

免疫系の分類

獲得性免疫と自然免疫

獲得性免疫は異物の再侵入に備えて体内で記憶されて構築された免疫系である。獲得性免疫の主役は抗体、キラーT細胞である。抗体はB細胞がヘルパーT細胞の補助のもと産生し、異物を中和・破壊する。キラーT細胞はサイトトキシンやサイトカインを分泌して感染細胞を殺傷する。この機構は抗原レセプターを認識する必要があるため免疫学的特異性がある点と細胞分裂により反応が増幅するのに時間がかかるのが特徴である。

一方、自然免疫は異物の侵入に備えて侵入門戸である体表面に先天的に備えられた免疫系である。自然免疫の主役は補体とM、好中球などの貪食細胞およびNK細胞である。この機構は侵入した異物に対して非特異的に、迅速に働いて免疫機能を果たす。

T細胞関連

T細胞の分類

T細胞はその機能から2種類に大別できる。CD8⁺T細胞はペプチド/MHCクラス分子複合体を認識してウイルスや細菌感染細胞を殺傷する。一方、CD4⁺T細胞はペプチド/MHCクラス複合体を認識して他の細胞を活性化することで細胞小胞画分への感染に対応する。活性化を起こす細胞によってCD4⁺T細胞はTh1とTh2細胞に分けられる。Th1細胞はMを活性化してM自身への感染を撃退する。Th2細胞はB細胞を活性化して抗体産生を促す。

T細胞レセプター遺伝子とB細胞レセプター遺伝子の再編成

T細胞レセプターは胸腺細胞の分化早期にプログラムされたTCR遺伝子の再編成を通して多種多様な特異性を獲得する。その遺伝子再編成過程はB細胞レセプターの場合と基本的な同じである。ただ、TCRの場合とTh1とTh2の2種類のTCRが遺伝子再編成によって産生される点と一つの遺伝子座で繰り返し再編成が起こり、非機能的な再編成を起こしたTCRは救済されるという点はB細胞レセプターと異なる。

T細胞の正の選択と負の選択

T細胞は胸腺で分化する過程でCD4、CD8両分子を持つダブルポジティブと呼ばれる状態になる。この段階でTCRを発現するが、ここで正の選択、負の選択という2つの選抜過程を経る。正の選択は胸腺上皮細胞のMHC分子への親和性により行われる。MHC分子と全く結合能を持たないTCRを持つT細胞はこの段階で死滅する。こうして自己拘束性を持つT細胞のみが次の段階へと移行する。T細胞は正の選択を受けた後、胸腺髄質に入

り、負の選択を受ける。負の選択はいくつかの細胞成分を介して行われるが、最も大役を担うのはM、樹状細胞などの抗原提示細胞である。自己ペプチドに強く結合するTCRを持つT細胞はMにより殺傷される。こうして自己に対する寛容性を獲得する。

エフェクターT細胞の産生

ナイーブT細胞はリンパ組織を循環して抗原と出会う。ナイーブT細胞の活性化は抗原/MHC分子複合体の認識に伴う抗原特異的活性化シグナルと補助刺激シグナルにより決定される。補助刺激シグナルは主にCD28-B7を介して送られる。活性化されたナイーブT細胞はIL-2を分泌すると同時に高親和性IL-2レセプター発現を誘導し、IL-2刺激を受け取る。IL-2結合があるとナイーブT細胞は増殖を開始する。

増殖したナイーブT細胞の中に今度は機能発現に向けたエフェクター細胞への分化を行うものが現れる。ここでCD4⁺T細胞のTh1とTh2への分化の方向付けは抗原の性質・密度やサイトカインによって行われる。Th1への分化はIFN- γ とIL-12、Th2への分化はIL-4とIL-13による。

