

●■第IV章 抗原認識 43

●IV-1) 抗原レセプターの遺伝子再編成 44

●IV-2) T細胞の抗原認識 46

●IV-3) 共刺激シグナル 48

●IV-4) 樹状細胞 50

●IV-5) 抗原提示 52

●IV-6) プロテアソームと抗原提示 54

●IV-7) スーパー抗原 56

・ 無数に近い種類の抗原に対して、1つの遺伝子が1つのペプチドを支配するという原則からすると、ヒトの遺伝子は3万以下なので不可能だから、遺伝子を組み合わせることで多数の新しい種類の遺伝子をつくる。これを遺伝子の再編成という。

・ B細胞は抗原に直接反応することが可能だが、T細胞の場合MHC（ヒトHLA）分子とそれに付加された抗原との組み合わせに反応する。T細胞の抗原レセプターをT細胞レセプター（TCR）というが、これには $\alpha\beta$ 型のもの $\gamma\delta$ 型のものがある。

・ MHCにはクラスI（ヒトではHLA-A, B, C）とクラスII（ヒトではHLA-DP, DQ, DR）とがある。クラスIはほとんどの種類の細胞が表出しているが、クラスIIは樹状細胞, B細胞, マクロファージなど一部の細胞しか表出していないため、狭義にはそうした細胞を抗原提示細胞という。

・ 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とに大別され、CD4+のものはMHCクラスIIによって、CD8+のものはMHCクラスIによって提示された抗原に反応する。

・ 外来性の抗原をクラスIとともに提示することもあり、それを交差抗原提示という。逆の場合もある。内因性の抗原物質は細胞質において、巨大酵素プロテアソームによって抗原ペプチドに分解される必要がある。

・ T細胞は抗原と反応しただけでは活性化されず、他の分子に刺激を受ける必要があり、その分子を共刺激分子という。共刺激なしで反応するとアネルギーとなる。

・ 抗原レセプターはB細胞では表面免疫グロブリン（Ig），T細胞ではT細胞レセプター（TCR）である。

・ 遺伝子の再編成という特別の方法が使われている（図1）。

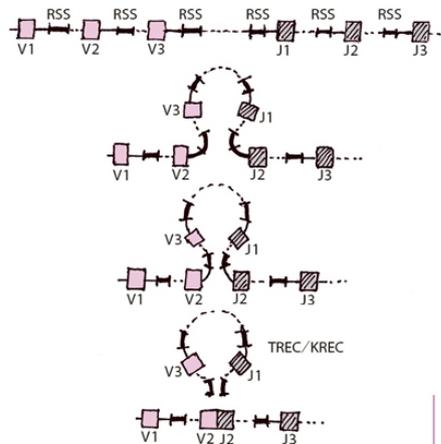


図1 免疫グロブリンL鎖可変領域の遺伝子の再編成

L鎖の可変領域の遺伝子にはV領域のものとJ領域のものがある。その中の任意の2つを組み合わせることで活性遺伝子をつくる。たとえばV2の後からJ2の前までの間を環状にして抜き取るとV2J2という活性遺伝子ができる。抜き取られた環状部をTCRの場合TREC、Igの $\kappa$ 鎖の場合KRECなどという

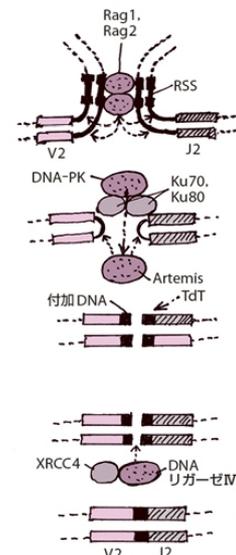


図2 V2とJ2の連結

Rag1/Rag2はV2の後、J2の前を切断、各々の前後の二本鎖DNAはヘアピン構造をつくるが、それをDNA依存性蛋白キナーゼ（DNA-PK）で活性化されたArtemisが切断、断端にTdTなどでいくつかのヌクレオチドを付加、DNAリガーゼIVでV2J2を融合

