワードの整理

◆免疫応答 (immune response)

自己、非自己を識別し、非自己を排除する一連の生体防御反応である。
自然免疫と獲得免疫の2段階のレベルがある。

自然免疫→第4章
獲得免疫→第6、7章参照

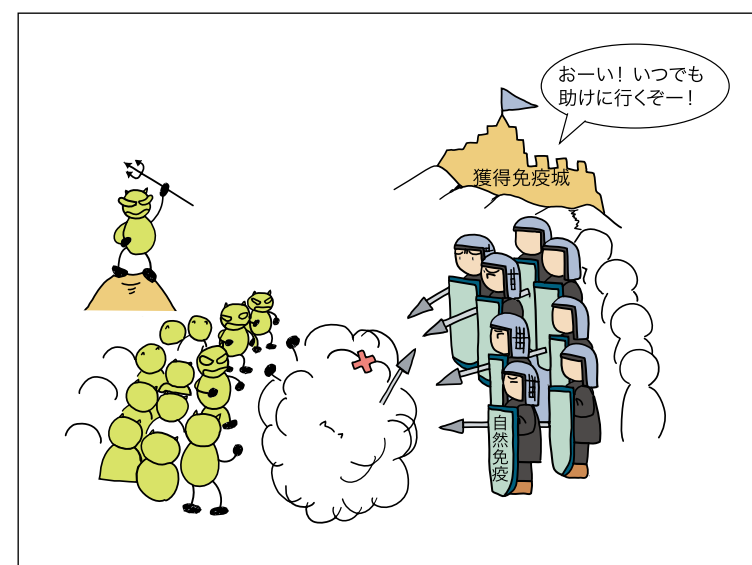
◆抗原 (antigen)

生体に非自己と認識され、一連の免疫応答あるいは免疫寛容 (トランス tolerance) を誘導しうる比較的大分子量の有機物。抗原はその性状によって下表のように分類される。

免疫学的寛容
→第11章参照

抗原の分類

| | |
|------------------|--|
| 1. 物質による分類 | タンパク抗原、多糖体抗原、脂質抗原など |
| 2. 機能による分類 | 1) B細胞 (抗体) によって認識される抗原 a. 完全抗原: 胸腺依存性抗原、胸腺非依存性抗原 b. 不完全抗原: ハプテン 2) T細胞によって認識される抗原 a. MHCクラスI結合ペプチド b. MHCクラスII結合ペプチド c. CD1結合糖脂質 d. スーパー抗原 |
| 3. 生物種の類縁関係による分類 | 異種 (xenogeneic) 抗原、同種 (alogeneic) 抗原、同系 (syngeneic) 抗原、自己 (auto) 抗原 |



●単核食細胞：骨髄造血幹細胞に由来する食細胞で、感染微生物を含む様々な粒子を取り込み破壊し、貪食・消化した粒子の一部をT細胞に提示し、情報を伝達することができる細胞の総称。