末梢リンパ性組織内の抗原提示細胞

抗原提示細胞としての機能を果たす細胞には樹状細胞、M、B細胞がある。樹状細胞は相互に連結して網目構造を形成する細胞でリンパ節では皮質全域に分布する。種々のウイルス感染に対して表面のMHC分子を介して効率的に抗原を提示する。Mはリンパ節全域に分布して病原微生物を盛んに貪食する。表面に細菌構成要素に対するレセプターを持ち、抗原提示を行う。抗原の結合により補助刺激活性を得る。B細胞はリンパ濾胞内に分布して抗原提示を行う。その機構には2つある。すなわち可溶性抗原を表面の免疫グロブリン分子を介して特異的に取り込む場合と抗原を非特異的に認識してペプチドに分解し、MHC分子との会合で細胞表面に提示する場合である。B細胞による提示はナイーブCD4⁺T細胞が受けやすい。

エフェクターT細胞の性質

エフェクターT細胞は接着分子LFA-1、CD2と抗原/MHC分子複合体-TCR結合を介して標的細胞と結合する。結合するとTCRからT細胞に対してエフェクター分子分泌シグナルが送られ、サイトトキシン・サイトカインが分泌されることでT細胞の機能が果たされる。このときTCRは傷害顆粒の方向付けにも寄与している。

キラーT細胞の働き

キラーT細胞は抗原・MHCクラス分子を認識して感染細胞を殺傷する。その傷害はサイトトキシン、サイトカインの分泌に

よって起こる。キラーT細胞が抗原を認識するとサイトトキシンが傷害顆粒中に蓄積され、抗原特異的シグナルによりキラーT細胞が活性化するとサイトトキシンが標的細胞中に分泌される。パーフォリンは細胞膜に小孔を開けることで、グランザイムは標的細胞のアポトーシスを誘導することで傷害作用を発揮する。キラーT細胞から放出される主なサイトカインはIFN- γ である。IFN- γ はウイルス複製の直接的な阻害のほか、MHCクラスII分子の誘導、M ϕ の活性化を通して細胞傷害を行う。

Th1細胞の働き

Th1細胞はそれ自身に細胞傷害能力がなく、M ϕ の活性化やT細胞増殖促進など間接的に傷害活動に参加する。M ϕ の活性化はIFN- γ 、CD40の分泌により行われる。活性化M ϕ は自身に感染した病原体をも排除することができる。慢性感染したM ϕ に対してはFasやTNF- α を分泌して感染細菌を排出させた後、他のM ϕ の貪食を誘導する。

Th1細胞はCD40、IFN- γ の他にGM-CSF、IL-2、IL-3を分泌する。Th1細胞から分泌されたIL-2はエフェクターT細胞の分化・増殖を促進する。GM-CSFは造血幹細胞に働きM ϕ 、顆粒球、樹状細胞の新生を促進する。IL-3は血球系前駆細胞の増殖を促進する。

Th2細胞の働き

Th2細胞はB細胞の活性化と増殖を促して抗体産生を促進する。抗原と結合したB細胞がリンパ系組織のT細胞領域にやってくるとTh2細胞はIL-4やCD40を分泌してB細胞を活性化する。

MHC分子の抗原提示

MHCにはクラスIとクラスIIの二種類のMHC分子が存在する。MHC分子はほぼ全細胞に発現している。MHCクラスII分子は特に小胞体内に局在する。ペプチドはTAP-1,2を介して積極的に小胞体内に取り込まれてプロテアソーム処理された後、MHC分子と結合して小胞輸送により細胞表面に表出される。

MHC分子はB細胞、M ϕ など異物の排除や感染防御に関係する細胞でのみ発現する。M ϕ やクッパー細胞によって取り込まれた抗原はエンドソーム内でペプチドに分解されてインヴァリアント鎖によりMHC分子のある小胞へと導かれ、小胞内でMHC分子に捕捉されて細胞膜上に表出される。

補助レセプターはMHC分子とTCRの結合を補強する。キラーT細胞ではCD8がその働きをして約100倍、T細胞の認識を強める。Th1、Th2細胞ではCD4が同様に認識を強める。

B細胞関連

B細胞の活性化・抗体産生

B細胞は抗体を産生することで体液性免疫応答の主役を担っている。抗体産生は2つのシグナルによって誘導される。第一シグナルはヘルパーT細胞がB細胞表面上に結合したペプチド/MHCクラスII分子を認識する事によりもたらされる。第二シグナルは抗原自体 or 非胸腺性のアクセサリー細胞に由来する。