- 前図：各遺伝子の両端にある RSS (recombination signal sequence)同士接近させ行う。免疫グロブリンスイッチで、I と S (H 鎖遺伝子配列では、 $\mu$ - $\gamma$ -のところ以外は、かならず、I,S という領域) を
- Artemis とは狩猟・貞潔の神で、再編成においては、コーディング末端のライゲーションの前に、これらのヘアピンは ARTEMIS / DNA-PKcs 複合体によって開かれます。ARTEMIS はエキソヌクレアーゼを示し、DNA-PKcs と協調してエンドヌクレアーゼ活性を示します。
- AG1 および RAG2 タンパク質は複合体を形成し、コーディングセグメントとシグナルセグメントの間を切断し、コーディング末端でヘアピンを生成することにより、再配列のプロセスを開始。
  - DNA ligase(DNA 鎖の末端同士をリン酸ジエステル結合でつなぐ酵素)が再接合させる。これらの過程を経て再編成される遺伝子は、いくつかの nucleotid がはずされたり、加えられたり多様性=接合部多様性があり、億をこすような抗原レセプターが、人間全体の遺伝子は 3 万たらずなのに、この Ig 遺伝子はさらに V=40,H=25,J=6 遺伝子、L では  $\kappa$  (V=40 J=5) と  $\lambda$  (V=30,J=4) の遺伝子の組み合わせで約 2000 万ぐらいなのに、多様性で億を越す。
  - よってこの遺伝子の再編成での Rag, DNA 依存性蛋白キナーゼ, Artemis, DNA リガーゼ IV いくつかの遺伝子変異があると Ig, TCR とともに生成不可=>B 細胞, T 細胞ともに欠損する重症複合免疫不全症となる。
- B 細胞では抗原レセプターで自己抗原に反応すると、L 鎖可変部の遺伝子再編成をやり直し新しい L 鎖をつくって、自己反応性から非自己反応性へと変化させる現象がある=レセプター編集 (receptor editing) という。通常抗原レセプターが表出されると、Rag の発現に必要な転写因子が阻害され、さらなる再編成は抑えられているが、自己抗原と反応する条件下では、抗原レセプターからのシグナルで PI3 キナーゼが抑制されるため、転写因子が働けるようになり、Rag が発現して再び遺伝子再編成が始まる。
- 各 T 細胞はそれぞれ 1 種類の抗原レセプター (TCR) を持ち、通常は MHC (ヒトでは HLA) 分子とその溝におさまった特定の抗原とに反応する。
- その T 細胞に抗原分子を結合した MHC 分子を表出している細胞を抗原提示細胞という。
- naiveT が活性化されるには、表面の CD28 分子で抗原提示細胞上の CD80 ないし CD86 分子に反応するという共刺激も必要で、しかも naiveT 細胞への抗原提示細胞になるのは樹状細胞のみである。
- 成熟 T 細胞は、2 大別される；CD4 +T 細胞は MHC クラス II (HLA-DP, -DQ, -DR) 分子とともに提示された抗原に、CD8+T 細胞は MHC クラス I (HLA-A, -B, -C) 分子とともに提示された抗原に反応する。
- T,B 細胞とも TCR, BCR への刺激だけだと不安定で、apoptosis や anergy となることもあるから、共刺激分子による強化が必要 (図 1)