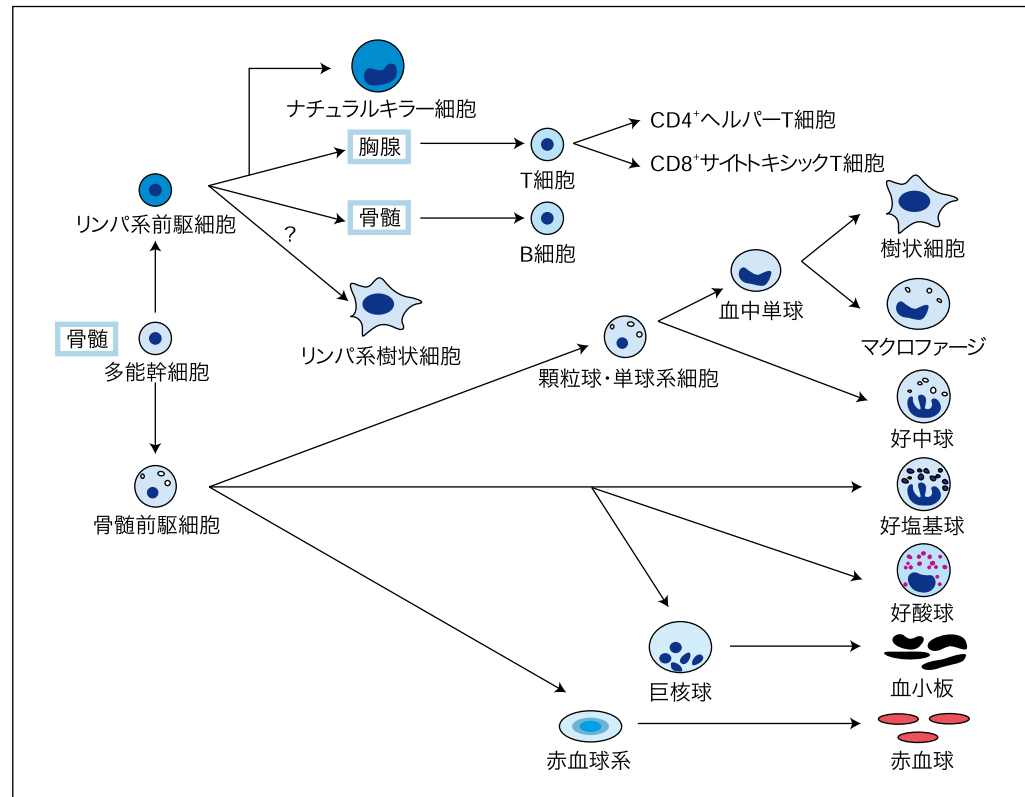


図2 免疫担当細胞（血液細胞）の分化

いよいよ、これら細胞の機能分化や細胞間コミュニケーションへと話は進んで行くが、免疫関係のテキストを読みとく上でどうしても知っておいてもらいたい約束事、『CD分類番号』についてまず説明を済ませておきたい。

3 CD (cluster of differentiation) 分類

CDとはcluster of differentiationの略語で、免疫系細胞の細胞膜上に発現する機能分子を分類整理するために、1982年の国際ワークショップ(International Workshop on Human Leukocyte Differentiation Antigens)で提唱された番号である。これによって細胞上の分子が番号化でき、ひとつひとつの長い分子名を書く手間が省けるので、免疫系細胞を機能的細胞集団(sub-

一口メモ
免疫系細胞の細胞膜上に発現する機能分子は、時に「膜抗原」とも表現される。

set)に分類する際には、必ずCD番号による表記がなされる。

現在、CD番号は既に300を超え、あまりの数の多さに大抵のヒトは混乱し、やがてうんざりする。私自身もその一人である。そこで、必要最低限のCD番号について整理し(表1)、いくつかの表記例を挙げておくので、まずCD表記に馴染んでいただきたい。

表1 主なCD分類番号

| CD番号 | 機能(分子名) | 分子サイズ kDa | T細胞 | B細胞 | NK細胞 | 単球/マクロファージ | 樹状細胞 | 顆粒球 |
|--------|--|--------------------|---------|--------|------|------------|------|---------|
| CD1a | 非ペプチド抗原の提示 | 49 | | | | | | |
| CD1b | リボアラビノマンナン提示 | 45 | | | | | | |
| CD1c | 非ペプチド抗原の提示 | 43 | | 一部 | | | | |
| CD1d | 非ペプチド抗原の提示 | 35 | | | | | | |
| CD2 | 接着(LFA-3のレセプター) | 50 | | | | | | |
| CD3 | TCRシグナル伝達分子複合体 <i>r, d, e, z, n</i> | 26, 21, 20, 16, 22 | | | | | | |
| CD4 | MHC class IIレセプター | 55 | ヘルパー | | | | | |
| CD8 | MHC class Iレセプター | 34, 32 | サイトキニック | | | | | |
| CD11a | 接着分子LFA-1のα鎖 | 180 | | | | | | 好中球は弱陽性 |
| CD11b | 補体C3bレセプター(CR3) | 170 | | | | | | |
| CD11c | 補体C3bレセプター(CR4) | 150 | | | | | | |
| CD14 | LPSレセプター | 53-55 | | | | | | |
| CD16a | IgGFcの低親和性レセプター(FcγRIIA) | 50-65 | | | | | | |
| CD16b | IgGFcの低親和性レセプター(FcγRIIB) | 48 | | | | | | |
| CD18 | 接着分子LFA-1のβ鎖 | 95 | | | | | | |
| CD19 | BCRのシグナル調節分子 | 95 | | | | | | |
| CD20 | Caイオンチャンネル | 33-37 | | | | | | |
| CD28 | CD80/86分子と結合(補助刺激の伝達) | 44 | | | | | | |
| CD40 | 補助刺激分子(CD154と結合) | 48 | | | | | | |
| CD44 | 接着分子(ヒアルロン酸コラーゲンなどへの細胞接着) | 85-90 | | | | | | |
| CD45 | 白血球共通抗原 | 180-220 | | | | | | |
| CD45RA | 白血球共通抗原とexon A産物 | 205-220 | ナイーブT細胞 | | | | | |
| CD45RB | 白血球共通抗原とexon B産物 | 190-220 | | | | | | |
| CD45RC | 白血球共通抗原とexon C産物 | 205-220 | | | | | | |
| CD45R0 | 白血球共通抗原でCD45RA,B,Cエピトープをもたない | 180 | メモリーT細胞 | | | | | |
| CD79α | Igα(BCRを形成) | 40-45 | | | | | | |
| CD79β | Igβ(BCRを形成) | 37 | | | | | | |
| CD80 | 補助刺激分子(CD28と結合) | 60 | | 活性化B細胞 | | | | |
| CD86 | 補助刺激分子(CD28と結合) | 80 | | 活性化B細胞 | | | | |
| CD152 | CTLA-4と呼ばれるCD80/86のリガンド | 33 | 活性化T細胞 | | | | | |
| CD154 | 副刺激因子(CD40のリガンド) | 33 | 活性化T細胞 | | | | | |

