

学術俯瞰講義

「かたち」と「はたらき」の生物進化

偶然か必然か

免疫とは、 そして免疫によって起こる病気とは

医学系研究科内科学専攻

アレルギー・リウマチ学

山本一彦

＊このマークが付してある著作物は、第三者が有する著作物ですので、同著作物の再使用、同著作物の二次的著作物の創作等については、著作権者より直接使用許諾を得る必要があります。

話のすじみち

- 免疫の重要性
- 自然免疫と獲得免疫
- 獲得免疫の特徴: 特異性と無限な多様性
外敵を認識し、記憶する:
ここに潜む必然と偶然
- 獲得免疫で起こる不具合、その回避と病気:
ここに潜む必然と偶然
- 何が免疫学に求められているか

話のすじみち

- 免疫の重要性
- 自然免疫と獲得免疫
- 獲得免疫の特徴: 特異性と無限な多様性
外敵を認識し、記憶する:
ここに潜む必然と偶然
- 獲得免疫で起こる不具合、その回避と病気:
ここに潜む必然と偶然
- 何が免疫学に求められているか

免疫という現象は昔から知られていた



Wikimedia Commonsより転載
(2011/09/20)
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/35/Child_with_Smallpox_Bangladesh_edit.jpg/393px-Child_with_Smallpox_Bangladesh_edit.jpg



+

courtesy of Edward Jenner Museum
<http://www.jennermuseum.com/>

- ギリシャの時代のペロポネソス戦史
イタリアのシシリー島のシラクサとカルタゴの戦い。
ペストが戦線で大流行し、両軍ともに大きなダメージを受けて、カルタゴ軍は退散。8年後、カルタゴは新しい軍隊で再度シラクサを襲うが、またもペストが大流行。今度は〇〇〇〇軍だけが全滅。
- 天然痘の死亡率20-30%である。二度は罹らないという経験から、15世紀には、中国やトルコで天然痘のかさぶたをとり、それを鼻腔から吸入させたり、皮膚を小さく切開して接種した記録あり。(この方法での死亡率0.5-2%)
- 科学的な論文として「牛痘接種術」を発表したのはジェンナー。病原性の低い牛痘の膿を8才の少年に接種、その後天然痘の膿を接種して感染が成立するか観察。この少年は発症せず。

免疫という現象は昔から知られていた



Wikimedia Commonsより転載
(2011/09/20)
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/3/35/Child_with_Smallpox_Bangladesh_edit.jpg/393px-Child_with_Smallpox_Bangladesh_edit.jpg



+

courtesy of Edward Jenner Museum
<http://www.jennermuseum.com/>

- ギリシャの時代のペロポネソス戦史
イタリアのシシリー島のシラクサとカルタゴの戦い。
ペストが戦線で大流行し、両軍ともに大きなダメージを受けて、カルタゴ軍は退散。8年後、カルタゴは新しい軍隊で再度シラクサを襲うが、またもペストが大流行。今度はカルタゴ軍だけが全滅。
- 天然痘の死亡率20-30%である。二度は罹らないという経験から、15世紀には、中国やトルコで天然痘のかさぶたをとり、それを鼻腔から吸入させたり、皮膚を小さく切開して接種した記録あり。(この方法での死亡率0.5-2%)
- 科学的な論文として「牛痘接種術」を発表したのはジェンナー。病原性の低い牛痘の膿を8才の少年に接種、その後天然痘の膿を接種して感染が成立するか観察。この少年は発症せず。

我々の周りには 病原微生物が沢山いる

- さまざまな病原微生物: ウィルス、細菌、真菌、寄生虫
病原性とは、微生物が感染を成立させて、いろいろな程度に病気を引き起こす力をいう。
- 共生だけではすまされない。
しかし、共生は重要。例: 善玉腸内細菌
- 我々の体はこれらから自らを守る必要がある。免疫はそのためのシステム。免疫は流行病(疫)からまぬかれる(免)という意味。多くは「一度かかった伝染病には二度はかかるない」という現象を指す言葉としても使われる。
- エイズで免疫の力が落ちると感染症や腫瘍(癌)での死亡が高率となり、免疫が重要なことが分かる。

いろいろな微生物に対して いろいろな反応の仕方がある

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley,
and Miranda Robertson,
*Immunity: The Immune Response in
Infectious and Inflammatory Disease,
Primers in Biology,*
2007, Figure1.1
from Online Resource Centres (Oxford
University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley,
and Miranda Robertson,
*Immunity: The Immune Response in
Infectious and Inflammatory Disease,
Primers in Biology,*
2007, Figure1.1 4
from Online Resource Centres (Oxford
University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

- 食細胞は、微生物に保存され、哺乳類にはない成分を認識して取り込み破壊する。
- リンパ球の一種のB細胞は抗体を作り、微生物と反応、それを引き金に食細胞が微生物を取り込み破壊する。
- ウィルスのように細胞内で増殖する病原体には、それから生じるペプチド断片を、細胞表面で認識するシステムがあり、これをキラーT細胞が認識して、感染細胞ごと破壊する。

免疫に関する細胞=主に白血球

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除
しました。

Charles Janeway et al.,
Immunobiology 6th Edition,
Garland Science, 2005, p.5
Fig.1.4

- 白血球の中に好中球、単球・マクロファージ、樹状細胞、リンパ球などがある。
- **好中球**は細菌を食べたり(貪食)、殺したり(殺菌)する。
- **単球・マクロファージ**は侵入した異物を非特異的に貪食する。その他、抗原をリンパ球に提示したり、免疫を促進したり、壊れた細胞を貪食して掃除したりする。
- **樹状細胞**は抗原提示がもっとも強力な細胞

リンパ球には大きく分けて2種類がある

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease, Primers in Biology,
2007, Figure1.6
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

- B細胞は骨髓(bone marrow)で作られる。B細胞は抗体(免疫グロブリン)を產生する。
- T細胞は胸腺(thymus)で作られる。T細胞はCD4+のヘルパー型T細胞やCD8+の細胞傷害性T細胞などがある。T細胞抗原
- T細胞受容体(TCR)で、相手の細胞の中にある抗原を、MHC分子という抗原を載せる分子の助けで認識する。
- 抗原とは、免疫が反応する相手の分子。抗原提示とは、T細胞に細胞内の抗原をMHC分子に載せて示すこと。
- ナチュラルキラー(NK)細胞もリンパ球の一種

免疫が関与する種々の疾患

	自己抗原	外来抗原
免疫応答が高すぎる	?	?
免疫応答が低すぎる	?	?

免疫が関与する種々の疾患

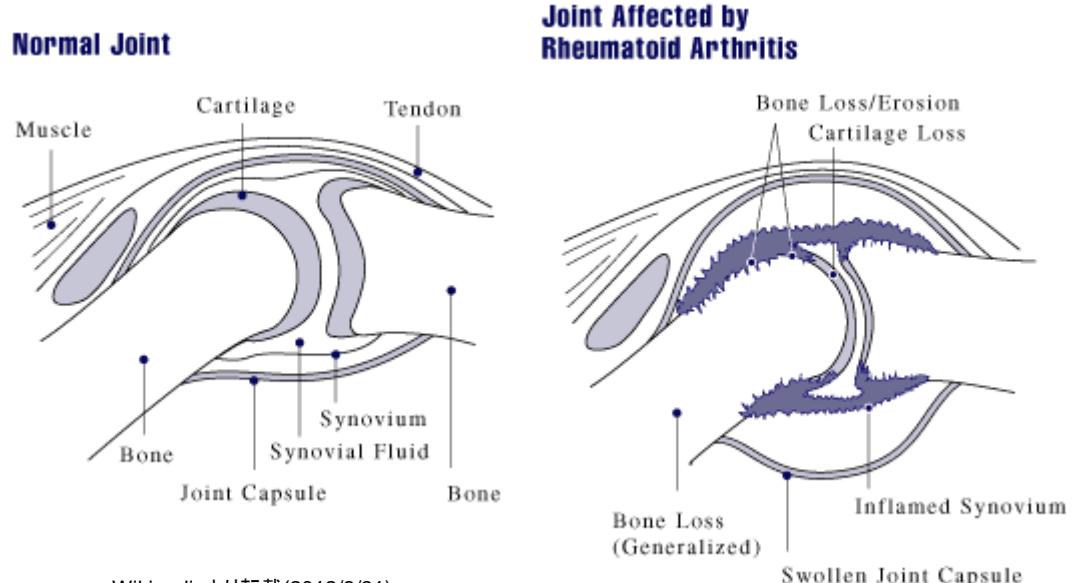
	自己抗原	外来抗原
免疫応答が高すぎる	自己免疫疾患	アレルギー
		移植拒絶
免疫応答が低すぎる	癌	感染症

