

- 序文
- 第1章 リンパ球1
- I -1) 獲得免疫と自然免疫2
- I -2) 自然リンパ球 (ILCs) 4
- I -3) B1 細胞と B2 細胞6
- I -4) CD4+T 細胞のサブセット8
- I -5) $\gamma\delta$ T 細胞10
- I -6) 自然T細胞 (innate T cell) 12
- I-7) NK 細胞とNKレセプター14

- 抗原レセプターを持つ細胞は、B細胞とT細胞のみである抗原レセプターを持たず、パターン認識をするのはM ϕ 、樹状、顆粒球である。

- 2度目の同一の抗原の侵入に際しては早期に強い反応を起こす(2次免疫応答)。

- 一方、抗原レセプターを持たず、病原体に普遍的な物質(病原体関連分子パターン; PAMPs)に反応するパターン認識レセプター(PRR)を持ち、病原体などを察知して反応するマクロファージ、樹状細胞、顆粒球なども生体防御にあずかる。-自然免疫ひ(innate immunity)

- T細胞レセプター(抗原レセプター)を持つものの、幅広い相手に反応するT細胞があり、自然T細胞(innate T cell)と呼ばれている。これにはNKレセプターも持つNKT細胞や、 $\gamma\delta$ 型T細胞レセプターを持つT細胞などがある。 $\gamma\delta$ 型T細胞は、通常のT細胞が抗原提示細胞上のHLA分子に結合している抗原に反応するのとは異なり、抗原単独に直接反応することもある。

- T細胞はCD4を表出しているものとCD8を表出しているものに大別

- 抗原レセプターを持たないリンパ球は自然リンパ球(innate lymphoid cell; ILC)という。IL-5, IL-13をつくるものはILC2とされ、蠕虫の防御やアレルギーに関与しているようである。IFN- γ を産生するものはILC1と呼ばれる。NK細胞はストレスを受けた細胞が表出する分子にNKレセプターで反応し、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞を傷害する。IFN- γ 産生も行う。

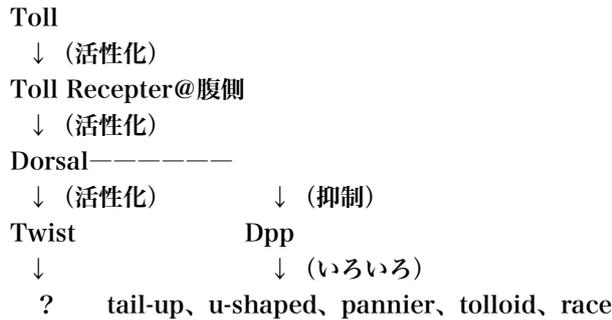
- NK細胞、自然リンパ球(ILCs: innate lymphoid cells)、食細胞などは、抗原レセプターを持たないが、NKはNKレセプター、ILCはinterferonなどを産生することで、あるいは、食細胞は、PAMPs(pathogen-associated molecular patterns, 病原体関連分子パターン)のレセプター(PRR(pattern recognition receptor))、TLR(Toll-like receptor)、レクチンなどで機能を果たしている。その他自然免疫にかかわる液性因子としては補体(溶菌)、抗菌ペプチドなどがある。

(他文献 参考)

- TOLLとは、ショウジョウバエのもの:まず、Tollという蛋白質のレセプターが腹側の胚表面に分布しています。

発生の初期には、Dorsalという蛋白質とそのmRNAが胚全体に分布しているのですが、胞胚期にTollレセプターに胚の外からTollが結合すると、一連の反応によって、レセプターがある腹側ではDorsalが胚表面の細胞の核に局在するようになります。そして、腹側から背側の胚表面にかけてDorsal蛋白質の勾配ができます。続いてこのDorsal(略称DI)が核内で転写因子として働き、いくつかの遺伝子を活性化あるいは抑制して、さらに細かい背腹軸の極性を作っていきます。具体的には、Dorsalの濃度が最も高い腹側ではtwistという遺伝子が発現し、Dorsalの濃度が最も低い背側ではdpp(←略称。=decapentaplegic)という遺伝子が発現します。これはDorsalがtwistを活性化し、dppを抑制した結果です。また腹側と背側の真ん中の部分では、dppは抑制されるがtwistが活性化されるほどではないDorsalの濃度のため、sog(←略称。=short gastrulation)という遺伝子が発現します。DppとSogは互いに抑制し合うようです。そして次にDppの濃度勾配によって、tail-up、u-shaped、pannier、tolloid、raceなどの遺伝子がそれぞれ違う位置で発現し、背側に特徴的な組織を形成していきます。多分実際の流れはもっと複雑で、活性化や抑制のメカニズムも入り組んでると思うのですが、とりあえず概論としてはこれで十分だと思います。(例えばSog—|活性