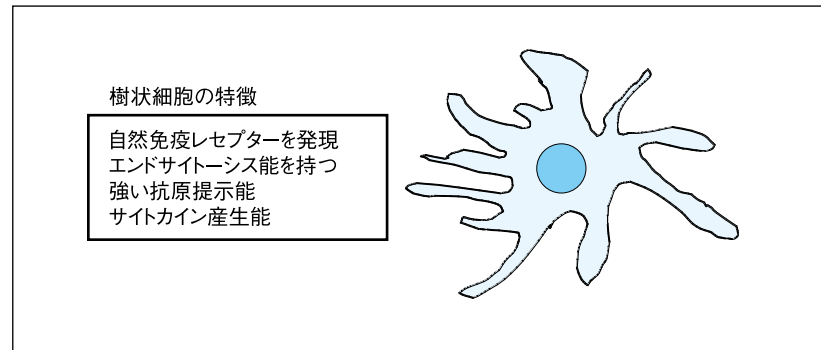


図9 樹状細胞の模式図

6) マクロファージ (macrophage)

マクロファージは血中の単球が組織に遊走したもので、異物を貪食して処理する能力に優れ、T細胞への抗原提示も行なう。免疫の成立に極めて重要な細胞である。

分布する組織によって、結合組織中の組織球、肝臓のクッパー細胞 (Kupffer cell)、肺の肺胞マクロファージ、脳のミクログリアなど、呼び名は様々であるが、すべて単球由来と考えられている (図10)。

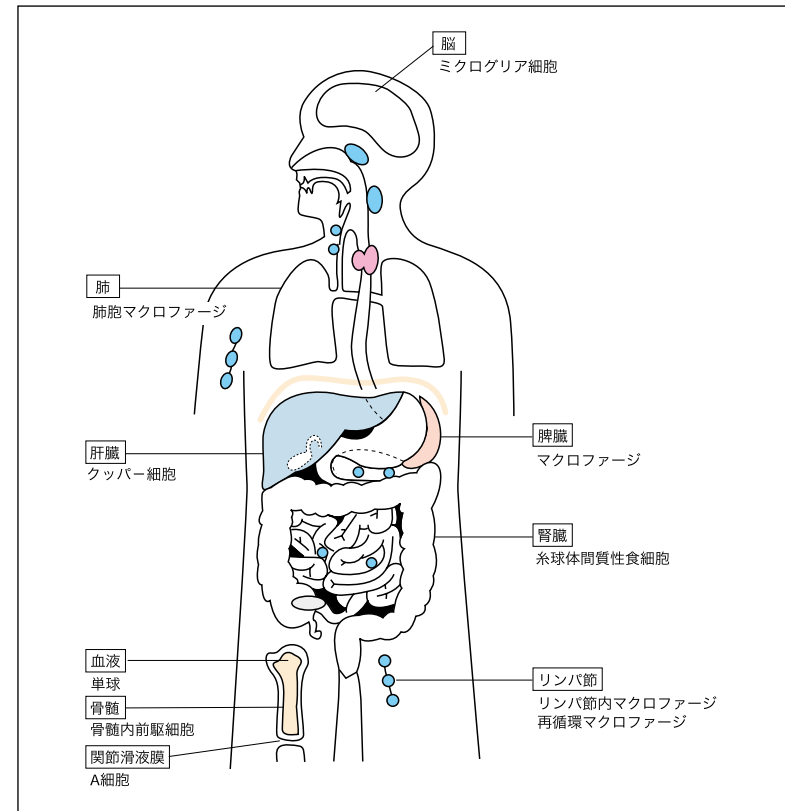


図10 身体に分布するマクロファージ

7) ナチュラルキラー細胞 (NK細胞 natural killer cell)