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA)



Wikipediaより転載(2011/10/26)

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3a/Arthrite_rhumatoide.jpg



Wikipediaより転載(2012/8/31)

http://ja.wikipedia.org/wiki/ファイル:Rheumatoid_arthritis_joint.gif

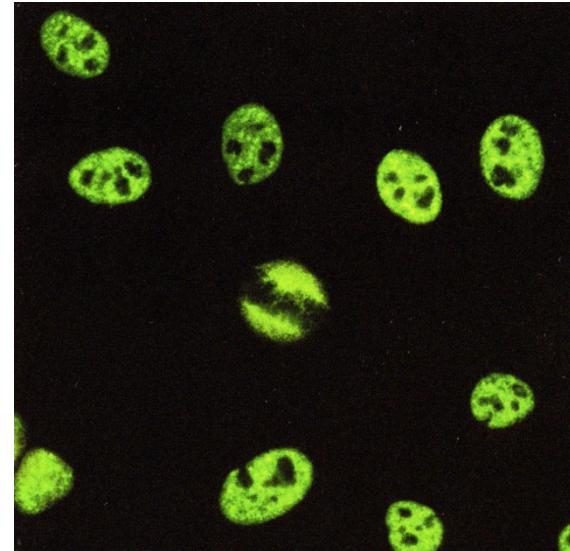
- 原因不明の全身性炎症性疾患。慢性関節破壊が進行する。関節の滑膜が主病変で、滑膜の増殖、炎症から軟骨、骨が破壊される。
- 肺線維症、血管炎などの全身症状をきたすことがある。
- IgGのFc部分に対する自己抗体(リウマトイド因子)やシトルリン化された自己抗原に対する自己抗体が高頻度に検出される。

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE)

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

全身性エリテマトーデスの症状画像

頬部紅斑



抗核抗体：

患者血清を細胞と反応させると、核が染まる
=核の成分と反応する抗体がある。

- 複数の遺伝的影响のもとに、**自己の細胞成分** (nucleochromatin, spliceosomeなど)に対するT細胞、B細胞の免疫応答が生じ、結果として病態形成性IgG自己抗体、免疫複合体、抗体依存性細胞傷害、自己反応性T細胞などが生じ、腎臓、心臓、肺、中枢神経、血管など全身の臓器障害が引き起こされる。

自己免疫性甲状腺疾患

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

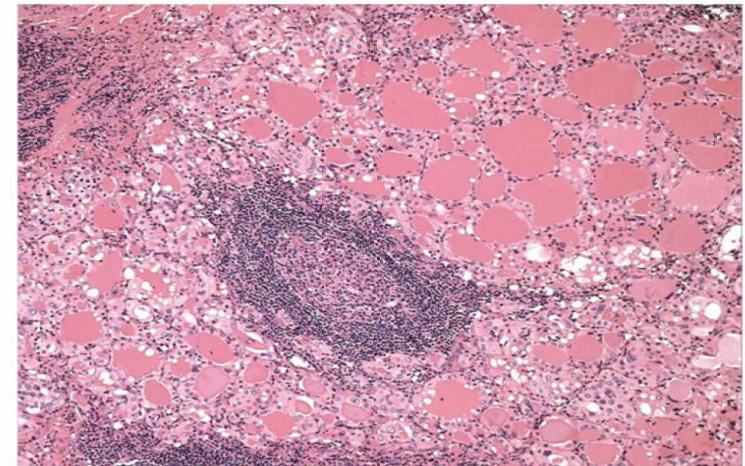
Tak W. Mak and Mary E. Saunders,
*The Immune Response:
Basic and Clinical Principles*,
Elsevier, 2006
p.979 Figure29-5

TSH受容体、サイログロブリン、甲状腺ペリオキシダーゼなど
甲状腺内の自己抗原に対する自己抗体が検出される



courtesy of Dr. Dario Surace

甲状腺機能亢進症



courtesy of Sylvia L. Asa, M.D., Ph.D.

橋本病: 甲状腺機能低下症

話のすじみち

- 免疫の重要性
- 自然免疫と獲得免疫
- 獲得免疫の特徴: 特異性と無限な多様性
外敵を認識し、記憶する:
ここに潜む必然と偶然
- 獲得免疫で起こる不具合、その回避と病気:
ここに潜む必然と偶然
- 何が免疫学に求められているか

生体を守る免疫システムには 大きく分けて2つある

- **自然免疫**

非特異的防御(皮膚、粘膜、マクロファージ、好中球などの食細胞、NK細胞、補体など)

生体には、もともと生まれながら幅広い微生物に反応する力があり、素早い反応で防御する。「二度かかりなし」とは関係なし。

ミミズなど下等な動物にも存在する。

- **獲得免疫**

抗原特異的免疫(リンパ球によって担われる)

強力で、**免疫学的記憶**がある=ワクチンはこの効果を狙っている。

ヤツメウナギより進化した魚類以降に見られる。

マクロファージに発現する受容体

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
*Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory
Disease, Primers in Biology*,
2007, Figure1.7
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

- マクロファージは自然免疫で多彩な働きをする細胞
- その細胞には、いろいろな受容体(receptor)が発現している。
- 病原体の保存された成分に対する受容体、死んだりした正常組織の成分を認識するスカベンジャー受容体などがある。
- これで十分か？

Toll like Receptor (Toll様受容体、TLR)

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda
Robertson,
*Immunity: The Immune Response in Infectious and
Inflammatory Disease, Primers in Biology*,
2007, Figure3.32

from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

- 細菌や真菌の細胞壁成分を細胞表面で認識したり、ウイルスや微生物の核酸を細胞内で認識。
- 細胞内のシグナルを介して、炎症性のサイトカインやI型インターフェロンを産生、生体を微生物排除やウイルスの対する抵抗性を誘導。獲得免疫を増強する作用(アジュバント効果)もある。
- 10種程度の受容体で、ほとんどの病原微生物を認識。有害でなかつたり、共生している生物に対しては、TLRの発現の低下などのメカニズムで反応を回避している。

自然免疫と獲得免疫の違い

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を
削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley,
and Miranda Robertson,
*Immunity: The Immune Response in
Infectious and Inflammatory Disease,*
Primers in Biology,
2007, Figure1.1
from Online Resource Centres (Oxford
University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

- 自然免疫系は、微生物に保存された成分を認識し、数時間で活性化されるが、活性効率はそれ以前の感染の影響はない。
- 多くの病原微生物は、自然免疫による破壊から逃れるべく進化する。
- 獲得免疫：例えばBリンパ球から作られる抗体は、無数の標的を認識できる可能性があるが、病原微生物との最初の遭遇から機能するまでに2-4日かかる。しかし、その病原体に特異的であり、その反応は記憶として残り、再度同じ病原微生物が侵入したときには素早く反応する。

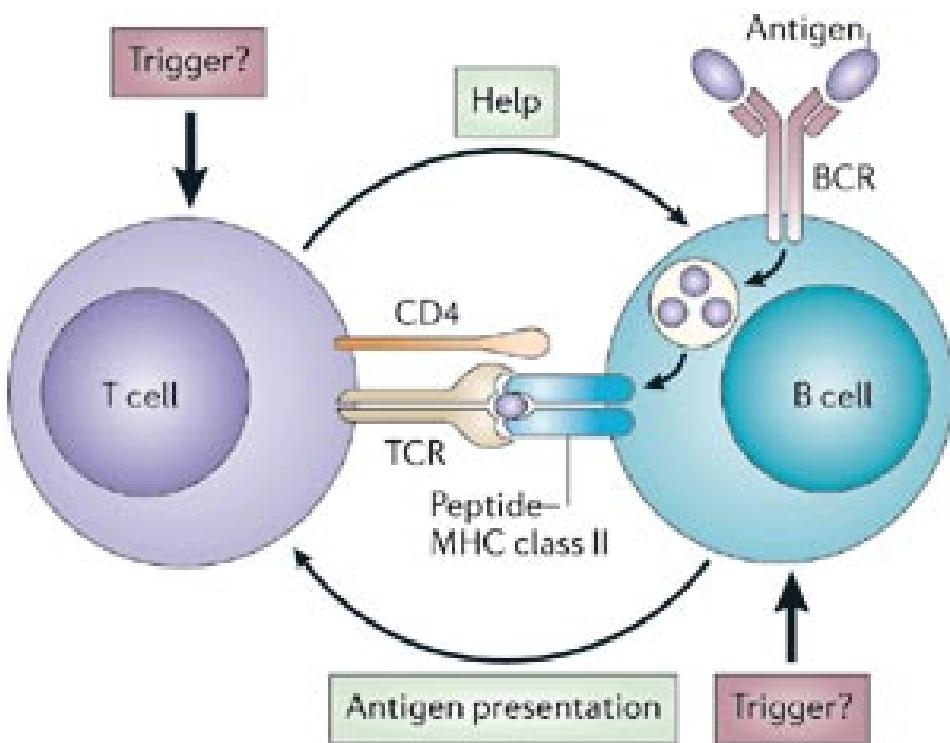
獲得免疫は本当に必要か

- ミミズなど下等生物は自然免疫だけで生活している。おそらく自己免疫疾患などは存在しないであろう。
- 限られた環境で、特に周りに強力な感染性微生物が存在しない場合は、自然免疫だけで何とかなるのではないか。
- 生物が今までと異なる場所に移動する、感染性の強い微生物に囮まれるなどの場合、獲得免疫は必要となるのではないか？別の惑星にも行ける？
- あなたにとってどちらが良いか？

