

第二部

感染防御：免疫系

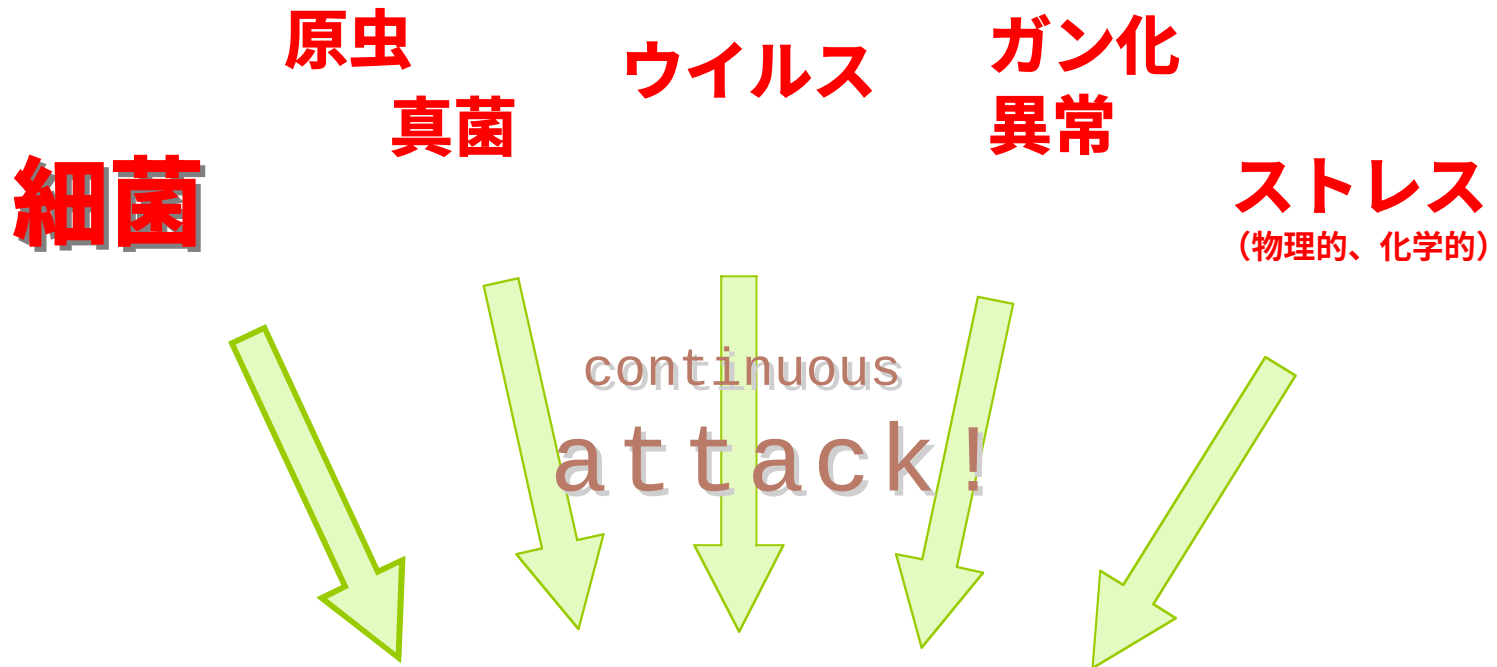
Host defense against infection : Immunity



Recognition of MHC and peptide

学習課題

- 1．自然免疫と獲得免疫の違い**
 - 2．自然免疫に関わる細胞とその機能**
 - 3．宿主に認識される細菌成分**
 - 4．免疫系が細菌成分を認識する分子**
 - 5．細菌感染に対する一連の免疫応答**
-



病原微生物の排除
異常細胞の排除

生体防御

感染に対する防御

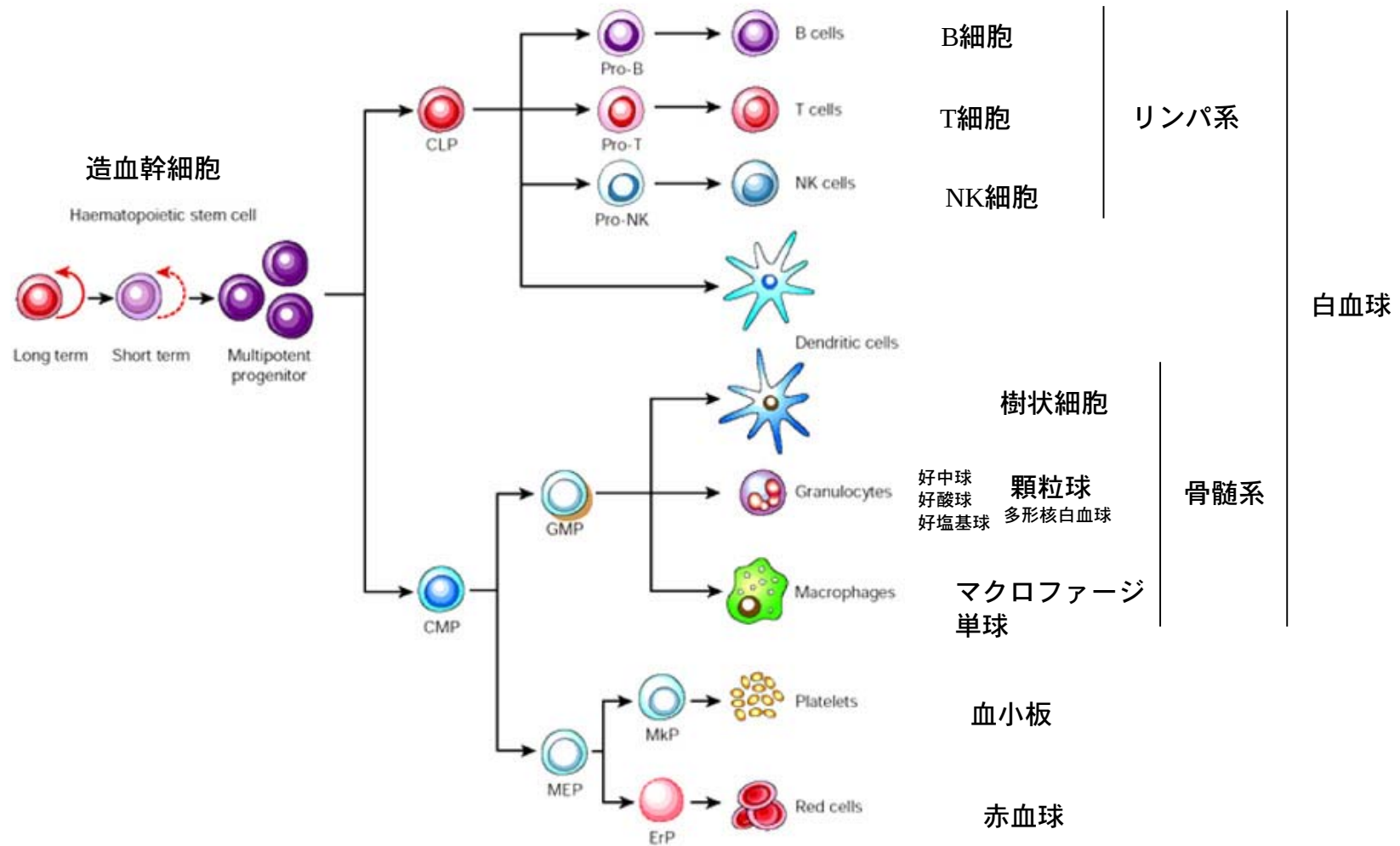
1. 非免疫反応 (物理的防御&免疫担当細胞以外)

ムチン（糖たんぱく） 粘膜上皮が分泌 物理的な排除
リゾチーム （鼻汁だ液中のペプチドグリカン分解）
ディフェンシン（抗菌ペプチド、気道粘膜上皮、膜構造の攪乱）
キャスリシジン（抗菌ペプチド、顆粒中、走化性）
IFN α/β （ウイルス2本鎖RNAで活性化されウイルス蛋白の合成を阻害）