化|→○○○—|抑制|→○○○—|活性化|→dpp mRNA のような流れの結果、"SogはDppを抑制する"と説明されたりなど。) 図で示すと、



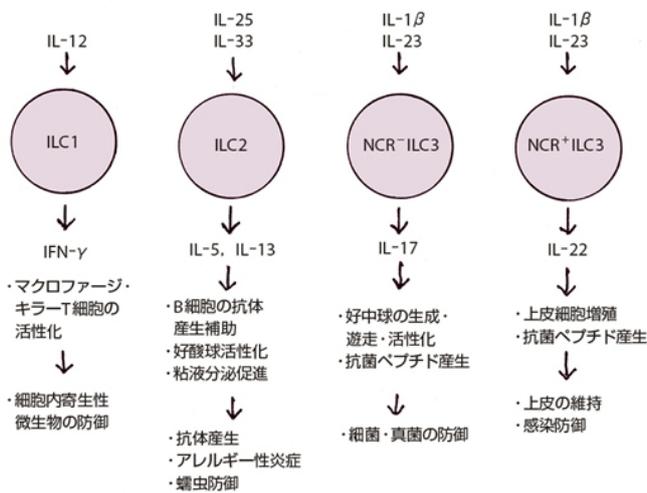
ちなみに、どうしてDorsalは「背側」という意味の単語なのに腹側に分布するのかというと、Dorsalを欠損した突然変異体は、Dppを抑制できないために、胚全体が背側の特徴を持つようになってしまうためだそうです。同じように、ショウジョウバエの目を赤くする遺伝子は、欠損すると目が白くなるため、名前がwhiteになっています。ちょっとややこしいですが、こういう風に遺伝子の名前は決まるのだそうです。

(<https://okwave.jp/qa/q428129.html>)

Tollは形態を形成する細胞同士の生き残りに関係しているレセプタ

)

- ICLsは、HLAクラスIの表出が低下している細胞を見分けて攻撃する。
- 表皮、肺や腸管の上皮には、NKレセプター(NKp44, NKp46)を表出しているが抗原レセプターを持たないリンパ球が存在し、IL-22を産生して上皮細胞の増殖や上皮からの抗菌ペプチドの産生をもたらす。
- $\Gamma\delta$ TやNKT以外でのものは、以下の図のようにICLsとし、IFN- γ を産生するものをILC1、IL-5、IL-13を産生するものをILC2、IL-17を産生するものをNCR-ILC3(ILC17)、IL-22を産生するものをNCR+ILC3(ILC22)と呼ぶことが提唱されている(図1)



- 普通のB細胞はB2細胞、腹腔などにできるB1細胞は、CD45RA抗原の表出が少なく、B1a、B2bに分かれる。
 - B1b細胞は微生物などの外来抗原に反応し、抗体をつくる。
 - B1a細胞によく似たB細胞が腹腔や脾に多く存在し、IL-10(免疫抑制作用がある)をよく産生。よってこのB1a類似B細胞をregulatory Bcell Breg(あるいはB10)と呼ばれる。新生児には、脾や血液に多く存在するがそのうちへる。関節リウマチでは増加する。

図1 自然リンパ球の種類と役割

• CD4+Tサブセット>CD4+T細胞は、その主として産生するサイトカインの相違によっていくつかの亜群に分けられ、Th1細胞[インターフェロン γ (IFN- γ)産生]、Th2細胞(IL-4, IL-5, IL-13産生)、Th3細胞(TGF- β 産生)、Th9細胞(IL-9産生)、Th17細胞(IL-17産生)、Th22細胞(IL-22産生)、Tr1細胞(IL-10産生)などと呼ばれる。このほかCD25を表出し免疫抑制作用を示すレギュラトリーT細胞(Treg細胞:IL-10, TGF- β , IL-35を産生)、リンパ濾胞においてB細胞を補助する濾胞ヘルパーT細胞(TFH細胞:IL-21, IL-4を産生)もある。

- Γ δ T細胞とは表出する抗原レセプターは2本のペプチド鎖で、それにより $\alpha\beta$ Tと $\gamma\delta$ Tにわけられ、後者は、数%しかない。