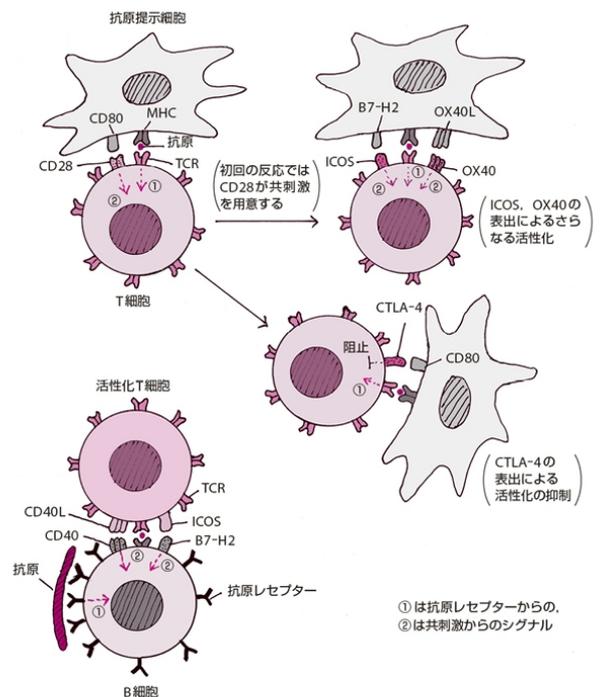


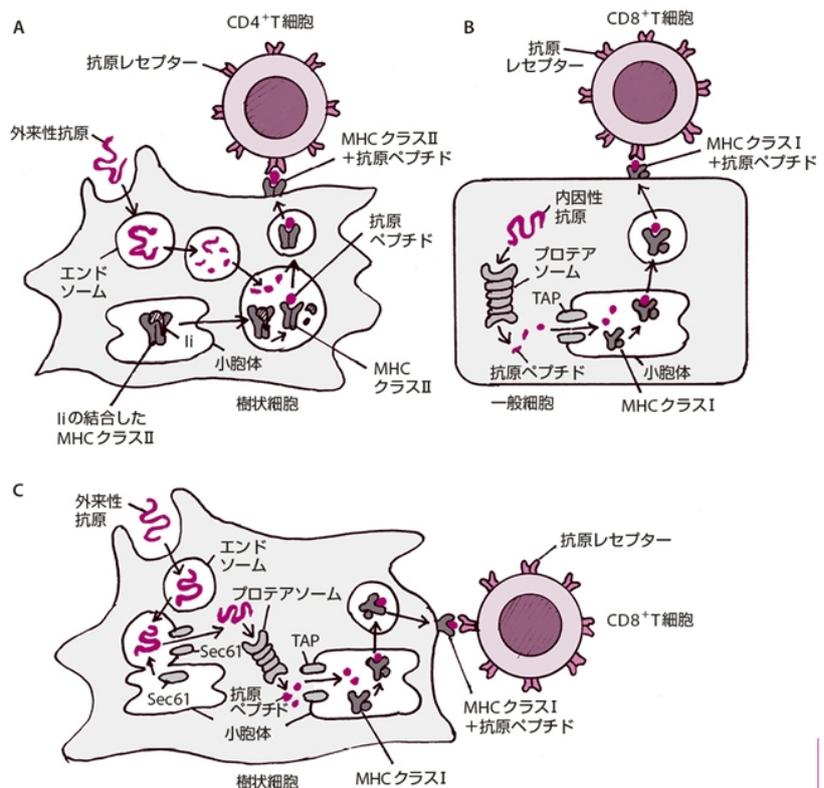
図 1 抗原と反応した T 細胞、B 細胞における共刺激シグナル

- T細胞の場合、最初の抗原との反応では、CD28が共刺激分子となる。CD28は抗原提示細胞上のCD80ないしCD86と反応することによって刺激を受ける。サイトカインとしては自らの産生するIL-2が重要である。
- つまりT細胞は、転写因子NFATとAP-1の両方が誘導される必要があるのにTCRの刺激だけだと前者しか誘導されず、アネルギーになる。上記再編成の項にもあるが、CD28からのシグナルが存在すると、PI3キナーゼが活性化されAP-1が誘導される。ユビキチンリガーゼ、ホスファターゼの活性化も抑えられて、T細胞はアネルギーになるのを防がれ活性化される。
- T細胞がひとたび活性化されると、ICOS (CD278) , OX40 (CD134) も表出するようになる。ICOSは抗原提示細胞上のB7-H2 (CD275) と、OX40はOX40リガンド (CD252) と反応し、さらなるT細胞の活性化や機能分化に関わる。活性化されたT細胞はCD40リガンド (CD154) を表出するが、これは抗原提示細胞のCD40に作用して、CD80の表出を高めたり、IL-12の産生を導いたりする。
- さらに接着分子LFA-1 (CD11a・CD18) で抗原提示細胞上のICAM-1 (CD54) に結合することも共刺激となる。
- T細胞が存在しなくとも、B細胞上のTLRへの病原体物質の作用、樹状細胞などが産生するサイトカインBAFFの作用、活性化補体由来のiC3b, C3dのB細胞上のCD21 (補体レセプター2) への結合が、共刺激として役立つ。
- 活性化だけではなく、抑制分子も表出する。T細胞はCTLA-4 (CD152) やPD-1など。また、Fasを表出しアポトーシスを起こす。->過度の反応を防ぐ負のフィードバック。

• 樹状細胞はT細胞に対する抗原提示細胞の主体であり、ナイーブT細胞 (初めて抗原と反応するT細胞) を活性化できるのは樹状細胞のみである。

• 未熟な樹状細胞は、自己抗原を提示していて、T細胞を活性化できないのに対し、外来性抗原を提示するものは、成熟したT細胞を活性化することを示している。

• 抗原提示とは図1のごとく。抗原ペプチドとMHCの関係に注視。外来性抗原をMHCクラスIに結合させて提示することを交差抗原提示 (cross presentation) という。それができるのはCD141+ (マウスCD8+) 樹状細胞など限られた樹状細胞である (図1C)。



- proteasomeの所在

(<https://www.igakuken.or.jp/pro-meta/jpn/research/proteasome.html>)