2. 免疫系 (二段構えの攻撃)

- a. 自然免疫 **好中球、補体、マクロファージ、NK、樹状細胞、NKT細胞、**
最初からある、**パターン認識**（微生物に特異的 Pathogen-Associated Molecular Patter）、速効性、T細胞に依存しない、日常の感染防御における主役。
昆虫、ウニ、線虫にもあり
- b. 獲得免疫 **B細胞（抗体）、T細胞（ヘルパー・キラー）、樹状細胞**
抗原特異性が高い（T細胞に依存）、時間がかかる、抗原提示が必要
何に対しても反応できる。記憶の形成（ワクチン）、魚類以上

免疫担当細胞のいろいろ



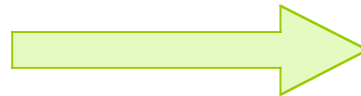
自然免疫

Innate Immunity

病原菌に対する防御機構

微生物に特有な
物質、構造

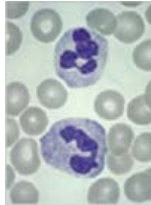
感染、ストレス、ガン化
等の異常時にだけ発現す
る宿主側の物質



攻撃、排除

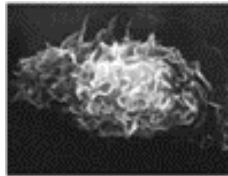
自然免疫軍団のプレイヤーたち

日常繰り返されている病原菌の感染に対するルーチンワーク



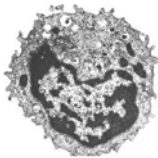
好中球
Neutrophil

微生物を食べて殺し、炎症を誘導する



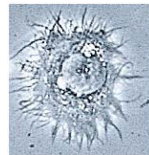
マクロファージ
Macrophage

何でも食べて警報を出す



NK（ナチュラルキラー）細胞
Natural killer

ウイルス感染細胞、ガン細胞を殺す



樹状細胞
Dendritic Cells

抗原提示、獲得免疫の入り口



補体系
Complement

蛋白質。 微生物の認識、障害、炎症誘導&抗体のエフェクター

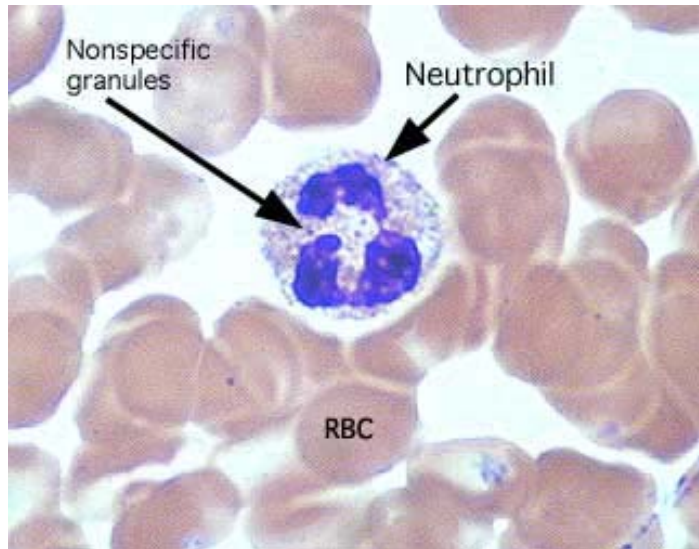
好中球

neutrophil

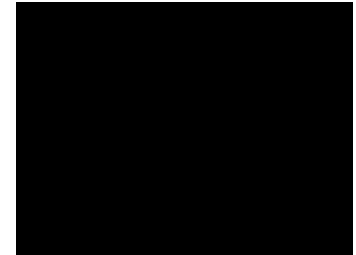
多形核白血球 顆粒球

polymorphnuclear Leukocyte (PMN) , granulocyte

最前線の殺し屋

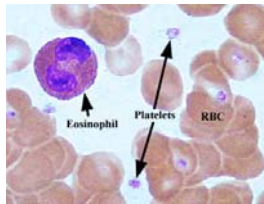


分葉した核を持つ（単核）
全白血球の50-70%
短命、炎症部位へ遊走
貪食の主役
lysosomeが発達



顆粒の中には抗菌ペプチド（キカスリシジン）、ミエロパーオキシダーゼ、ムラミダーゼ等の殺菌力を持つ酵素が充満している。

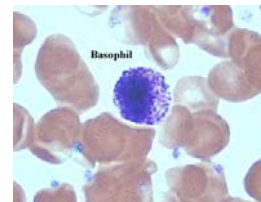
Fcレセプター、補体レセプター、TLR2,4陽性
抗体や補体によって活性化され、活性酸素（殺菌、組織破壊）を産生、**炎症の主役**。



好酸球

eosinophil

顆粒内にMBP(major basic protein)を持ち、寄生虫の排除に働く



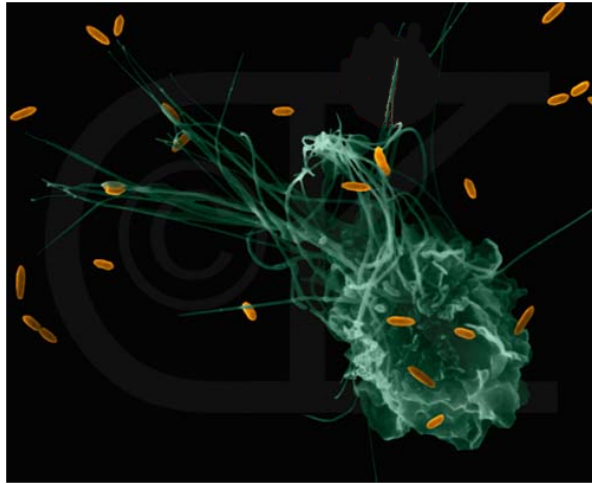
好塩基球

basophil

FcεR、ヒスタミン顆粒を持ち、マスト細胞と同様、アレルギー応答に関わる。

マクロファージ、単球

macrophage, monocyte



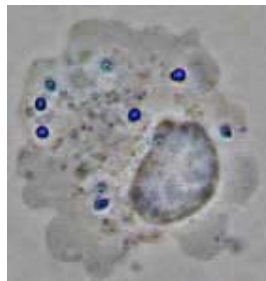
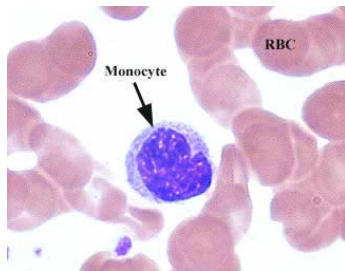
単核食細胞、
末梢血中で単球、分化してマクロファージ
肝臓（クッパー細胞）、肺胞マクロファージ
貪食作用、飲作用
リソソーム（加水分解酵素）顆粒

マンノース受容体、C3b、Fcレセプター、スカベンジャーレセプター、TLRs

活性化してIL-1、IL-6、TNF α （炎症性サイトカイン）、
IFN γ （細胞免疫活性化サイトカイン）、各種ケモカインを
産生。好中球などを誘引、活性化。
活性酸素、NO産生によって殺菌