ナチュラルキラー細胞 (NK細胞) は、T細胞と同じ前駆細胞から分化するリンパ球の仲間であるが、あらかじめ免疫されることなく、また、主要組織適合分子に拘束されることなく、特定の腫瘍細胞やウイルス感染細胞を破壊し、排除することが出来るユニークな細胞である。このことから、NK細胞は自然免疫機構の一員として分類されている。詳しくは第4章でお話する。

一口メモ

NK細胞:「エヌケー細胞」と読む。

NK細胞→第4章参照

8) 好中球 (neutrophil)

ヒトの血球は大別すると、赤血球、白血球、血小板に分類される。そのうちの白血球はさらに、顆粒球、単球、リンパ球 (B細胞とT細胞) に分類される。顆粒球は、細胞質に特徴的な顆粒を有するのでこの名前がつけられているのであるが、この顆粒の酸性色素、塩基性色素に対する親和性に応じて、好中球、好酸球、好塩基球に分けられている。

好中球は骨髄の多能幹細胞から生じる。多能幹細胞はまず、単球、顆粒球、赤血球、血小板に分化する能力のある骨髄系幹細胞に分化する。ここからまず単球-顆粒球系細胞への分化が起こり、さらに顆粒球幹細胞が形成され (図2)、その後、特徴的な顆粒の合成を始め前骨髄球となる。さらに骨髄球、後骨髄球、桿状核球を経て、最終的には分葉核球となる。

好中球の主たる機能は、生体に侵入した異物や細菌を貪食・殺菌処理することにある (図11)。

一口メモ

親和性とは、細胞を顕微鏡で観察するためにいろいろな染色を施すが、その時の色素に対する染まり具合のことをいう。

第5章 キーワードの整理

◆抗原提示と T 細胞による抗原認識

1) ヘルパー T 細胞による認識

病原微生物を自然免疫レセプターによって捕食する行為は、抗原提示細胞自身に分化・成熟のために必要ないろいろなシグナルを与えることになる。その結果抗原提示細胞は、CD4⁺ ヘルパー T 細胞への抗原提示に必要な MHC-class II 分子や副刺激因子である CD80、CD86 分子を強く発現する。

抗原提示細胞内に取り込まれた外来抗原はエンドソームからリソソームへと運搬され、タンパク分解酵素によってペプチドのレベルまで消化・分解される。この抗原由来のペプチド分子は、細胞内で生成される MHC class II 分子と結合し、再度、細胞膜上に提示され、この抗原ペプチド・MHC class II 複合体にマッチしたレセプターを持つ T 細胞の TCR と CD4 分子がこれと結合する。さらに、副刺激分子、接着分子による結合が加わり、樹状細胞—ヘルパー T 細胞間の結合はより強固なものになると同時に、T 細胞レセプター、副刺激分子から T 細胞にシグナルが入り、T 細胞は活性化される (図 33)。