図1 抗原提示

CD4+ T細胞への外来性抗原の提示 (A)、CD8+ T細胞への内因性抗原の提示 (B)、CD8+ T細胞への外来性抗原の交差提示 (C)

- 抗原は endosome から細胞質や核内に運ばれたら、巨大なプロセッサー proteasome で適当な抗原 peptide に分解される。MHC 依存性がある。調節ユニットは蓋部でユビキチン化されたペプチドをとらえ、基底部で触媒ユニットへと送り込む。また、通常のプロテアソームはインターフェロン  $\gamma$  の作用を受けると、POMP (proteasome maturation protein) の働きでサブユニットの3つが、 $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 5$  から  $\beta 1i$ ,  $\beta 2i$ ,  $\beta 5i$  と入れかわる。このプロテアソームは免疫プロテアソーム (immunoproteasome) と呼ばれる。(図1) このものは、抗原提示を助けることが働きである。

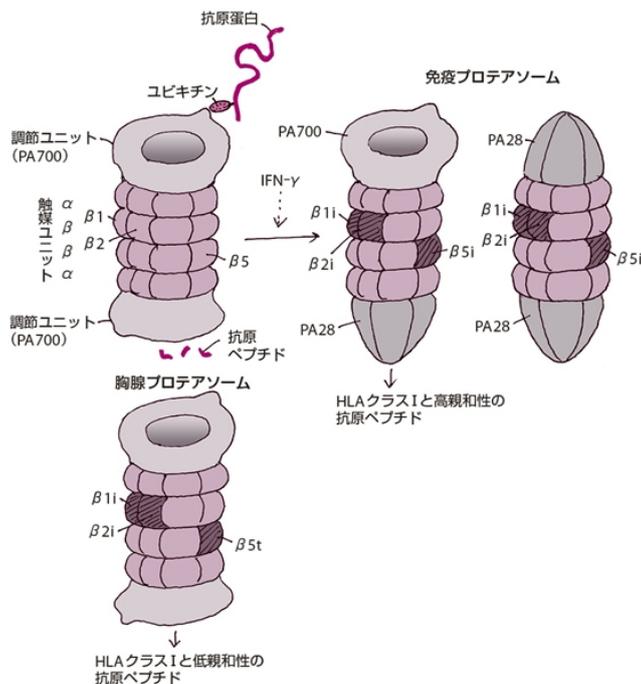


図1 プロテアソームの分子構造

- しかし、胸腺の皮膚上皮細胞の胸腺プロテアソームは  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 5$  がそれぞれ  $\beta 1i$ ,  $\beta 2i$ ,  $\beta 5t$  となっていて、MHC クラス I と親和性の低い抗原ペプチドしかつからない。なぜか、naive T は自己抗原を結合した MHCI に結合する際に弱い刺激しか与えられない、つまりそういう T の生存を高める (= 自己の MHC に弱く反応する T 細胞の生存を支持するという正の選択)
- 胸腺髄質のプロテアソームは免疫プロテアソームで、かつ随筆上皮は MHCI をだしていて、naive T は強く反応すると apoptosis を起こすから負の選択をうけるようにできている。
- 抗原は、そのグループの中の1つの遺伝子が使われている抗原レセプター (2本のペプチド鎖で構成されており、 $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖からなるものと  $\gamma$  鎖と  $\delta$  鎖とからなるものがある。それを支配する遺伝子は、V, D, J の領域の遺伝子群の中からそれぞれ1つずつを選びランダムに組み合わせでつくられる。前述 DNAligase の項) に反応するのであるが、同じグループの遺伝子が使われていればそれらのすべての抗原レセプターに反応するような物質があり、それをスーパー抗原という。
  - たとえばブドウ球菌の SEB (staphylococcal enterotoxin B) は、 $V\beta 3$ ,  $V\beta 12$ ,  $V\beta 14$ ,  $V\beta 15$ ,  $V\beta 17$ ,  $V\beta 20$  のいずれかが使われていればその抗原レセプターに反応する。スーパー抗原の場合数~数十%の T 細胞の反応をもたらすのである。
  - ブドウ球菌の TSST-1 (toxic shock syndrome toxin 1) は  $V\beta 2$ ,  $V\beta 4$  が使われている T 細胞レセプターの T 細胞をすべて活性化し、大量のインターフェロン  $\gamma$  を産生させ、マクロファージから炎症性サイトカインの産生をもたらして toxic shock syndrome を起こすと考えられる。