話のすじみち

- 免疫の重要性
- 自然免疫と獲得免疫
- 獲得免疫の特徴: 特異性と無限な多様性
外敵を認識し、記憶する:
ここに潜む必然と偶然
- 獲得免疫で起こる不具合、その回避と病気:
ここに潜む必然と偶然
- 何が免疫学に求められているか

獲得免疫システムの抗原認識



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

Jonathan C. W. Edwards & Geraldine Cambridge (2006) B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases, *Nature Reviews Immunology* 6:394-403, p.395 Fig.1

- B細胞はB細胞抗原受容体(B cell receptor: BCR=免疫グロブリン)を介して、抗原を認識。免疫グロブリンは可溶性分子ともなる(=抗体)。
- T細胞はT細胞抗原受容体(T cell receptor: TCR)を介して、抗原提示細胞(樹状細胞、B細胞、マクロファージなど)上に発現するMHC分子とその上のペプチドを認識する。

B細胞、T細胞の抗原受容体とその多様性を生み出す受容体遺伝子の再構成

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease, Primers in Biology,
2007, Figure1.10
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease, Primers in Biology,
2007, Figure1.11
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

B細胞の膜型の免疫グロブリンは、分化して形質細胞になると
膜貫通部分と細胞内部分がなくなり分泌型となる

1つ1つのB細胞内で免疫グロブリン遺伝子は遺伝子再構成を
起こし、多様性を獲得する

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda
Robertson,
*Immunity: The Immune Response in Infectious and
Inflammatory Disease, Primers in Biology*,
2007, Figure6.19

from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda
Robertson,
*Immunity: The Immune Response in Infectious and
Inflammatory Disease, Primers in Biology*,
2007, Figure7.3

from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

免疫グロブリン遺伝子の組み換え

切断端にヘアピンが形成され、鑄型(ゲノムの配列)に依存する、または依存しない塩基が追加され、多様性が拡大する。偶然の存在。

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley,
and Miranda Robertson,
*Immunity: The Immune Response in
Infectious and Inflammatory Disease,
Primer in Biology,*
2007, Figure7.3
from Online Resource Centres (Oxford
University Press)

[http://www.oup.com/uk/orc/bin/97801992
06148/01resources/figures/](http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/)

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley,
and Miranda Robertson,
*Immunity: The Immune Response in
Infectious and Inflammatory Disease,
Primer in Biology,*
2007, Figure7.6
from Online Resource Centres (Oxford
University Press)

[http://www.oup.com/uk/orc/bin/97801992
06148/01resources/figures/](http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/)

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley,
and Miranda Robertson,
*Immunity: The Immune Response in
Infectious and Inflammatory Disease,
Primer in Biology,*
2007, Figure7.7
from Online Resource Centres (Oxford
University Press)

[http://www.oup.com/uk/orc/bin/97801992
06148/01resources/figures/](http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/)

主要組織適合遺伝子複合体分子

major histocompatibility complex molecule MHC分子

組織適合性とは、移植の時の拒絶反応の有無のこと

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley,
and Miranda Robertson,
*Immunity: The Immune Response in
Infectious and Inflammatory Disease,
Primers in Biology,*
2007, Figure4.2
from Online Resource Centres (Oxford
University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
*Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease,
Primers in Biology,*
2007, Figure4.5
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

- 細胞内の分子をT細胞に認識してもらう必要から、細胞内のペプチドを結合し、細胞表面で提示する分子が出来た。
- 細胞内のペプチドを提示するのがclass I分子。細胞外から取り込んだ微生物のペプチドを提示するのがclass II分子

MHC分子のclass I分子とclass II分子

細胞内のペプチド を提示するclass I分子

小胞体 →

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を
削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease, Primers in Biology,
2007, Figure4.2
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

細胞外から取り込んだ 微生物のペプチドを 提示するclass II分子

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease, Primers in Biology,
2007, Figure4.14
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

エンドゾーム

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease, Primers in Biology,
2007, Figure4.17
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

MHC分子は多型性に富み、その多型はペプチドを収容する溝に集中している

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease, Primers in Biology,
2007, Figure4.6
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley,
and Miranda Robertson,
Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease,
Primers in Biology,
2007, Figure4.7
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

- ・染色体上には複数のMHC分子をコードする遺伝子座があり(=多重性)、またそれぞれのMHC分子の多くは500種類にも及ぶ多型を有している。
- ・1つの細胞では、母方、父方からのアレルにコードされたMHC分子が発現している。
- ・これにより個人の病原微生物のペプチドを提示する質的違い(=免疫応答の違い)が生じ、MHCの多型は種全体の保持に役立っていると考えられる。MHCは免疫応答を決める遺伝子とも言われている。
- ・しかし、この多型が、臓器移植の際の個人の違いの認識につながっている。

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley,
and Miranda Robertson,
Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease,
Primers in Biology,
2007, Figure4.8
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

内的偶然性と外的刺激により、個体のリンパ球の抗原受容体のレパートリーは個性的になる

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease, Primers in Biology,
2007, Figure5.37
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease, Primers in Biology,
2007, Figure1.12
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

微生物の感染があると、その抗原特異的なリンパ球がクローンとして増殖し、微生物を排除するが、排除後は数が減少し、メモリー細胞として生き残る。
MHCの多様性は種としての防御能、抗原受容体の多様性は個体の防御能を担保する。

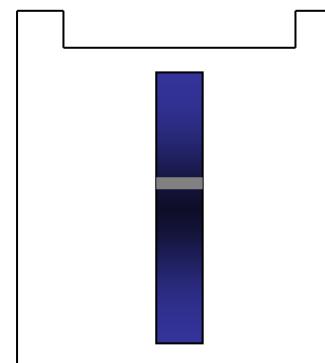
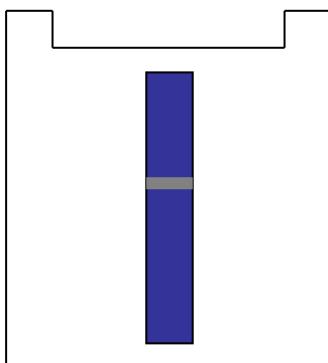
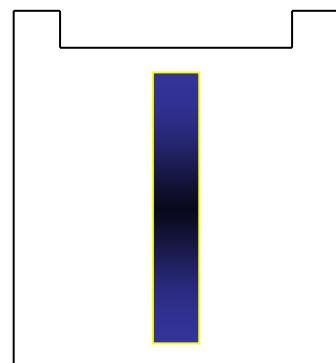
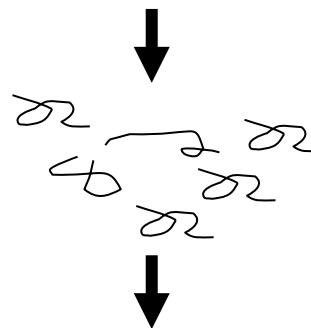
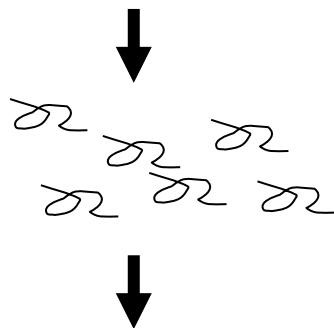
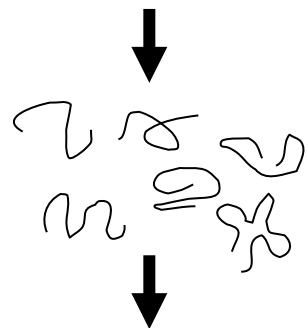
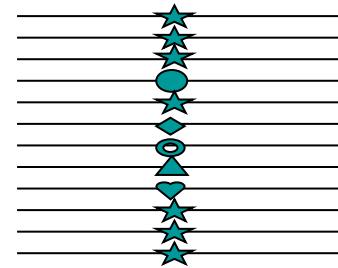
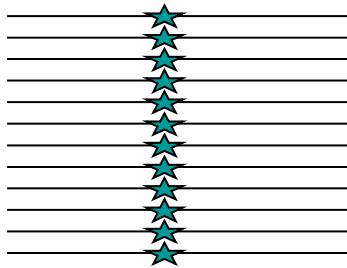
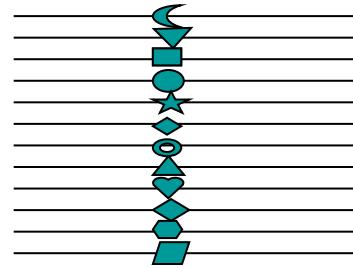
TCR clonality analysis by RT-PCR/SSCP