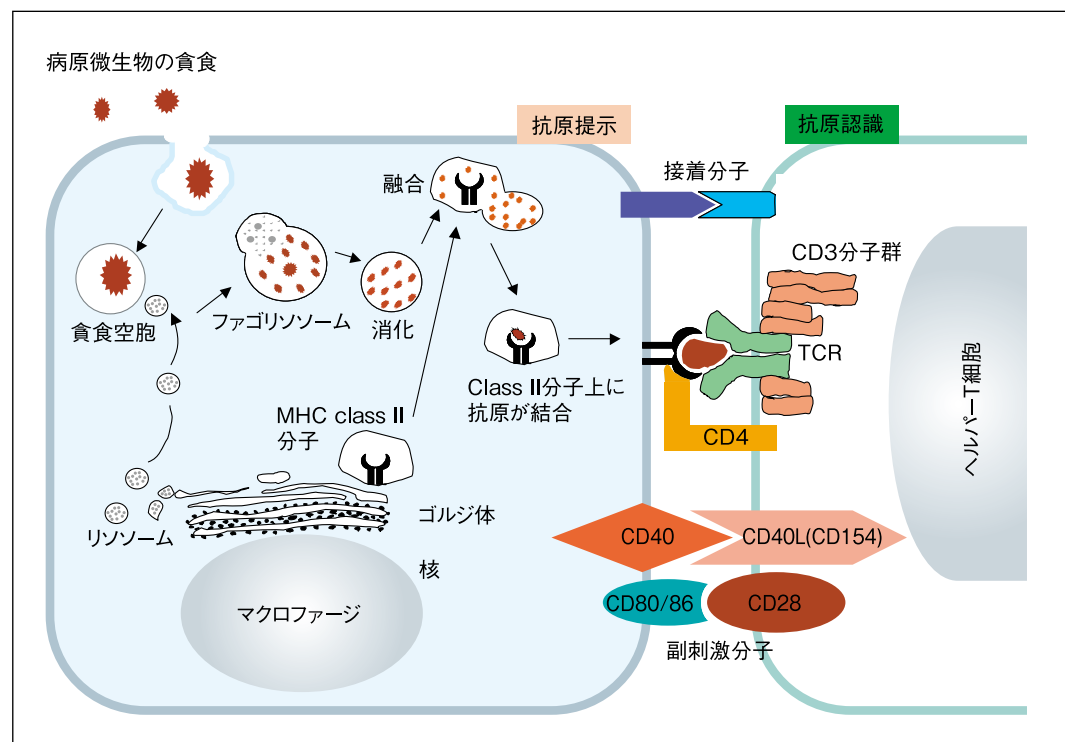


図 33 マクロファージによる抗原提示とヘルパー T 細胞による認識

2) サイトトキック T 細胞への抗原提示

外来抗原の多くが抗原提示細胞上の MHC-class II 分子とともに提示されるのに対し、ウイルスのような、感染後、宿主細胞に潜伏する抗原 (これを内因性抗原と呼ぶ) は、細胞内で生成された後、プロテアソームと呼ばれる細胞内のタンパク再処理工場に運ばれ分解される。その結果出来たペプチドは MHC-class I 分子と小胞体内で会合し、その後、細胞表面に出される (図 34)。この複合体は、細胞膜上に CD8 分子を持つ T 細胞によって認識される。