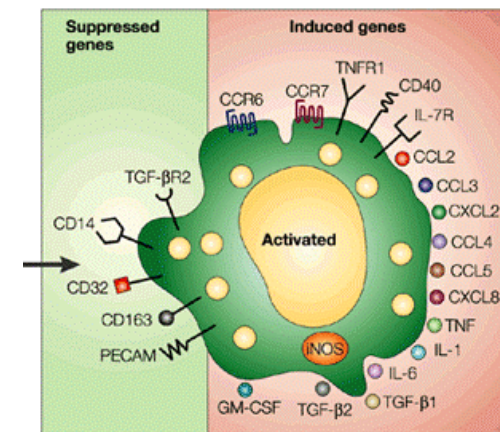
アポトーシスで死んだ細胞をすぐさま除去する。

単球（血中）



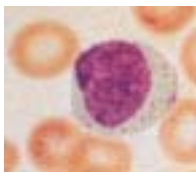
ビーズを貪食したマクロファージ

貪食、殺菌、掃除 & 警報発令



NK細胞

Natural killer cell



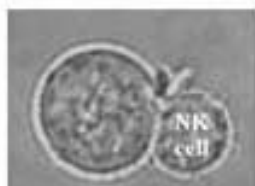
異変した細胞を除去する

大型顆粒リンパ球。パーフォリンによる細胞障害。
CD16, CD56, NKR-P1, IL-2R β 陽性、分化にId2, IL-15が必要

ウイルス感染細胞、ガン化した細胞、**クラスIの発現を失った細胞**を殺す。FcRによる抗体依存性細胞障害、**IFN γ** 、TNF α 産生。

細胞障害

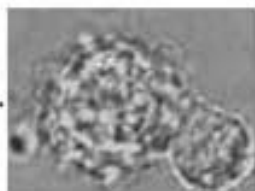
0



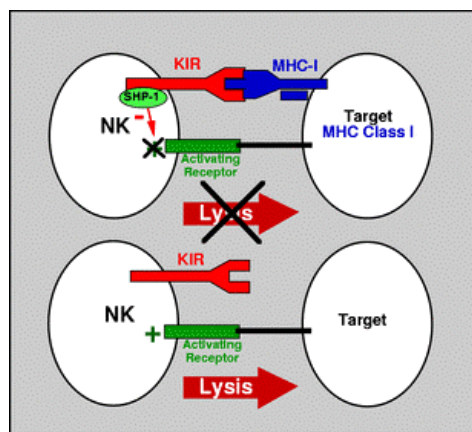
10 min.



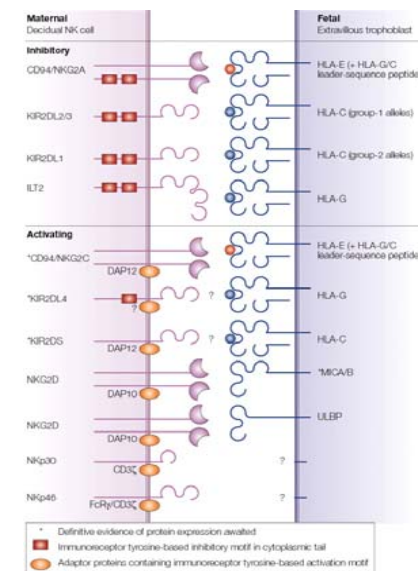
15 min.



MICA (ストレス誘導) クラスI MHC	→	NKG2D (DAP10) NKR-P1 (ITAM)	殺す
クラスI MHC HLA-G/E (胎盤)	→	KIR (ITIM)	殺すシグナルを阻害



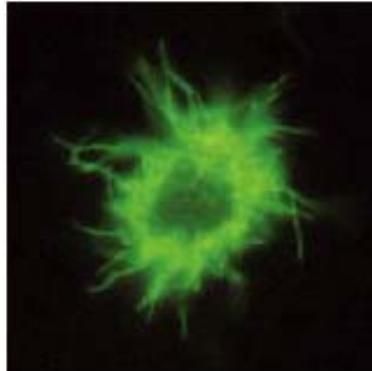
Missing self theory



樹状細胞

dendritic cell

抗原提示 - 自然免疫と獲得免疫の橋渡し役



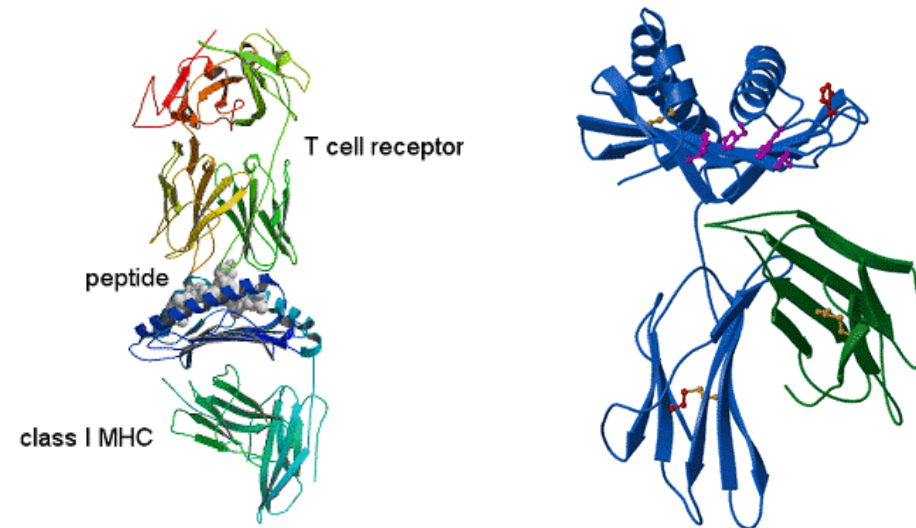
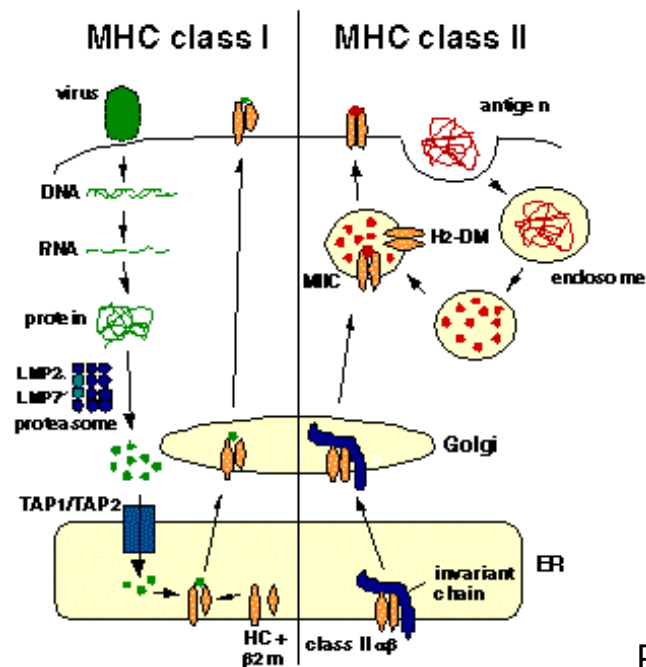
CD11c陽性、樹状

ランゲルハンス細胞、血中、組織中にも未熟型

骨髓系（リンパ系、プラズマサイトイド系）

TLRs、マンノースレセプター、FcR陽性、**貪食能**。

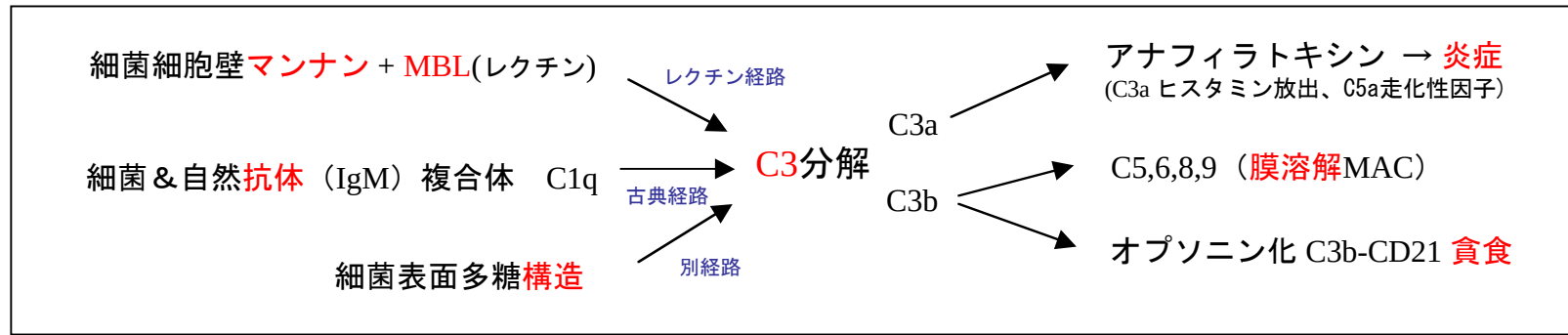
末梢（局所）で抗原を取り込んで成熟、リンパ管へ移動、ナイーブ **T細胞** へ **抗原を提示** する。成熟型はクラスII MHC、共刺激分子（CD86, CD40）を発現。細胞外から取り込んだ抗原でもクラスI載せることができる（クロスプレゼンテーション）。