(Single Strand Conformation Polymorphism)

Heterogeneous T cell
Population: in CDR3

Single clone

Accumulation of a
distinct clonotype



抗原特異的T細胞は
クローナルな増殖を
する。
それを集団の中で
いかに検出するか？

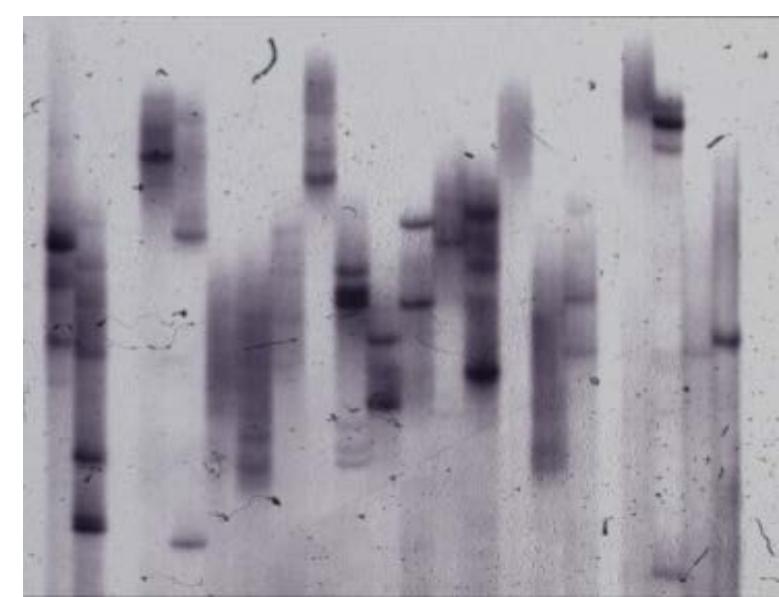
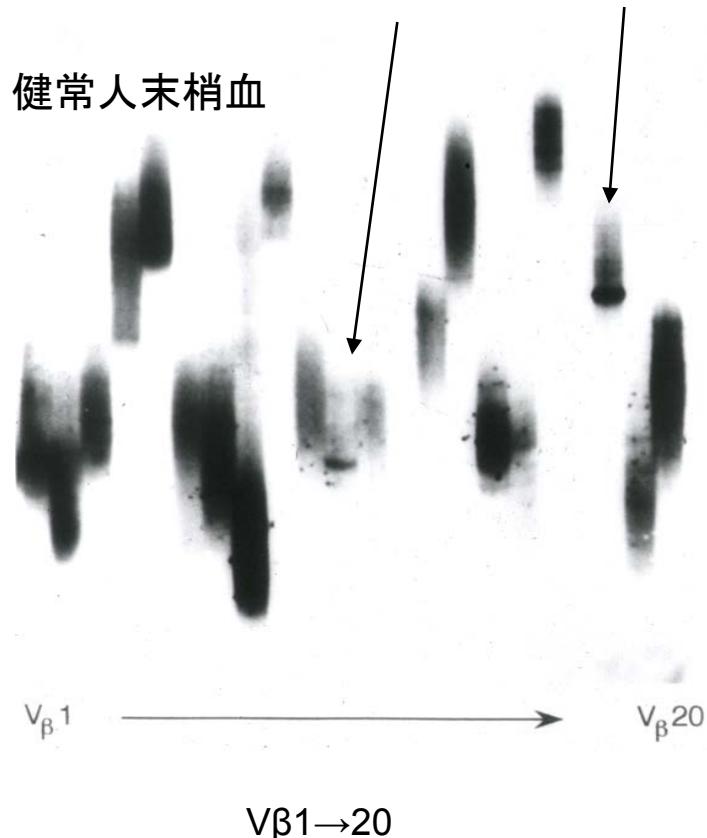
一本鎖のDNAはそ
の核酸配列により、
それぞれ異なる立体
構造をとるので、
電気泳動でそれを検
出するシステムで
クローナルな増殖を
可視化できる。

K Yamamoto
1992

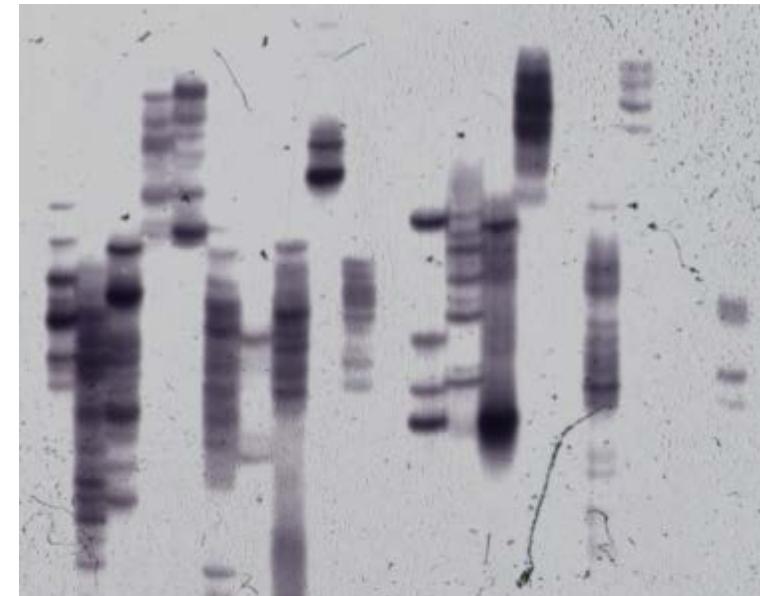
TCRのクロナリティ解析

以前の感染かワクチンの記憶か？

健常人末梢血



関節リウマチ患者の関節滑膜組織



話のすじみち

- 免疫の重要性
- 自然免疫と獲得免疫
- 獲得免疫の特徴: 特異性と無限な多様性
外敵を認識し、記憶する:
ここに潜む必然と偶然
- 獲得免疫で起こる不具合、その回避と病気:
ここに潜む必然と偶然
- 何が免疫学に求められているか

リンパ球の抗原受容体は自己反応性？

- T細胞抗原受容体(TCR)、B細胞抗原受容体(BCR)はV(D)J組み換え、遺伝子変換(gene conversion)、体細胞突然変異などにより、抗原特異性の多様化が生じるが、これらランダムに生じた抗原受容体の半数以上が自己の抗原と反応しうることが報告されている。
(何でA型のヒトはB型に対する抗体を持っているのか？)
Ignatowicz L et al. Cell 84:521,1996,
Wardemann H et al. Science 301:1374, 2003
- 毎日数百万の異なるリンパ球が産生されていることから、これらの自己反応性のリンパ球が、抗原受容体からのシグナルで増殖しない種々のメカニズムがなくてはならない。
- あらゆる外来抗原への反応性を保証しつつ、自らとは反応しないメカニズムが免疫寛容

すべての抗原を認識できる代償→自己の成分との反応 ⇒自己との反応の回避=免疫寛容(トレランス)

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を
削除しました。

Charles Janeway et al.,
Immunobiology 6th Edition,
Garland Science, 2005,
p.570 Fig.13.11

抗原受容体の遺伝子組み換えで、
無限の抗原特異性にリンパ球が出来
る=自己の成分と反応するリン
パ球も出来る

自己と反応するリンパ球は、分化
成熟の過程で除かれるのが基本

- すべてのものと反応出来る可能性を手
にいれた代わりに、危険も生じる=自
己との反応。
- リンパ球が自己の成分と反応しないこと
を、免疫学的寛容(トレランス)と呼ぶ。
- T細胞は胸腺、B細胞は骨髄で成熟す
るが、成熟する過程で、自己の成分と
強く反応するリンパ球は除かれる。中
枢性免疫寛容
- 胸腺や骨髄以外のところ(末梢という)
でも、自己の成分と反応しないメカニズ
ムが幾つかある。
- 制御性T細胞はトレランスを維持する重
要な細胞。

