

● ■ 第 II 章 自然免疫 17

- II-1) 病原体関連分子パターン (PAMPs) に対するレセプター (PRR) 18
- II-2) Toll 様レセプター (TLR) 20
- II-3) 危険 (傷害) 関連分子パターン (DAMPs) 22
- II-4) M1 細胞・M2 細胞 24
- II-5) マクロファージによる死細胞の処理 26
- II-6) Fc γ レセプター 28

● 自然免疫の関与細胞は病原体の病原体関連分子パターン (PAMPs) にパターン認識レセプター (PRR) で反応。

- 自然免疫関与細胞の表面の PRR には、菌の表面物質と結合し食菌をもたらすスカベンジャーレセプター、レクチン、ペプチドグリカン認識蛋白や一部の TLR (Toll like receptor) がある。
- 損傷組織から遊出した ATP, 尿酸, 熱ショック蛋白 HMGB1 などが, PRR などに作用して炎症反応を起こすことがある。これらの物質は危険 (傷害) 関連分子パターン (DAMPs) といい, 生体に危険が生じたことを警報するという意味で alarmin とも呼ばれる。
- マクロファージには M1, M2 があり、前者は殺菌、後者は炎症を抑える IL-10, TGF- β を産生して組織修復にあたる。
- 食細胞の食作用は、相手に IgG が結合していると促進されるが IgG の Fc 部をとらえる Fc γ レセプターを持つからである。

● B 細胞・T 細胞は抗原レセプターで病原体に反応するが、増殖にしエフェクターに分化して初めて作動するから、数日を要して急場に間に合わないので、代わりに上皮細胞・線維芽細胞・血管内皮細胞などがケモカイン・炎症性サイトカイン、インターフェロンを産生して、食細胞を集め活性化。

● 病原体側のリポ多糖類, リポ蛋白, グリカン, 核酸などでこれを病原体 (微生物) 関連分子パターン [pathogen (microbe) -associated molecular patterns ; PAMPs, MAMPs] といい、上皮細胞や食細胞は、パターン認識レセプター (pattern recognition receptor ; PRR) で捉える。さらに細胞表面の TLR (Toll-like receptor) 1, 2, 4, 5, 6, 11 や微生物の糖に反応するレクチンが、捉えるとシグナルを出して、サイトカインやインターフェロンを産生させる。TLR の一部も PAMPs の PRR なのである。ショウジョウバエの脂肪体細胞は、菌のペプチドグリカン, β グリカンに反応した際生成される物質に Toll で反応し、抗菌ペプチドを産生する。哺乳類にも Toll 相応分子が存在し Toll 様レセプター (Toll-like receptor ; TLR) と呼ばれる (表 1)。TLR は病原体物質 PAMPs に反応するパターン認識レセプターの一種として、重要な働きをしている。

- 上記エンドソームに局在する TLR はウイルスなどの核酸に反応する。
- TLR3 では MyD88 の関与なしでも NF- κ B が活性化され、TLR2, TLR7, TLR8, TLR9 では TRIF

表 1 細胞の種類と発現 TLR

細胞	発現 TLR
単球	1, 2, 4, 5, 6, 8
樹状細胞	
古典的	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10
形質細胞様	1, 6, 7, 9, 10
マクロファージ	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
好中球	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10(9)
好酸球	7(1, 4, 9, 10)
マスト細胞	2, 3, 4, 9(1, 6)
B細胞	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10
T細胞	
$\alpha\beta$ 型	2, 9
$\gamma\delta$ 型	1, 2, 4, 6, 9
レギュラトリー	4, 5, 7, 8
線維芽細胞	2, 3, 4
表皮細胞	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9
造血幹細胞	2, 4, 7, 9