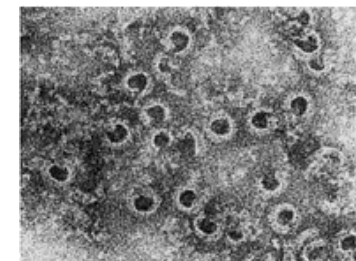
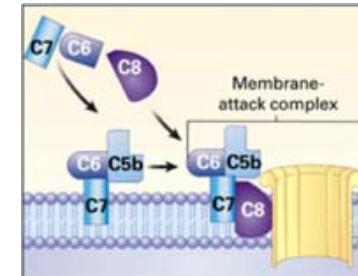
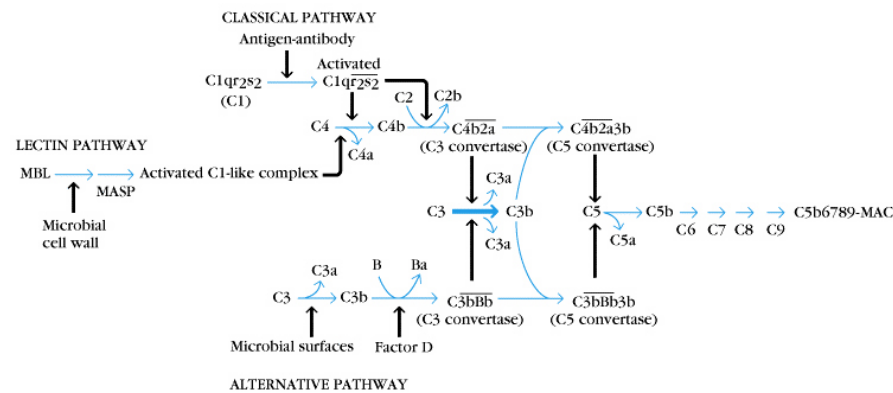
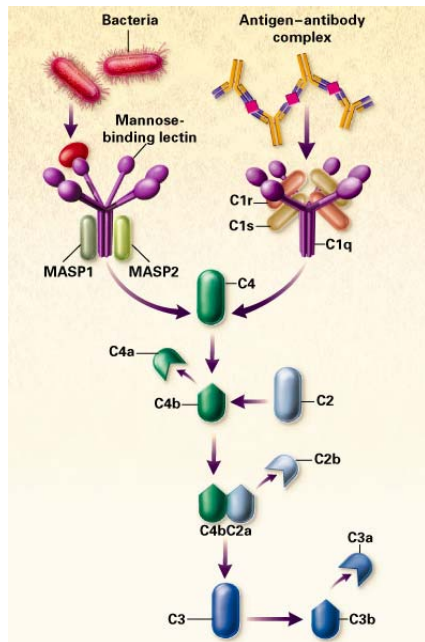
Plasmacytoid DC（TLR9でIFN α 産生）、IDC（胸腺内） FDC（胚中心）

補体系 (別経路、古典経路)

抗原を排除し、炎症を引き起こす。
 抗原抗体複合体 (古典経路) あるいは細菌成分 (別経路) によって活性化される。



* 補体だけでなく、抗体も FcR を介してオプソニン化する



自然免疫軍団 (2軍)

NKT細胞

Va14-Ja281 単一レパトア CD1dに提示されたガラクトシルセラミド、微生物由来の糖脂質を認識、IFN γ 産生、IL-4産生、抗腫瘍作用

$\gamma\delta$ T細胞

$\alpha\beta$ と比べて多様性が少ない、皮膚や腸管上皮に多い、V γ 2/V δ 2はマイコプラズマ由来のピロリン酸モノエステルを認識。熱ショックたんぱく質、MICAも認識
 γ 産生 IFN

DN- $\alpha\beta$ T細胞

(CD8 $\alpha\alpha$ IEL)

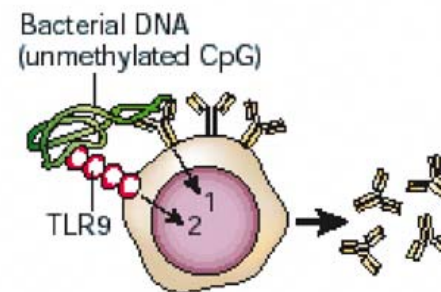
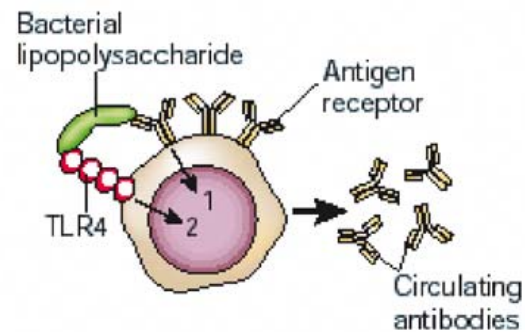
CD1に提示された結核菌のミコール酸、ホスホイノシチドマンノシド、マンノシルホスホドリコール等を認識 IFN γ 産生

B1細胞 (CD5陽性B細胞)

腸内細菌に対するIgM自然抗体を産生

B2細胞(一部)

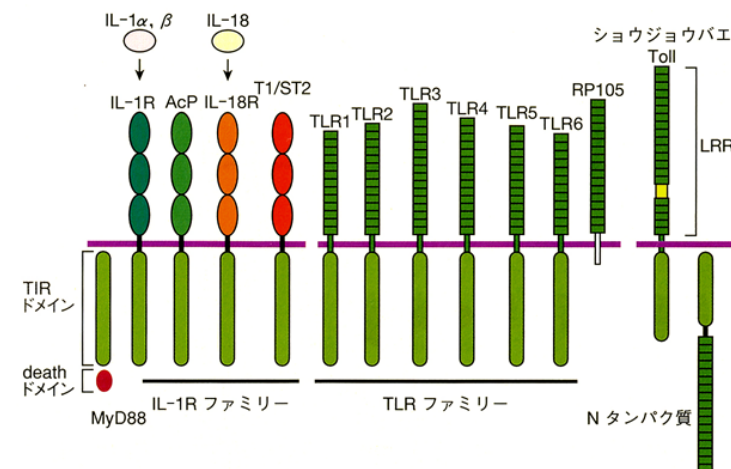
TLR 結合できるような抗原に対する抗体はT細胞のヘルプなしに作られる？



TLR (Toll-like receptors) パターン認識レセプター

ショウジョウバエの体軸決定に関与する遺伝子として取られた。
マクロファージ、好中球、樹状細胞、B細胞に発現
多くの細菌に共通な成分 (LPS, ペプチドグリカン) に結合、
NF-κBの活性化を介してサイトカイン産生を誘導

T L R s	リガンド
TLR2	リポ蛋白、ペプチドグリカン
TLR4	LPS (リポ多糖)
TLR5	フラジェリン (鞭毛蛋白)
TLR9	非メチル化 CpG DNA
TLR3	ウイルス二本鎖RNA?
2+6	マイコプラズマ由来リポ蛋白
TLR1	TLR2とヘテロダイマー形成
7,8,10	機能不明