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Charles Janeway et al., *Immunobiology 6th Edition*,
Garland Science, 2005, p.573 Fig.13.14

末梢でも自己と反応するリンパ球は除かれるか、
制御性T細胞などにより反応を抑えられる

中枢性免疫寛容: リンパ球が成熟する器官＝受容体が完成されるところ(B細胞は骨髓、T細胞は胸腺)で、自己反応性のものは除去される

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease, Primers in Biology,
2007, Figure12.3
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

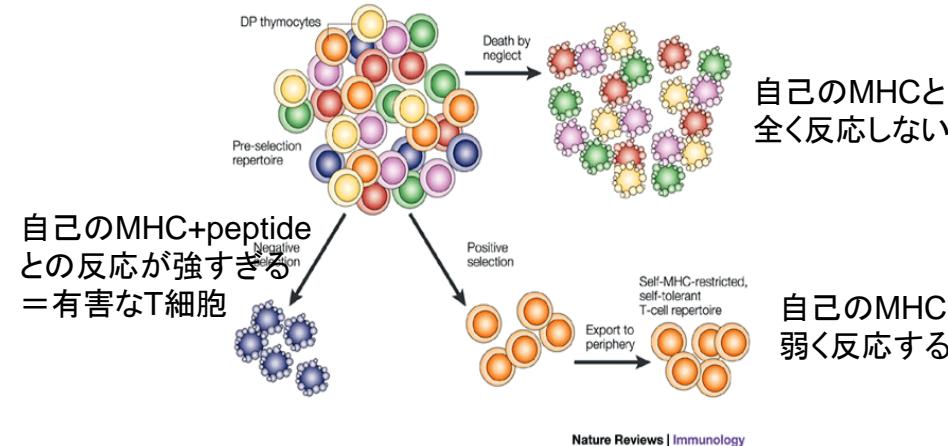
著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease, Primers in Biology,
2007, Figure12.4
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

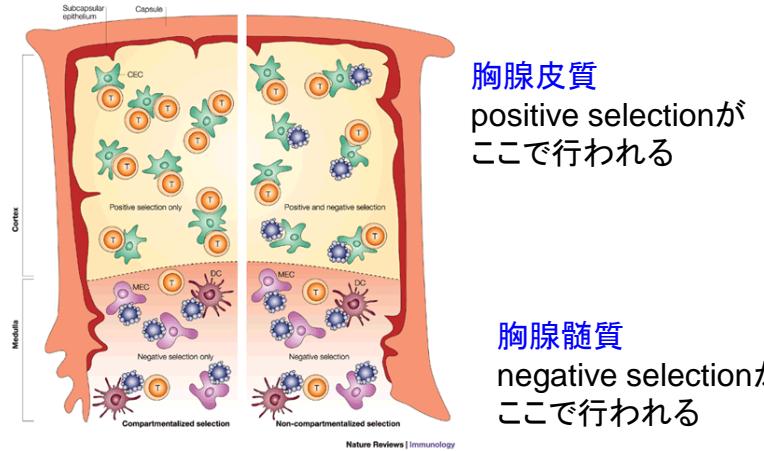
<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

Ｔ細胞の中核性免疫寛容

central immunological tolerance



Ed Palmer (2003) Negative selection - clearing out the bad apples from the T-cell repertoire. *Nature Reviews Immunology* 3: 383-391, p.384 Fig.1



Ed Palmer (2003) Negative selection - clearing out the bad apples from the T-cell repertoire. *Nature Reviews Immunology* 3: 383-391, p.386 Fig.2

- $\alpha\beta$ 型TCRを発現するT細胞のほとんどは胸腺で分化。DN細胞からDP細胞を経てSPの成熟CD4細胞やCD8細胞になる。
- 初期のレパートリーをもつDP細胞の1-5%がSP細胞に分化する。
- 自己のMHC+peptideと弱く反応するT細胞は、末梢でMHC+外来抗原と強く反応することが期待されるので選択される=positive selection
- 自己反応性が強く生体に有害な幼若T細胞は胸腺内で排除される=negative selection

末梢性免疫寛容

：中枢性免疫寛容で除去されなかつた自己反応性リンパ球の活性化の阻止または抑制するメカニズム

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and
Miranda Robertson,
*Immunity: The Immune Response in
Infectious and Inflammatory Disease,
Primers in Biology,*
2007, Figure12.6
from Online Resource Centres (Oxford
University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

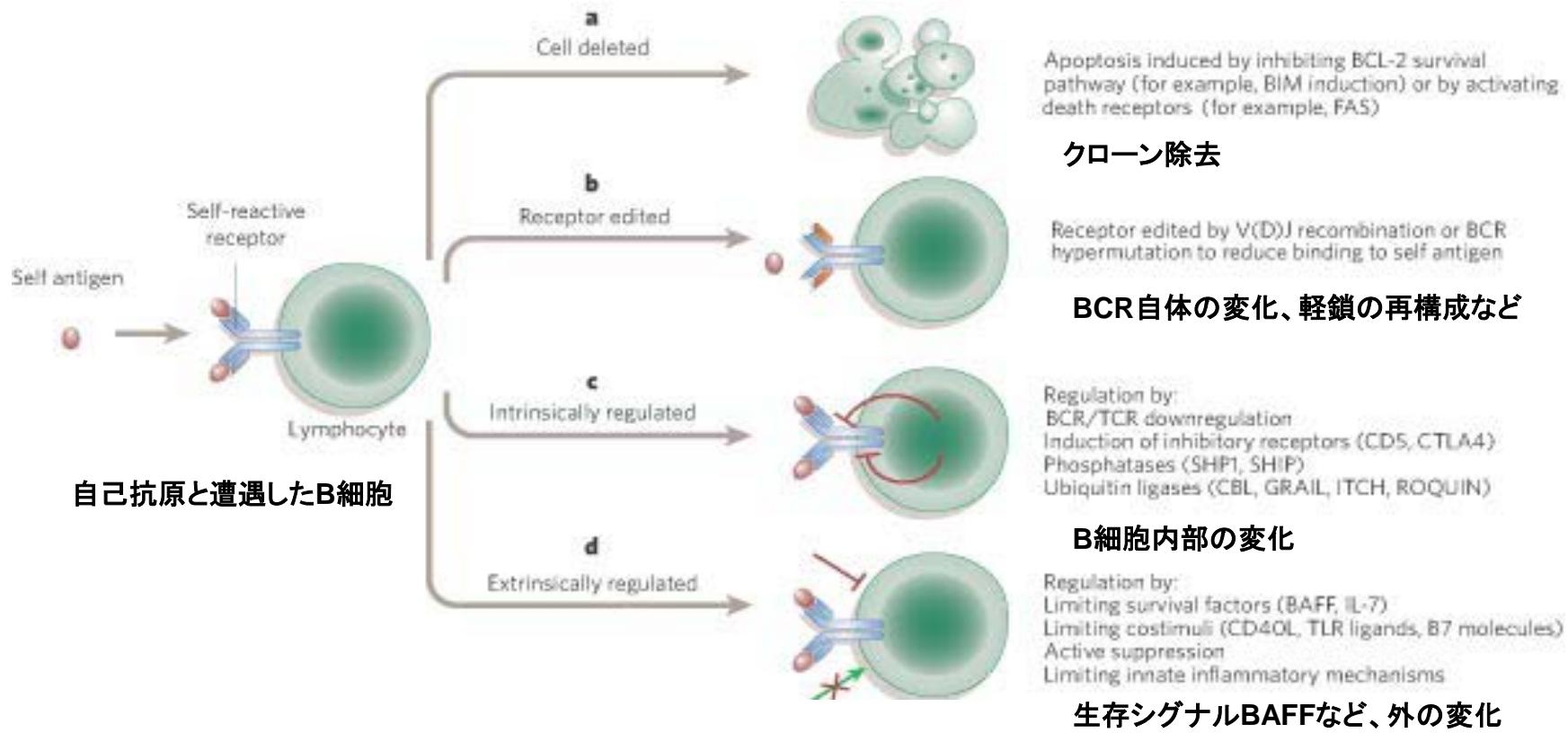
著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and
Miranda Robertson,
*Immunity: The Immune Response in Infectious
and Inflammatory Disease, Primers in Biology,*
2007, Figure12.8
from Online Resource Centres (Oxford University
Press)

[http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01
resources/figures/](http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/)