抗原と結合したB細胞はリンパ系組織のT細胞領域に捕捉され、そこでTh2細胞と遭遇する。Th2細胞はIL-4・CD40を分泌し、B細胞を活性化する。活性化されたB細胞は胚中心の特異的な微細環境の中で急速に増殖して抗体を産生する。一部は免疫記憶の役割を果たす。

免疫グロブリンアイソタイプ

免疫グロブリン分子はH鎖の種類によってIgM、IgD、IgA、IgG、IgEの5つのクラスに分類することができる。IgMは免疫反応の最初に5量体で出現する抗体で、補体系を活性化する。IgGは全身に分布して補体系を活性化、異物の中和、オプソニン化を行う。IgAは血中にも存在するが、外分泌液中に含まれて肺や泌尿器、消化器の粘膜表面の感染防御に役立つ。IgEは主に腸管や気管のリンパ組織で作られ、アレルギーに関与する。IgDのマウスでは免疫記憶に関与することが分かっているが、ヒトでの機能は全く分かっていない。

抗体の多様性の発現

抗体分子はパパイン処理によりFab部とFc部に分けられる。そのうちFab部は非常に多様性に富み、ヒトでは約 10^{11} 種類に及ぶ。生体はこの抗体レパートリーを持つことでウイルスの多様性に対応する。

抗体の多様性の発現は遺伝子の再編成によるものが大きい。免疫グロブリン可変部の遺伝子はL鎖ではV・Jの2種、H鎖ではV・D・Jの3種類の遺伝子断片から成っており、B細胞内でつながれる。それぞれの断片は多くの遺伝子断片からなる長い遺伝子鎖から切り出されるため、莫大な数の組合せを生む。多様性を生む要因は遺伝子再編成以外にH鎖、L鎖の組合せや遺伝子断片結合時に生じる塩基のズレ、断片に生じる点突然変異が挙げられる。これらが相乗的に働き、多様性が発現する。

体液性免疫におけるFcレセプター保有アクセサリー細胞

貪食細胞(M ϕ 、好中球)、NK細胞、好酸球、マスト細胞など表面にFcレセプターを保有し、オプソニン化された細菌を取り込んで殺傷する細胞をアクセサリー細胞という。貪食細胞は病原体表面に結合した抗体によって活性化されて貪食能を増す。好酸球・マスト細胞・好塩基球のFcレセプターはIgEに特異的に結合して病原体の侵入局所で迅速な反応を起こす。

体液性免疫と補体系

補体系は多くの異なった血清蛋白から成り立つ連鎖反応系で、

抗原に結合した抗体や細胞表面レセプターと協調的に働いて病原体の排除にあたる。補体系はオプソニン化、貪食細胞の動員、最終産物による破壊により免疫反応を起こす。すなわち、補体は直接細菌体に結合して補体レセプターを持つ貪食細胞への取り込みを促進する過程と補体系活性化部位への貪食細胞の動員という過程、最終産物が細菌膜に小孔を形成して直接破壊する過程で病原体を排除する。

補体系の活性化は古典経路、第二経路、レクチン経路いずれかを経て起こり、それぞれの活性化機構は以下に示す通りである。

アレルギー

過敏反応

生体における過敏反応は4つの型に分けられる。型はIgEが可溶性抗原に反応してマスト細胞が異常に活性化されてアレルギー性鼻炎・喘息、全身性アナフィラキシーを生じる。型はIgGが細胞・間質の抗原に反応するものと細胞表面受容体に反応するものがある。補体、FcR⁺細胞、貪食細胞、NK細胞が活性化されて薬物アレルギーや慢性蕁麻疹を生じる。型もIgGが反応に関与する。IgGは可溶性抗原に結合して補体、貪食細胞を活性化。結果、血清病、アルツス反応を生じる。型はTh1、Th2、キラーT細胞が可溶性抗原や細胞関連の抗原に反応することでM活性化、IgE産生・好酸球の活性化、細胞傷害を活性化し、接触性皮膚病、ツベルクリン反応、慢性喘息、慢性鼻炎、接触性鼻炎を起こす。