太字は強く表出, ()内は機能なし

の関与なしでも IRF が誘導されて、炎症性サイトカイン、ケモカイン (CXCL, CCL などの一部), I 型 IFN の産生がもたらされる。

- ウイルスの感染を受けた細胞がエンドソームの TLR でウイルス核酸に反応し, I 型 IFN を産生すると, ウイルスの増殖が抑制される。

- TLR で PAMPs に反応しマクロファージなどが大量の TNF- α を放出すると, 敗血症性ショック (エンドトキシンショックなど) の原因になる。

- 組織が傷害を受けたとき遊出する物質や体外から侵入してきた有害物質などに反応して炎症反応を起こし, 生体に危険が及んだことを知らせる機構があり, それをもたらす物質を危険 (傷害) 関連分子パターン (danger/damage-associated molecular patterns ; DAMPs) という。傷害細胞から遊出する物質は図のとおり

- DAMPs は病原体関連分子パターン (PAMPs) に比べ炎症を起こす作用が弱い。

- 自然免疫では, マクロファージ (M 細胞) は大変重要だが, M-CSF で誘導されるか, GM-CSF で誘導されるかで大きく 2 つにわかれ, 前者を M2 (代替活性化 M 細胞), 後者を M1 (古典的活性化 M 細胞) と読んでいる。

- 病原体関連分子パターン (PAMPs) に TLR などのパターン認識レセプターで反応したり, インターフェロン γ (IFN- γ), TNF- α , GM-CSF の作用を受けたときには M1 細胞として働く。

- M2 は, アポトーシスを起こした細胞を貪食したり, 死細胞由来のアデノシンや抗体の結合した異物 (免疫複合体) に反応したり, IL-33, M-CSF の作用を受けたりしたときのスカベンジャーや, 抗体産生を補助し Th1 細胞を抑制する Th2 細胞を集めるようなケモカイン (CCL, CXCL) を産生する。

- 生体では日に数十億の死細胞が生まれ, 生きている時は細胞内にあるホスファチジルセリンを表出する。M 細胞はそれに対する Tim-4 などのレセプターを持つ。さらにホスファチジルセリンには M の分泌する MFG-E8, protein S が結合して死細胞を捉える。

- 死細胞を M が捉える方法として, IgM, 補体などもあり, それらを総じて eat me signal と呼ぶ。

- 逆に生細胞は, M の CD172 に CD47 を表出して M 活性化シグナル伝達を不活化, M が見えなくするこれを dont eat signal と言う。

- Keep out signal; 好中球は死細胞からのラクトフェリンを受けて遊走を抑制され, M は死細胞を捉えると TGF- β , IL10 など炎症抑制系のサイトカインや PGE2 を産生することで生体に危害を加えないよう制御もする。

- 抗体の Fab にしたの Fc は細胞や補体活性に関係するレセプター。IgG Fc に対応するレセプターが Fc γ などとギリシャ文字で対応している。

- 好中球は Fc γ RI, II を出していてオプソニンとしての IgG を捉える。

- NK は IIIa をだしていてとらえた IgG は ADCC の作用をする。

- B 細胞の Fc γ は IIb で IgG がつくと, むしろ産生抑制になる。IIa は ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) をもっていてその逆に細胞内に活性化シグナルを送るわけである。

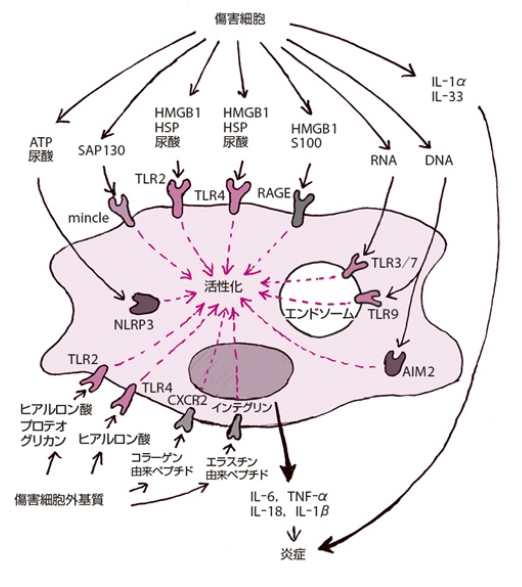


図1 DAMPsによるマクロファージの活性化