- 通常の状態の樹状細胞は、補助刺激分子(B7など)やサイトカインの発現は高くなく、自己反応性T細胞をアポトーシスに導く。
- 制御性T細胞(Treg)は、IL-10やTGF- β および細胞接触を介したシグナルなど複数のメカニズムで、自己反応性T細胞を抑制する。

B細胞も分化の場(骨髄)、末梢で種々のメカニズムで免疫寛容になる



免疫システムは体に良いだけではない トレンランスは破綻することがある

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Charles Janeway et al., *Immunobiology 6th Edition*,
Garland Science, 2005, p.571 Fig.13.13

- **自己抗原の提示**

- 1) **交感性眼炎**: 片側に穿孔性の外傷を受けた1-2ヶ月後に両眼に起きてくるブドウ膜炎。もともと免疫系にさらされていない眼の中のブドウ膜が、外傷によりさらされ、抗原提示され、ブドウ膜に対する自己免疫反応が惹起
- 2) **Cryptic epitope** (自己分子中で適正に抗原提示されていないエピトープ) の提示: 抗原処理の変化、樹状細胞の活性化など

- **自己抗原の変化**

- 1) **薬剤による自己抗原の変化** (S-S結合の解離など)
- 2) **転写後修飾**: 紫外線 \rightarrow ケラチノサイトのアポトーシス \rightarrow 種々の自己抗原がリン酸化
- 3) **T細胞バイパス**: B細胞エピトープに異種抗原がつき、そこをT細胞が認識

- **分子相同意** (molecular mimicry) : 意外に多い
- **制御性T細胞の機能不全**

分子相同性の可能性

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Tak W. Mak and Mary E. Saunders,
*The Immune Response:
Basic and Clinical Principles*,
Elsevier, 2006
p.1004 Figure29-10

- A群β溶血連鎖球菌に感染後1–5週して、リウマチ熱が発症：溶連菌の細胞壁とヒトの心筋ミオシン、心筋の筋鞘や筋鞘下筋形質などの共通性が指摘されている。
- 細菌のカンピロバクターと末梢神経組織のガングリオシッドの共通抗原で、ギラン-バレー症候群？

分子相同性によるT細胞レベルでの自己免疫応答惹起

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease, Primers in Biology,
2007, Figure12.10
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

- ウィルス蛋白と自己の蛋白が同じ抗原決定ペプチド配列(エピトープ)を持つ場合、その自己抗原を発現する細胞も免疫応答の対象になる。

関節リウマチ(rheumatoid arthritis, RA)

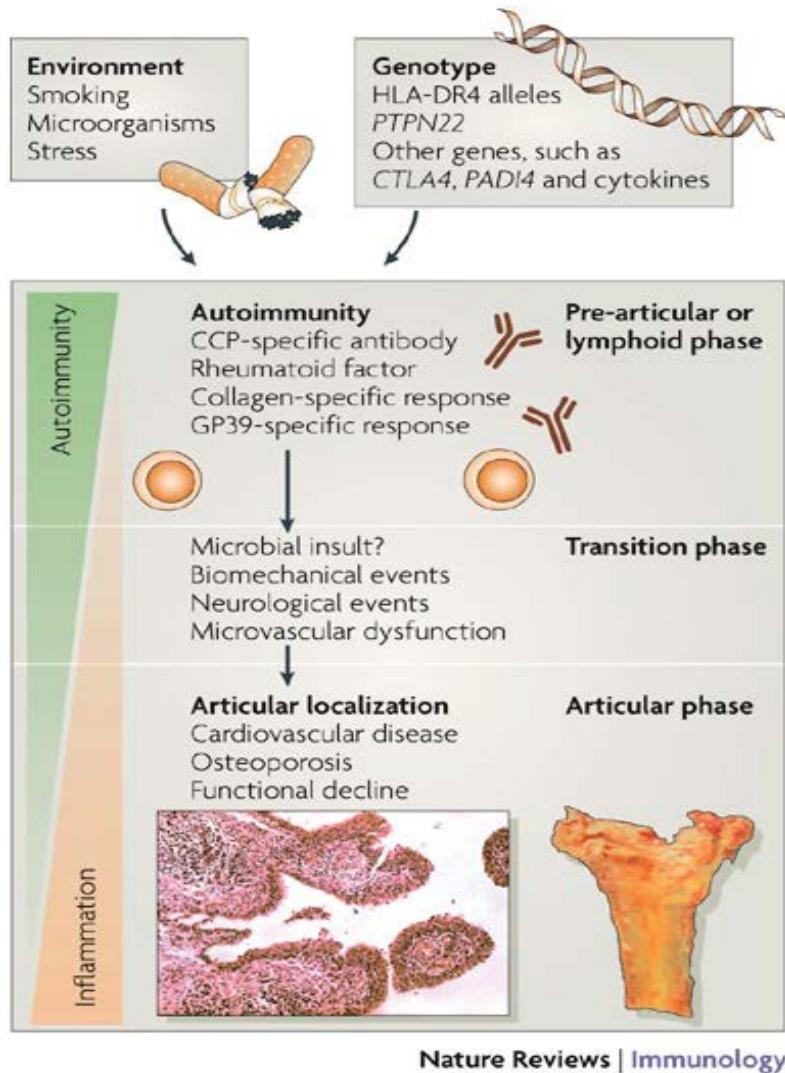
原因が不明の自己免疫現象を背景とした多発性関節炎を主体とする進行性炎症性疾患で、血管炎、皮膚潰瘍、胸膜炎、肺線維症など、関節外の症状をきたすこともあり、全身性疾患である。



Wikipediaより転載(2011/10/26)

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3a/Arthrite_rhumatoide.jpg

関節リウマチ(RA)の病態形成の仮説



- **関節炎が起きる前の免疫異常**
リウマトイド因子、抗シトルリン化蛋白抗体などの**自己免疫**は**関節炎発症の数年前から**見られる。どうしてT細胞、B細胞のトレランスが破られるか？
遺伝要因？環境要因？
- **関節での一過性の炎症**
何らかのトリガーで**関節の炎症が惹起**。遺伝要因？環境要因？
- **持続的な慢性関節炎**
炎症が**関節破壊**やその他の**随伴症状**を引き起こす。
- しかし、**関節破壊が再び新しい「自己抗原」を生み**、自己免疫反応を促進することもあるであろう。

蛋白のシトルリン化酵素である ペプチジルアルギニンデイミナーゼ4 (*PADI4*) 遺伝子の 機能的ハプロタイプが関節リウマチと関連する

Suzuki A, Yamada R et al. Nature Genetics 34:395-402, 2003

	Haplotype frequency		SNP ID as padi4_x																
Haplotype_id	Case	Control	89	90	91	92	93	94	104	95	96	97	98	99	100	101	102	103	105
haplotype_1	0.52	0.60	A	C	C	C	C	C	C	G	T	T	C	A	T	T	C	A	C
haplotype_2	0.32	0.25	G	T	T	G	A	T	T	C	C	A	T	G	C	C	C	C	
haplotype_3	0.06	0.04	G	T	T	G	A	T	T	C	C	A	T	G	C	C	T	C	
haplotype_4	0.06	0.04	G	T	T	G	C	T	C	G	T	T	C	G	C	C	C	A	

† Akari Suzuki, Ryo Yamada et al. (2003) Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis, *Nature Genetics* 34:395-402, p.398 Table2

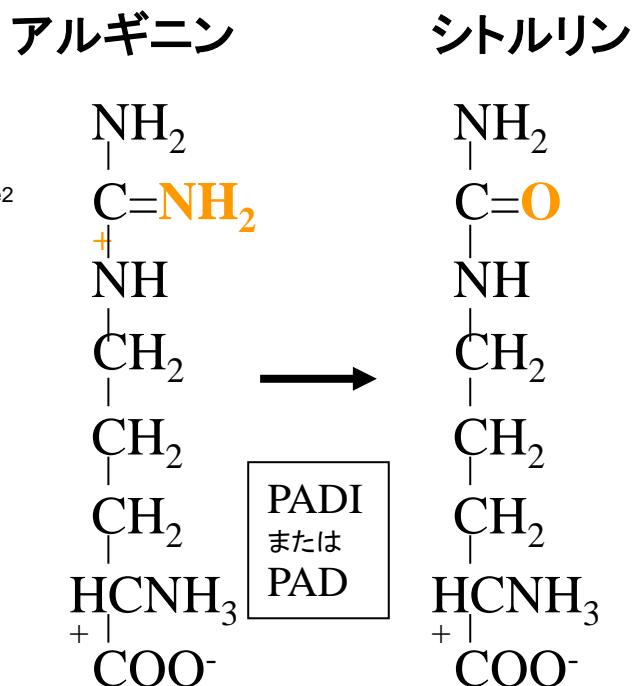
2つの主なハプロタイプ=遺伝子型が存在

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Robert M Plenge (2009)