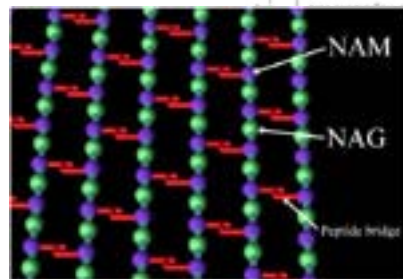
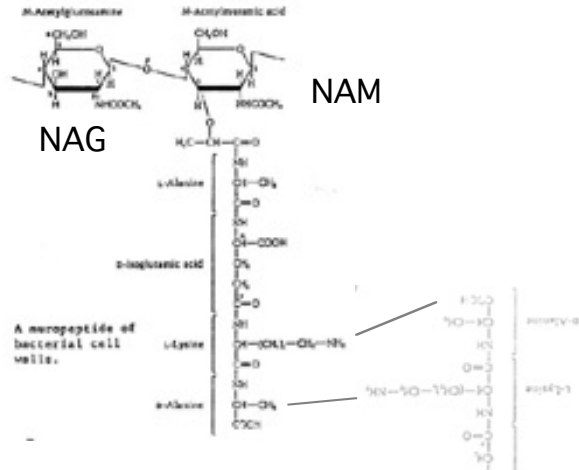
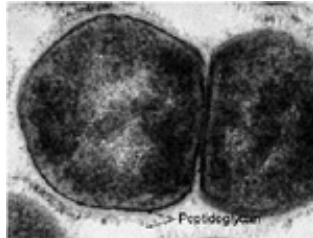


PAMP = Pathogen Associated Molecular Pattern

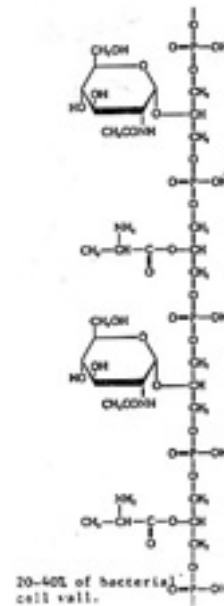
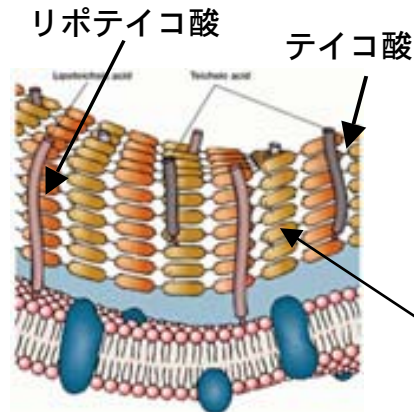
細菌の表層

グラム陽性細菌

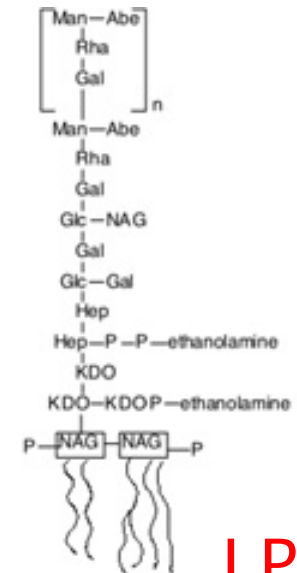
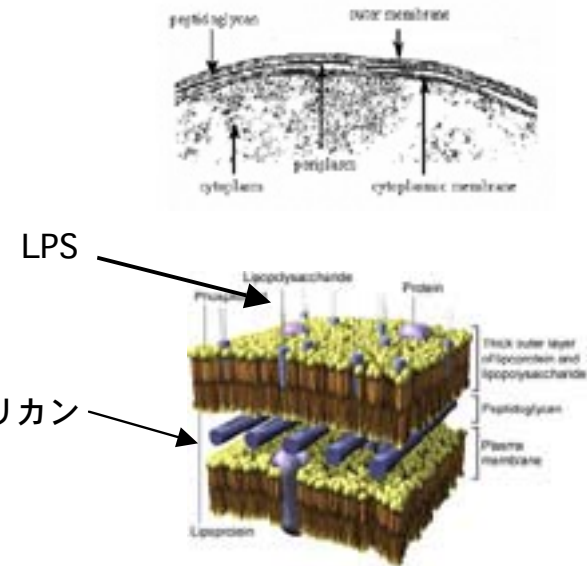
グラム陰性細菌



ペプチドグリカン

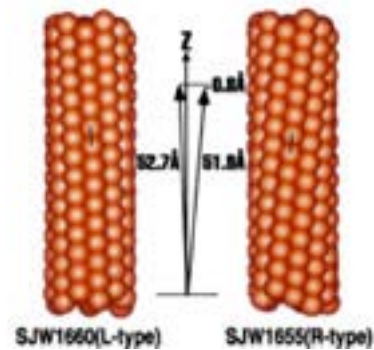
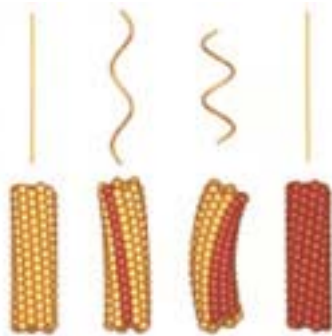
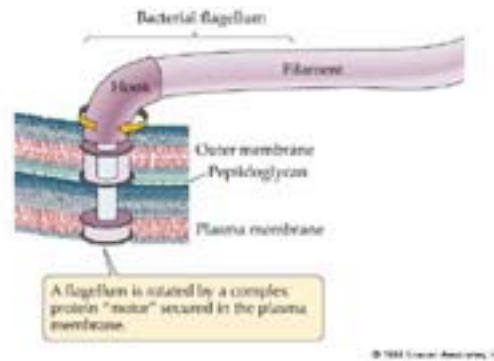


テイコ酸



LPS

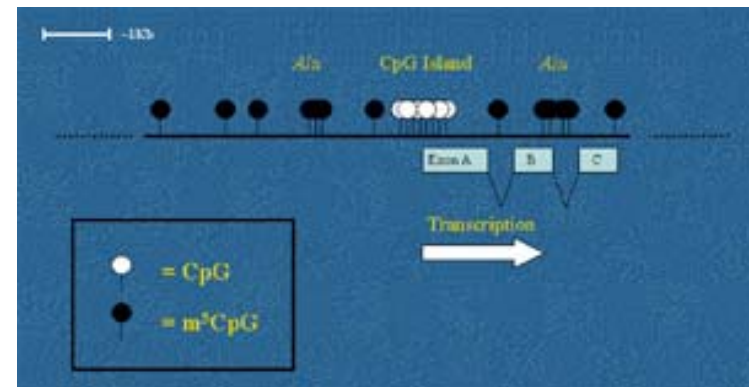
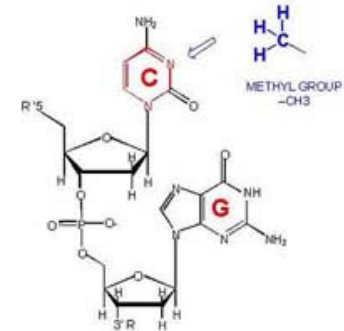
細菌のべん毛