第6章参照

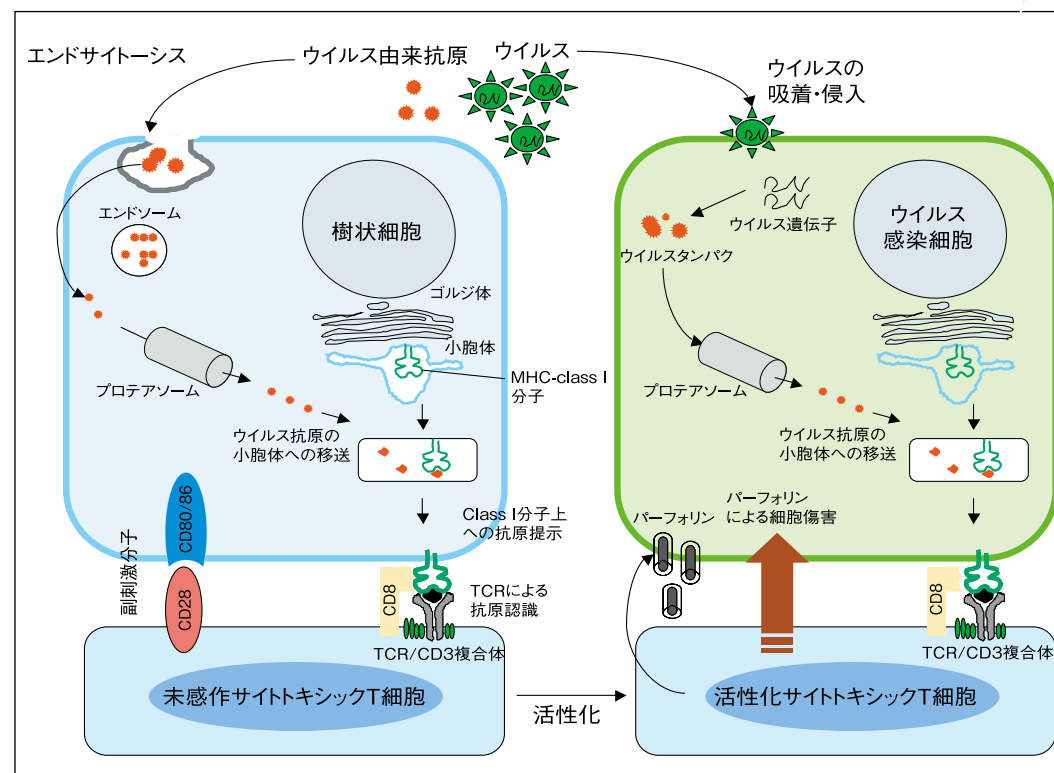


図 34 サイトトキック T 細胞の抗原認識と標的細胞の破壊

◆副刺激因子 (costimulatory molecules)

補助刺激因子とも呼ばれ、T 細胞、B 細胞の抗原レセプターを介したシグナルに加え、リンパ球を活性化するために必要なシグナル。樹状細胞が出す CD80、CD86 は T 細胞上の CD28 に副刺激を伝える。T 細胞の CD40L (CD154) は B 細胞や樹状細胞上の CD40 分子と結合し、重要な副刺激を与える。

◆プロテアソーム (proteasome)

細胞内タンパクの分解に関与する小器官で、ユビキチン化したタンパクを分解する。

1 末梢リンパ節へのリンパ球ホーミング

リンパ球がリンパ節の高内皮細静脈付近を通りかかると、リンパ球上の接着分子である L-selectin と、これと結合する高内皮細静脈上の GlyCAM-1 (glycosylation-dependent cell adhesion molecule-1) 分子が一過性の接着現象を起こす。扁桃や末梢のリンパ節では高内皮細静脈に GlyCAM-1 が強く発現している(図68)。これにより、リンパ球は高内皮細静脈上をゴロゴロと回転しながら進んで行く。これはリンパ球ホーミングの最初の現象で、接着分子による軽い「つなぎ止めとローリング (tethering and rolling)」という。

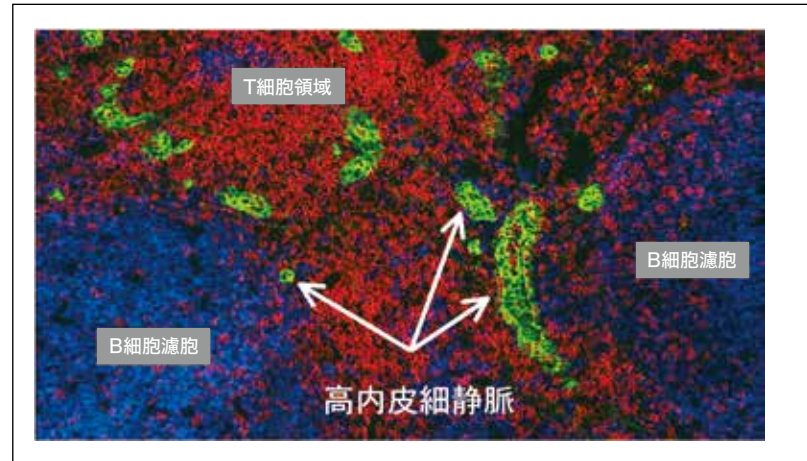


図68 リンパ節の免疫蛍光染色像。高内皮細静脈血管内皮上の GlyCAM-1 を緑、T細胞を赤、B細胞を青の蛍光で染め分けている。高内皮細静脈には接着分子である GlyCAM-1 が強く発現している。

次にリンパ球は、自身の持つインテグリンファミリーと呼ばれる接着分子のひとつである LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1, CD11a/CD18とも表記される) と、高内皮細静脈上にあるリガンドの ICAM-2 あるいは ICAM-1 (intercellular adhesion molecule の略) との結合により、一旦、血管内皮上に停止する (firm adhesion and arrest)。この際、停止したリンパ球上にあるケモカインレセプターに対応するケモカインが血管内皮細胞や周辺の細胞から産生されていると、リンパ球はさらに活性化され、ついに血管外へと遊走を開始する(図69)。実際には血管内皮細胞と細胞の間を押し広げる様にして外に出て行くのである(図70)。