Recent progress in rheumatoid arthritis genetics: one step towards improved patient care

Current Opinion in Rheumatology 21:262-271
p.267 Fig.3



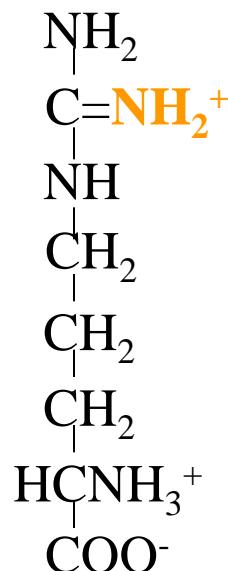
PADI(PAD)によるタンパクのシトルリン化とは

- **シトルリン：**

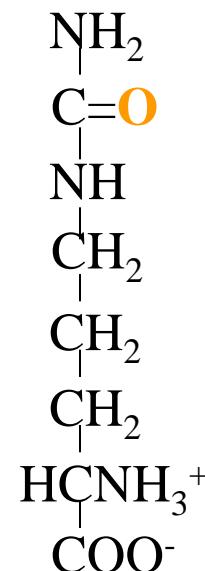
20種類のゲノムにコードされたアミノ酸以外の
天然アミノ酸(ヒト生体内にも広く存在)

タンパク分子中のシトルリンの生理的意義はま
だ不明

アルギニン



シトルリン



PADI

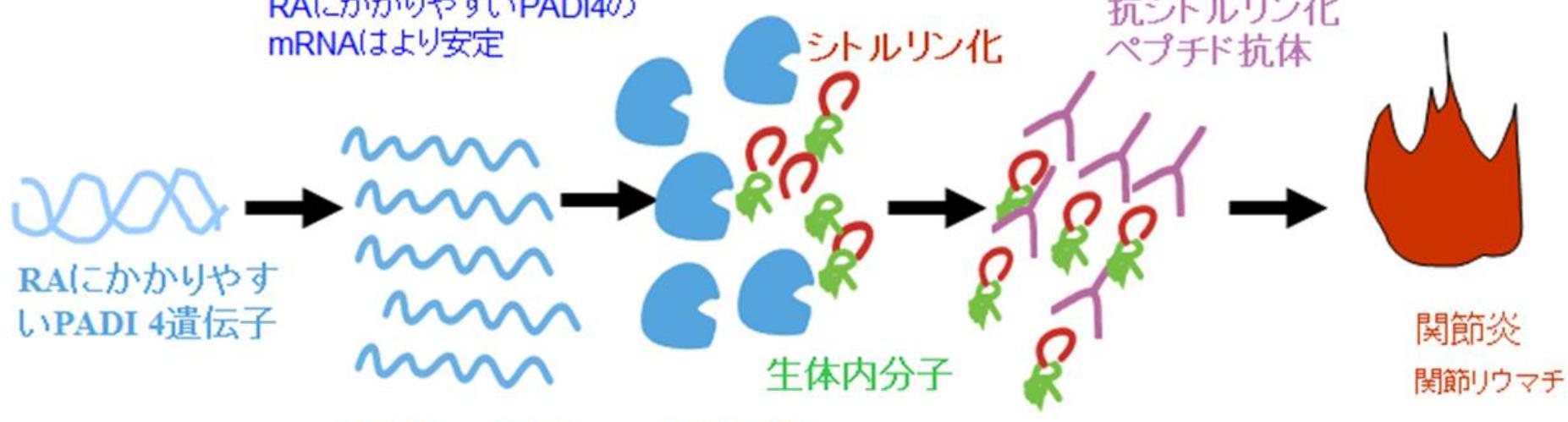
陽性荷電がなくなると、
非共有結合が影響を受け、
蛋白の立体構造、機能、
抗原性が変化する可能性あり

抗シトルリン化蛋白抗体の臨床上の重要性

anti-citrullinated protein/peptide antibody: ACPA: 現時点では抗CCP抗体として測定

- 抗シトルリン化蛋白抗体は非常にRA特異的である。
例として感度80%, 特異度 98%
Pinheiro GC et al. Ann Intern Med 139:234,2003
- 抗シトルリン化蛋白抗体はRAの早期より出現する。抗シトルリン化蛋白抗体は25%の患者でRAの症状が出現する1.5-9年前より検出されている。
Rantapaa-Dahlqvist S et al.
Arthritis Rheum 48;2741, 2003
- 抗シトルリン化蛋白抗体はRAの骨びらんと相関する。抗シトルリン化蛋白抗体はX線上の骨破壊の良い予測因子である。
Meyer O et al. Ann Rheum Dis 62:120,2003

RAにかかりやすいPADI4の
mRNAはより安定



SNP
↓
RAにかかりにくい
PADI 4遺伝子

PADI 4 mRNA
PADI 4酵
素

シトルリン化
抗シトルリン化
ペプチド抗体

生体内分子

シトルリン化
抗シトルリン化
ペプチド抗体

生体内分子

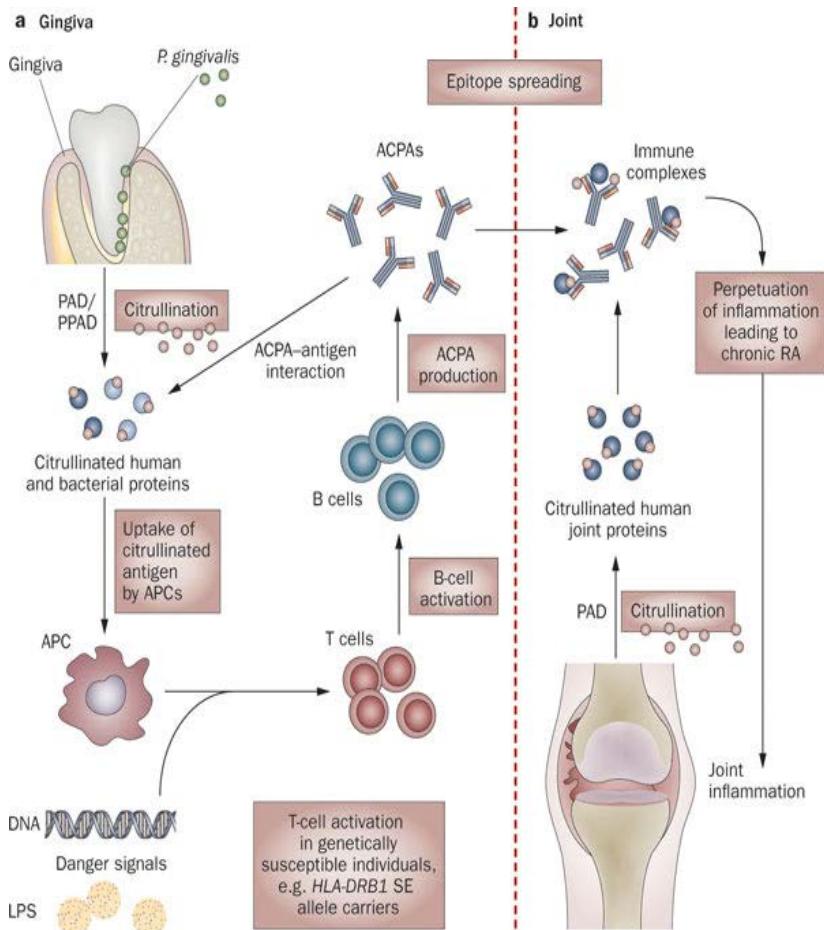
喫煙、蛋白のシトルリン化が慢性の関節炎につながる可能性の仮説

Klareskog L et al. *Seminars in Immunol* 23:92, 2011

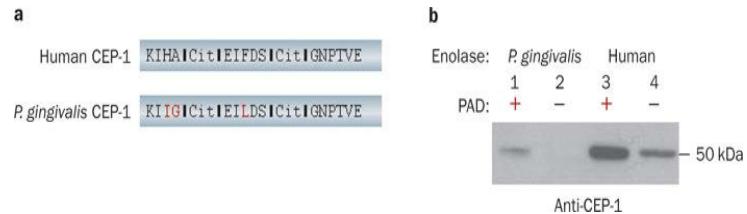
著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Lars Klareskog et al. (2011)
Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of
rheumatoid arthritis,
Seminars in Immunology 23(2):92-98
p.96 Fig.2

Periodontitis(歯周炎)と関節炎



† Karin Lundberg et al. (2010) Periodontitis in RA—the citrullinated enolase connection. *Nature Reviews Rheumatology* 6(12):727-730, p.728 Fig.1