フラジェリン

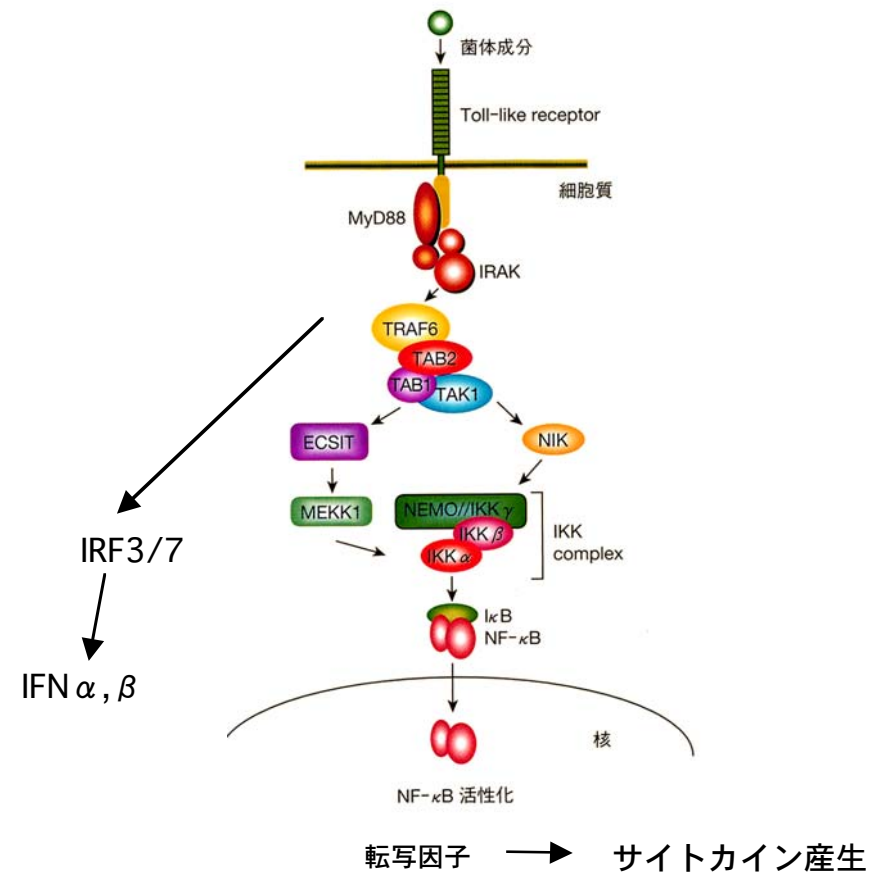
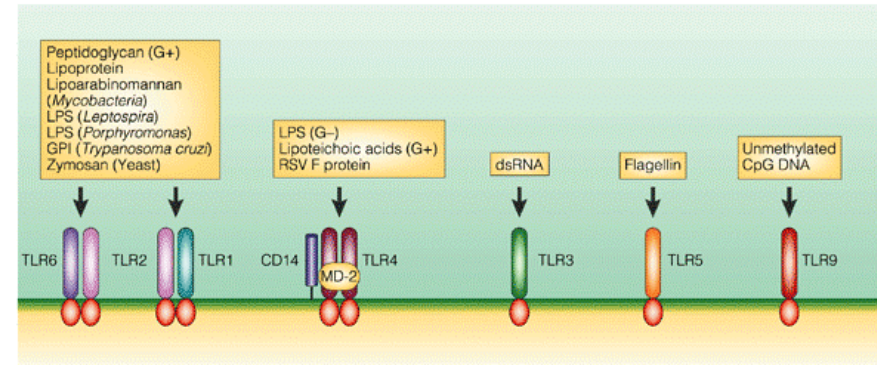
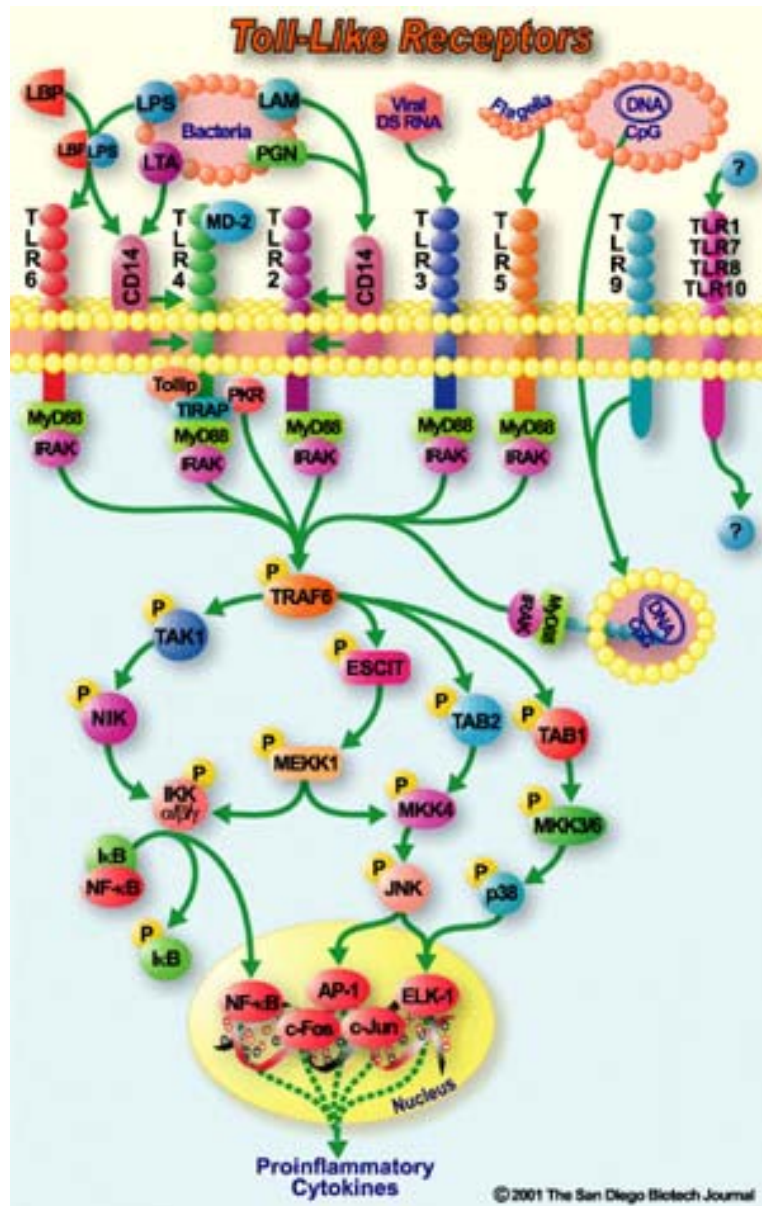
細菌のDNA