一口メモ

GlyCAM-1 : 「グライカムワン」と読む。PNAd : peripheral lymph node addressin と呼ばれる。

一口メモ

ICAM-1 : 「アイカムワン」と読む。

ケモカインレセプター
ケモカイン

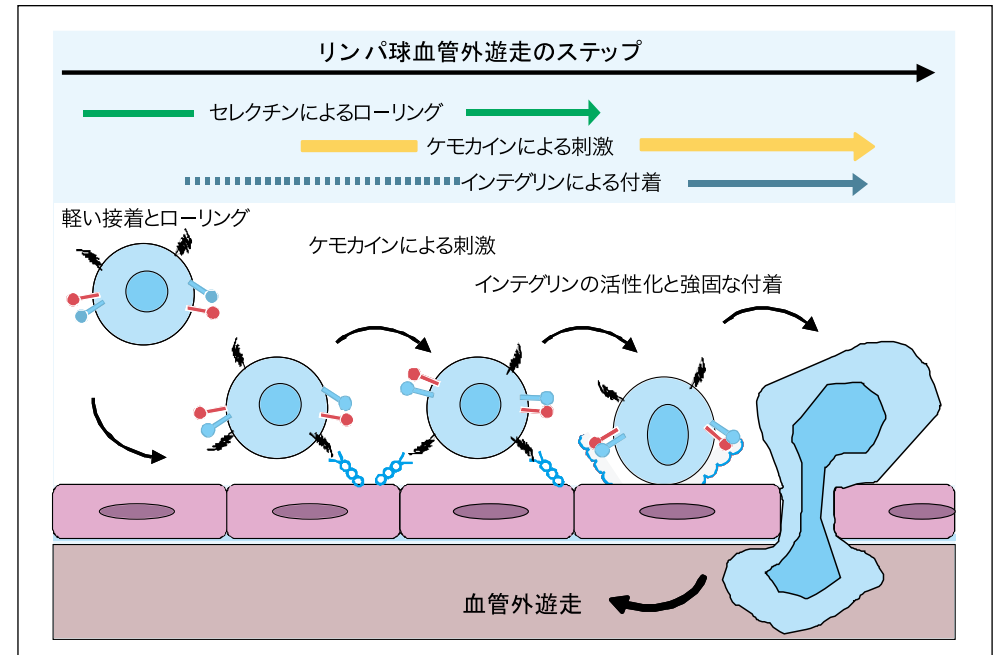


図69 リンパ球の血管内皮への接着と血管外への遊走

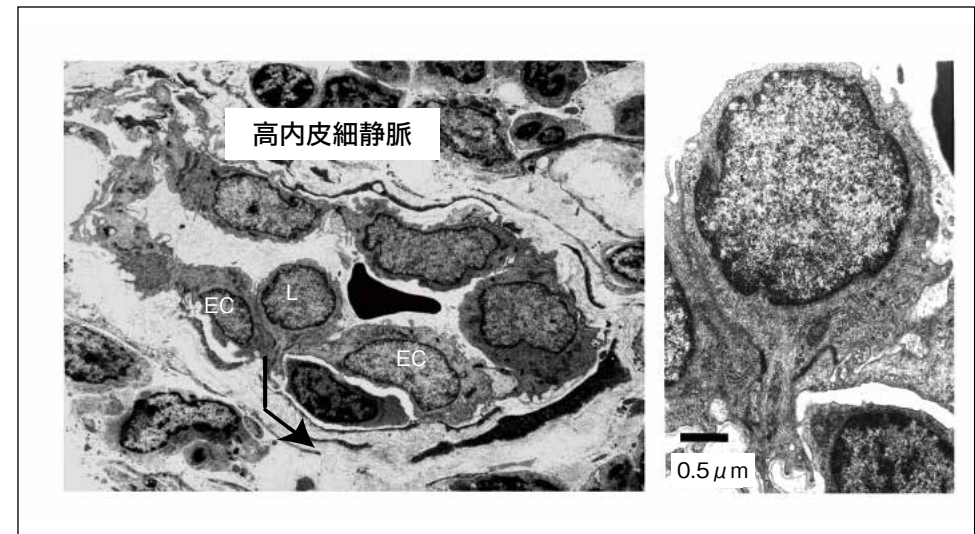


図70 高内皮細静脈から遊走中のリンパ球(L)の透過型電子顕微鏡。周囲の血管内皮(EC)を押し分けるように血管外に偽足を伸ばしている(矢印の方向に向かっている)。右はその拡大像。