† Karin Lundberg et al. (2010) Periodontitis in RA—the citrullinated enolase connection. *Nature Reviews Rheumatology* 6(12):727-730, p.728 Fig.2a, 2b

- ***P. gingivalis*の感染は、歯肉における細菌かヒトの蛋白のシトルリン化を誘導、LPS, DNAなどのdanger signalの存在下に特異的T細胞、B細胞を活性化。**
- 別のイベントで関節で炎症が起こると、**関節内で蛋白のシトルリン化が起こり、炎症が永続化する？。**
- ***P. gingivalis*の α -エノレースのa.a.5-21のシトルリン化部分は、ヒトと81%の相同意があり、ヒトの抗シトルリン化エノレース抗体はこれと交差反応する。**

癌細胞に対する免疫応答

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
*Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory
Disease, Primers in Biology*,
2007, Figure14.9
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

- NK細胞(ナチュラルキラー細胞)は、MHCクラスI抗原の発現が低下している腫瘍細胞やウイルス感染細胞を殺傷する。=癌に対する自然免疫。
- 免疫システムは正常細胞と異なる癌細胞の特徴を認識すると考えられる。=獲得免疫。
- 死んだ癌細胞から出された蛋白の断片はTLRを刺激し炎症性サイトカインやインターフェロンを出し、それにより、癌特異的なキラーT細胞の癌認識を増強する。

移植拒絶のメカニズム

なんで他人の臓器に対して拒絶反応が生じるのか？

- MHCのHCはhistocompatibilityで組織適合性(=移植の生着)を意味する。
- 臓器移植時の**拒絶反応**には超急性拒絶反応(既存の抗体による)、急性拒絶反応、慢性拒絶反応がある。
- 後者2つの反応に大きく関与しているのが、T細胞受容体が、**自己のMHCと外来ペプチド**と強く反応するように、**同種MHCとペプチドの組み合わせ**と強く反応してしまうことから起きる。

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

Anthony DeFranco, Richard Locksley, and Miranda Robertson,
Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease, Primers in Biology,
2007, Figure14.13
from Online Resource Centres (Oxford University Press)

<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/01resources/figures/>

話のすじみち

- 免疫の重要性
- 自然免疫と獲得免疫
- 獲得免疫の特徴: 特異性と無限な多様性
外敵を認識し、記憶する:
ここに潜む必然と偶然
- 獲得免疫で起こる不具合、その回避と病気:
ここに潜む必然と偶然
- 何が免疫学に求められているか

現在の自己免疫疾患治療法の問題点

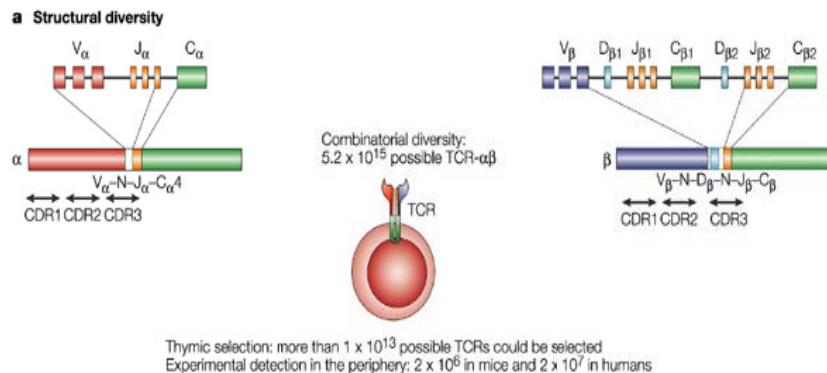
- 多くの自己免疫疾患は、ステロイド(免疫全体を抑えたり、炎症を抑える)や、免疫抑制薬により治療される。
- 自己免疫応答はこれらの治療でコントロールされることが多いが、免疫系全体を抑えてしまうので、感染症や発癌の可能性が高くなる。
- T細胞を選択的に抑制する薬物もあるが、、、
- 自己免疫疾患で病態を形成する抗原特異的な免疫応答だけを抑えることが出来れば、健常な免疫応答は低下しない。

免疫が関与する種々の疾患

これらの疾患を理想的にコントロールする方法の確立

	自己抗原	外来抗原
免疫応答が高すぎる	自己免疫疾患	アレルギー
		移植拒絶
免疫応答が低すぎる	癌	感染症

免疫学的寛容は抗原特異的である



‡ Janko Nikolic-Zugich et al. (2004) The many important facets of T-cell repertoire diversity. *Nature Reviews Immunology* 4: 123-132, p.125 Fig.2(a)

著作権の都合により、
ここに挿入されていた画像を削除しました。

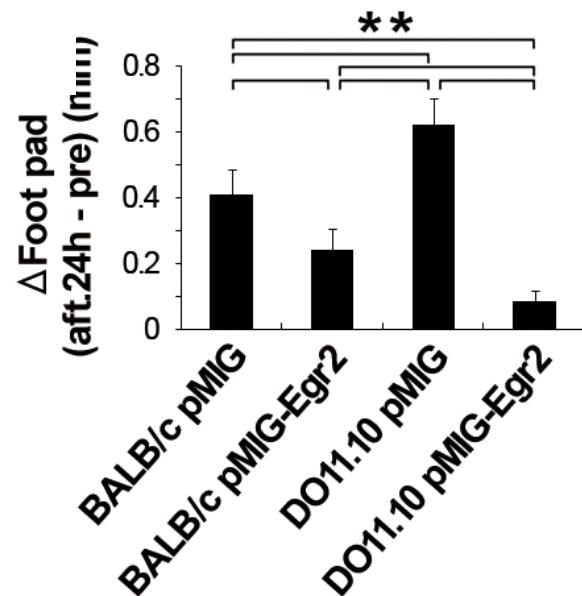
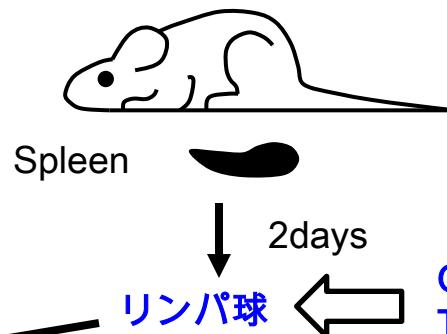
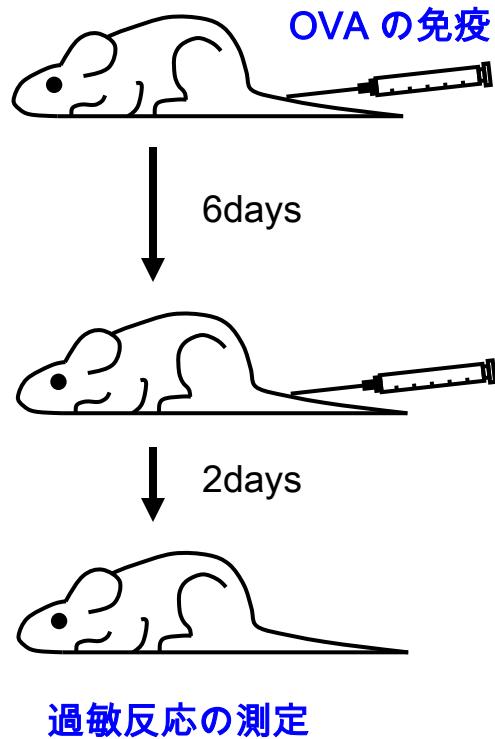
David Male, Jonathan Brostoff, David B Roth, Ivan Roitt,
Immunology 7th Edition,
Elsevier, 2006
p.344 Fig.19.1

抗原特異的に病的な免疫を制御し、
健常な免疫部分を残すことが
1つの理想的な免疫療法ではないか？

制御性T細胞は抗原特異的に効果を発揮？
経口免疫寛容

A系統の新生マウスにB系統マウスの細胞を投与し、
6週後にB系統とC系統マウスの皮膚を移植すると
B系統マウスのグラフとは生存するが、
C系統のグラフとは拒絶される。

OVAという抗原で誘導した過敏反応の抗原特異的抑制



制御機能を持つEgr-2遺伝子だけでなく、OVAに反応するT細胞受容体遺伝子も入れるとより強く過敏反応は抑制される。

Okamura T et al.

高次機能である脳と免疫：類似点はあるか？

- 高次機能としての特徴：外部事象の認識、記憶、個性：必然と偶然、そして選択、維持
- ゲノムに無い情報の創出？受容体遺伝子の再構成、シナプスの形成とネットワーク
- 免疫システムの個性：受容体のレパートリーとそのネットワークの違い？
- 脳の個性：意識、性格、人格？
- 脳の治療に、全体を抑制する治療法は理想的か？