Methylation of CpG Islands in DNA

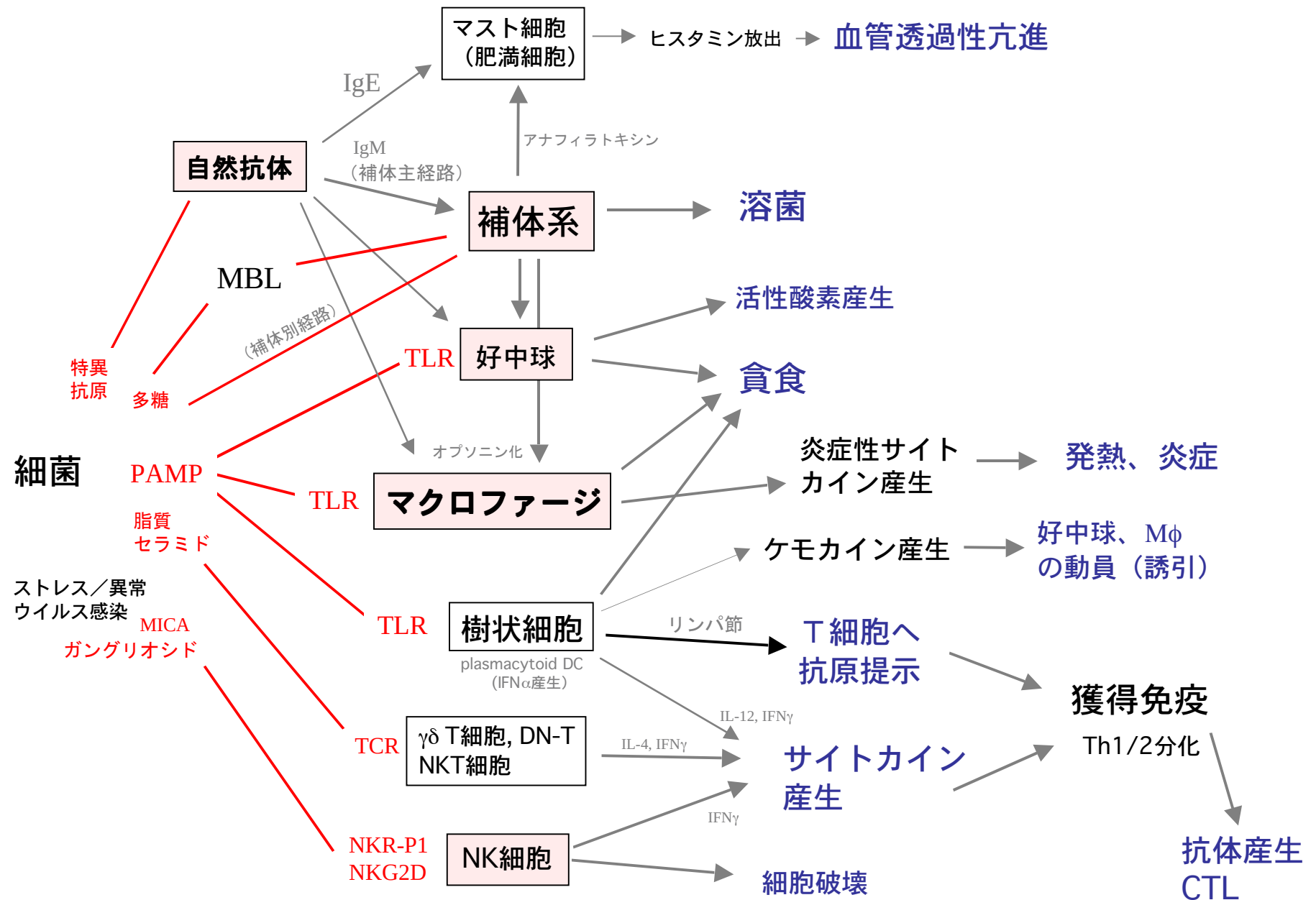


非メチル化CpG DNA

TLRのシグナル伝達

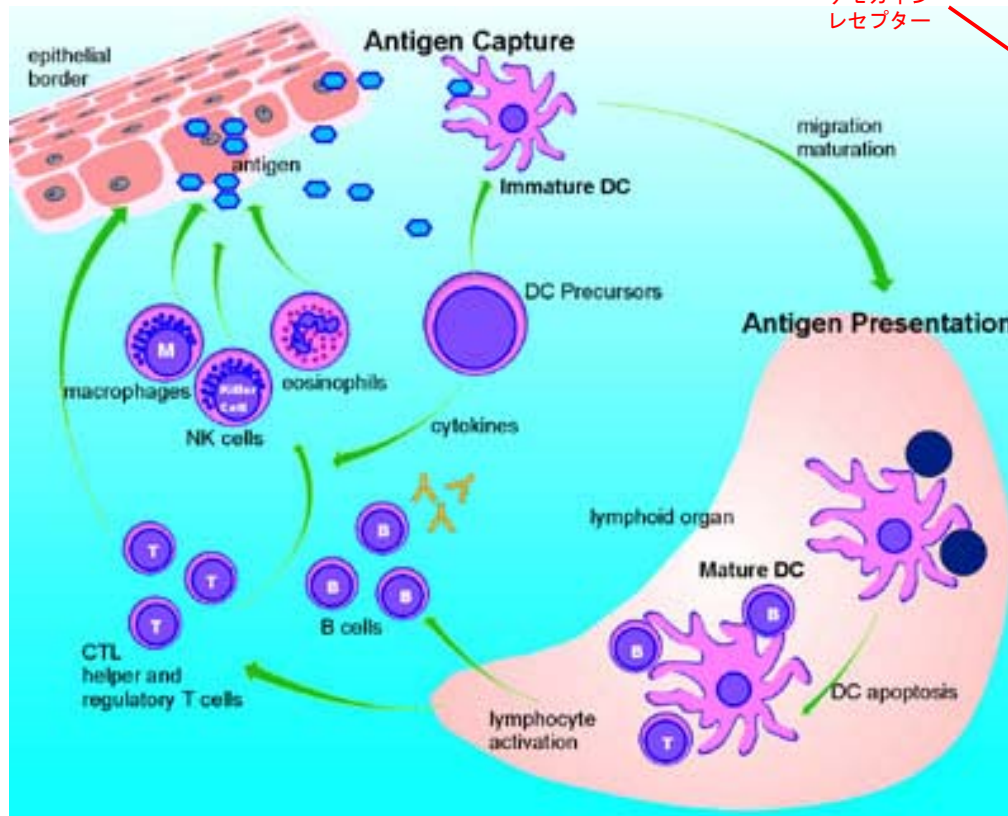
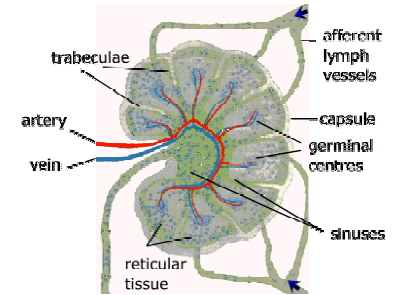
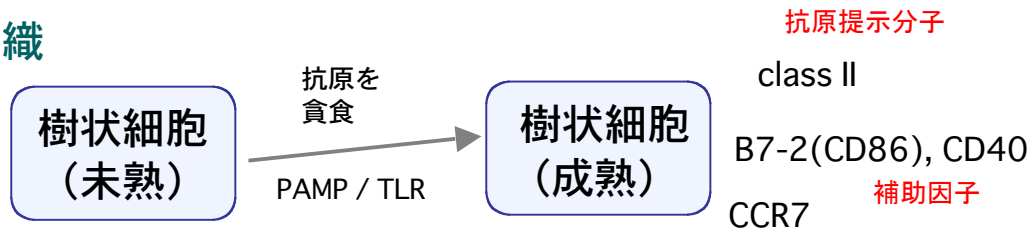


細菌の侵入に対する免疫応答



自然免疫から獲得免疫へ

末梢組織



SLC
CXCL9
CCL21
ケモカイン

リンパ節 (HEV)

DC, T領域

樹状細胞 (活性化)

抗原提示

ナイーブT細胞

特異的T細胞 活性化

Th1,2
CTL

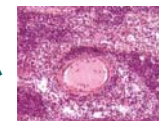
ヘルプ

B細胞活性化

クラススイッチ
体細胞突然変異

抗体産生細胞

胚中心 (GC)



獲得免疫

Acquired Immunity

(Adaptive Immunity)