IgEの産生・クラススイッチ

型過敏反応はマスト細胞や好塩基球、活性化好酸球上のFcRにIgEと抗原が結合することで開始される。つまり、過敏反応の開始にはIgE産生が重要である。

IgE産生にはB細胞を活性化させるTh2、それから放出されるIL-4が必要である。アレルギーにより活性化されたTh2細胞はIL-4,13、CD40を分泌してB細胞にIgMからIgEへのクラスス

スイッチを促す。ひとたび反応が起こるとIL-4はTh2への分化を促進する上、さらに好酸球、好塩基球、マスト細胞からもIL-4,13、CD40が分泌されてIgE発現が誘導されてIgE産生に拍車がかかる。

アレルギー反応におけるマスト細胞

マスト細胞は通常、組織中の内皮細胞下、粘膜、上皮組織に停留して侵入してくる病原物質から個体を守る。細胞上にFcRとIgEを持ち、抗原によりそれらが架橋されると活性化してヒスタミン、TNF⁻、IL-4,13、IL-3,5を放出する。ヒスタミンは血管透過性を増大させ、TNF⁻は内皮細胞の活性化と白血球・リンパ球の浸潤を亢進させる。IL-4,13はTh2応答を増大させ、IL-3,5は好酸球増殖を亢進する。

アレルギー反応の症状

アレルギー反応の臨床的結果はアレルギーの量とマスト細胞の活性化部位、IgE発現によって決定される。アレルギーが全身に侵入した場合、全身の血管周囲の結合織マスト細胞が活性化して全身性アナフィラキシーが起こる。

アレルギーが気道に侵入した場合のアレルギー症状にはアレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息がある。アレルギー性鼻炎は花粉など吸入アレルギーに対する症状で鼻腔粘膜下に拡散してマスト細胞を活性化してヒスタミン放出による局所的な浮腫が起こり、鼻づまり、鼻水をきたす。アレルギー性喘息は下気道の粘膜下マスト細胞が活性化し、気管支収縮、気道分泌物が増加して呼吸困難をきたす。

アレルギーが皮膚に侵入した場合、皮膚アレルギーやアトピー性皮膚炎が起こる。皮膚アレルギーは皮内マスト細胞が活性化し、血管拡張・血管透過性が亢進し、浮腫が生じる。皮膚マストマスト細胞がヒスタミンを放出することでかゆみを起こす。アトピー性皮膚炎はアレルギーが急性蕁麻疹を起こし、それが慢性化した状態である。

自己免疫疾患

自己免疫疾患

自己免疫疾患は自己抗原に対する持続的な特異的適応免疫反応が起こることで免疫エフェクター機構が炎症化し、組織傷害を起こす状態である。発症感受性は環境因子と遺伝因子に関連する。

抗体、T細胞が組織傷害の原因となる疾患には自己免疫性溶血性貧血がある。赤血球上の自己抗原に対する抗体が赤血球を破壊する。

橋本病では組織中の少量の補体固定により強力な炎症反応が惹起される。甲状腺ペルオキシダーゼなど組織特異的な抗原に対

して白血球産生物、NK細胞を介した組織傷害が起こる。

受容体に対する免疫反応が原因で起こる疾患にはバセドウ病や重症筋無力症がある。バセドウ病では甲状腺刺激ホルモン受容体に対する自己抗体が受容体を刺激して甲状腺ホルモンを産生させる。通常、下垂体によるフィードバック機構が備わっているがそれが破綻し、甲状腺機能亢進症となる。重症筋無力症ではニコチン性 AChR がエンドサイトーシスで取り込まれて破壊される。筋肉の受容体数が減少し、ACh 応答が下がり脱力する。