- 表皮や粘膜など病原体の侵入してくる部分に多く分布し、自然免疫に近い反応をしたり、抗原そのものに直接反応したり、生体防御の第一線にある。

- 普通の $\alpha\beta$ Tが古典的MHC (HLA) ないし非古典的MHC (CD1) に結合した形で抗原提示細胞上に表出されている抗原に反応するのにに対し、抗体やB細胞の抗原レセプターと同様に、抗原単独にも直接反応できる。

- Γ δ Tはnaiveであっても Tmemory の性質を持っている。

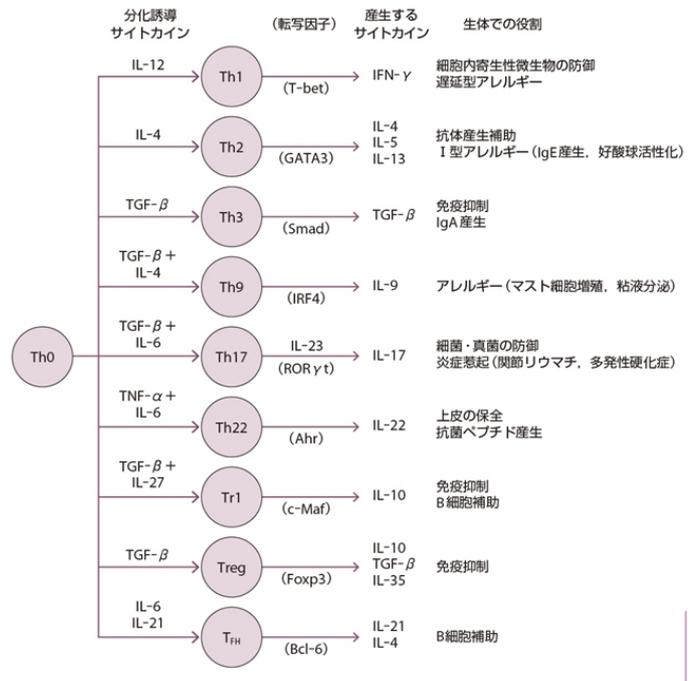


図1 CD4⁺T細胞亜群の分化と役割

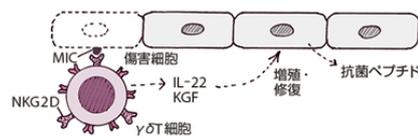


図3 $\gamma\delta$ T細胞の組織修復作用

$\gamma\delta$ T細胞はNKG2D(NKレセプター)で傷害細胞の表出するMICなどに反応、IL-22, KGFを産生して上皮細胞を増殖させ組織修復にあずかる

- 自然T細胞(innate T) 通常のT細胞が多様なTCRでそれぞれ異なった抗原に反応するが、TCRに多様性がなく (invariant), 特定の限られた相手にしか反応しないT細胞のこと。代表はNKT。

- NKTはヒトでV α 24J α 18V β 11という限定されたTCRを持ち、CD161 (NKレセプター) も表出。

NKT グランザイム・パーフォリンを放出し、またIL-4, IL-10を産生すると自己免疫疾患の発症を制御する。variantsも存在。iNKTと

かMAIT (腸や気道の粘膜, 腸間膜リンパ節, 肝にはヒトでV α 7.2J α 33V β 33/2/22のTCRを持ち, 樹状細胞, B細胞がMR I (非古典的MHCクラスI) とともに提示する糖脂質抗原に反応する, CD161を表出しているT細胞) それに $\gamma\delta$ T型のものもある。

注意) NKTはNK細胞の性質: NK (ナチュラルキラー) 細胞 (いつもからだの中をパトロールしています。ウイルスに感染した細胞などを発見すると単独で攻撃をしかけます。T細胞とは異なり、他からの指示を必要とせず、一人で外敵や異物を攻撃できるため、生まれつき (natural) の殺し屋 (killer) という名前が付けられています。 (<https://serenclinic.jp/dictionary/免疫システムを担う細胞の種類/>)) の性質をもち、NKもCD161に反応するが別のもの。

- NK細胞は抗原レセプターを持たないかわり、NKレセプターをもつ。NCRなど活性化レセプターとKIR2DLなどの阻止レセプターがある。これらレセプターが機能するには、他のCD94、Fcレセプター γ 鎖などと会合する必要がある。また活性化RはターゲットがMHCI様物質、抑制RはMHCIのいずれにも反応。

- NK細胞は、IFN- γ 、TNF- α 、GM-CSFの産生細胞でもある。それえらはCD56が高く、CD16が低い、逆のものは、あまりそれらを産生せず、かわりにCC (細胞障害活性) が強い。