何でもござれ！（自然免疫系で認識されない非自己）

自己と非自己の識別（免疫寛容）

多様性の獲得（遺伝子再構成）

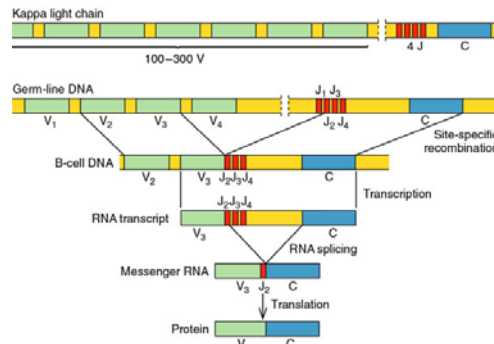
抗原特異性（クローン選択）

後天的教育（適合分化、T細胞の選択）

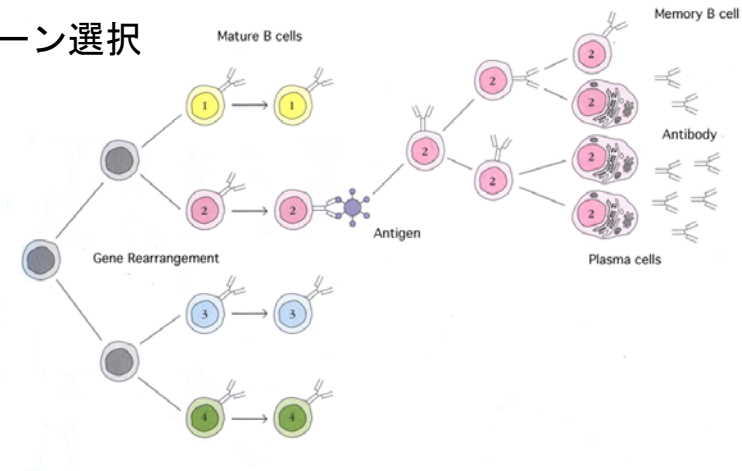
獲得免疫 - 抗原特異的な認識による免疫応答

何が来ても大丈夫!? 高度に制御されたバックアップシステム

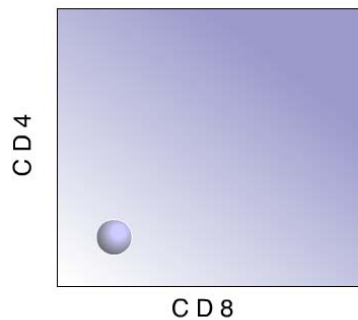
遺伝子再構成



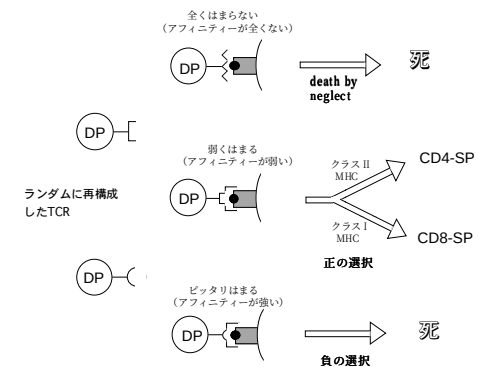
クローン選択



T細胞の胸腺内分化



T細胞の正、負の選択



T細胞、B細胞だけが遺伝子再構成することができる（ランダム）

→ T細胞、B細胞のみが抗原特異的な免疫応答を担うことが出来る。

→ T細胞のみが自己と非自己を見分けることが出来る。

獲得免疫の役割

T細胞 (Th1・2, Tr, CTL)

- Th 1** IL-2、IFN γ 、TNF β 産生 **細胞性免疫** (CTL、マクロファージ活性化)
細胞内寄生細菌 結核菌、リステリア、クラミジア STAT6, GATA-3, c-Maf
- Th 2** IL-4、5、6、13産生 液性免疫 (抗体産生) IgE アレルギー
細胞外で増える細菌、原虫、ウイルス STAT4, T-bet

誰が方向を決めるか？ バランス 遺伝的背景もある
Th 1: IL-12 (DC)、IFN γ (NK) Th 2: IL-4 (NKT)
DC1 (myeloid), DC2 (lymphoid), pDC (IFN α)

Tr 調節性 T 細胞 CD25陽性CD4-T細胞、末梢性**寛容** IL-10, TGF- β 産生、Foxp3

CTL キラー T 細胞、ウイルス感染細胞、腫瘍化細胞を**殺す**

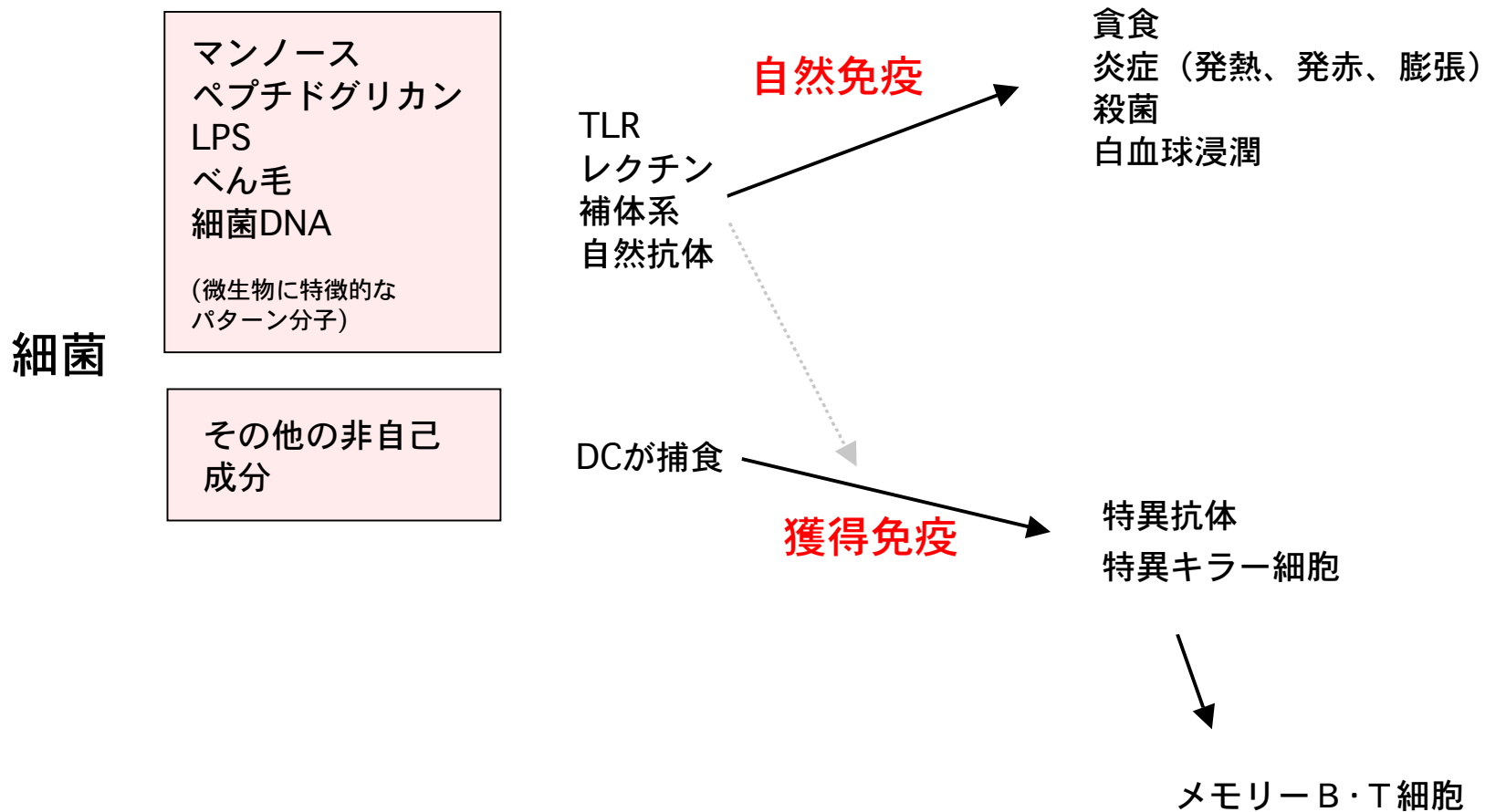
B細胞 (B2) と抗体産生

骨髄から分化、抗原をIg経路で特異的に取り込んだB細胞はTh2のヘルプにより**抗体産生**細胞へと分化 (脾臓、リンパ節、骨髄)。

胚中心 (germinal center) にてFDCによって提示された抗原抗体複合体
クラススイッチ (IL-4・IgE)、体細胞突然変異により高親和性抗体の選択

AID (Activation Induced cytidine Deaminase) RNA editing enzyme

まとめ (ダイジェスト)



学習課題

- 1．自然免疫と獲得免疫の違い**
 - 2．自然免疫に関わる細胞とその機能**
 - 3．宿主に認識される細菌成分**
 - 4．免疫系が細菌成分を認識する分子**
 - 5．細菌感染に対する一連の免疫応答**
-

Copyright protected

Harumi Suzuki

<http://www.cc.yamacughi-u.ac.jp/~suzukih/lab/>