全ての有核細胞に対する自己抗体が産生されると全身性エリテマトーデスが起る。SLE では DNA、RNA、ヒストンに対して自己抗体を産する。

自己抗原への特異的 T 細胞が直接組織傷害を起こす疾患に慢性関節リウマチや多発性硬化症、1 型糖尿病がある。前者 2 者は自己抗体の標的の抗原は特定されていない。1 型糖尿病は膵細胞に対して T 細胞が特異的に攻撃し、インスリン分泌機能が破壊される。

免疫系の薬物

アレルギーの治療

アレルギー治療は現在、臨床的に 2 つの手段が採られている。特異的抗原を脱感作のスケジュールに従って注射するとアレルギーに対する免疫反応を T_H2 細胞から T_H1 細胞へと転換することができる。他に、スト細胞の炎症伝達物質をブロックするか産生を抑制する方法がある。

他に考えられる手段はいくつか存在する。

特異的抗原を注射して T_H1 細胞を増殖させて T_H1/T_H2 パラメータを変える。

CD40、IL-4、IL-13 を抑制して補助刺激シグナルのブロックと T_H2 分化を抑制する。

IgE レセプターをブロックしてマスト細胞の結合を抑制する。

抗ヒスタミン薬等によりメディエーターの活性を抑制する。
IL-5、CCR3 を阻害して好酸球に関わる炎症を抑える。

免疫抑制剤

現在、臨床で使用されている免疫抑制剤はステロイド系抗炎症薬、細胞毒性薬、T 細胞シグナル伝達抑制薬に分けることができる。

ステロイド系抗炎症薬のプレドニゾンは体内のほぼ全細胞に発現している核内受容体に作用して特定の遺伝子転写を抑制する。制御する遺伝子が多いため、効果が複雑で副作用も多い。そのため他剤と組み合わせて慎重に用いなければならない。

細胞毒性薬は細胞増殖の盛んな点に作用する。副作用が非常に強い。シクロホスファミドは体内で変換されて DNA アルキル化剤として働く。アザチオプリンはプリン生合成を阻害して DNA 形成を阻害する。

シクロスポリン A、FK506 はイムノフィリンを阻害してリンパ球のクローン増殖を促すシグナル伝達を阻害する。また、自身が Ser/Thr キナーゼ活性を有し、カルシニューリン活性を抑制して T 細胞活性化を抑える。ラパマイシンは mTOR キナーゼを阻害する。

腫瘍治療

腫瘍細胞は免疫監視システムから逃れる能力を持つ。腫瘍細胞には非自己と見なせるタンパクの発現がなく、MHC 分子のリガンドとなりえない。そのため免疫原性が低いという特徴を持つ。他に低免疫原性となる要因は腫瘍細胞は MHC 遺伝子を消失したり、未感作 T 細胞の活性化に必要な補助刺激分子の発現がなくなることである。元来、低免疫原性の腫瘍細胞は次の 2 つの機構で免疫監視システムから逃れようとする。最初、監視システムに認識される抗原を発現するが、抗体を介した細胞内への取り込みや抗原の変異により抗原を消失させることができる。腫瘍細胞は TGF- β のような物質を産生して免疫反応を直接抑制することもできる。

しかし、腫瘍細胞は腫瘍拒絶抗原(TRA)を発現しており、自己の MHC クラス II 分子により抗原提示されるため T 細胞応答の標的となりうるということが分かっている。他にも全ての MHC クラス II 分子の発現を消失した腫瘍細胞は NK 細胞による攻撃を受けやすいことが分かっており、免疫反応による腫瘍治療の研究が進められている。

ワクチン

ワクチンは生体が本来持っているカラダの仕組みを利用して、あらかじめさまざまな感染症に対する「免疫力」あるいは「免疫記憶」を作らせておく生物製剤である。

ワクチンの開発に当たっては防御免疫を誘導するような病原性を減らした弱毒化体を検索するか、あるいは病原体を殺して生きた病原体と同様な効果を示すような病原体の構成成分を精製するという方法が取られる。その中で実用化されるのは安全で、持続的に強い防御作用を示すことが前提である。そのためには感染を阻害する中和抗体の誘導、あるいは細胞性免疫反応に有効な防御性 T 細胞の誘導が必要である。また、ワクチンは広く