

- V-1) 接着分子 60
- V-2) リンパ球のホーミング 62
- V-3) 免疫学的シナプス 64
- V-4) 熱ショック蛋白 (HSP) と免疫応答 66
- V-5) オートファジーと免疫機能 68
- V-6) リンパ球の細胞傷害作用 70
- V-7) 細胞質顆粒の内容放出機序 73
- V-8) アポトーシスとネクローシス 74
- V-9) リンパ球の機能と レチノイン酸 76
- V-10) 免疫学的記憶とメモリー B 細胞・メモリー T 細胞 78
- V-11) 腸内共生菌の免疫系への効果 80
- V-12) 免疫系の老化 82

### V-13) 免疫機能の性差 84

- 免疫応答の主人公のリンパ球だが、まず、その応答の場に存在するには、血管内から、リンパ組織、臓器の局所に遊出する。リンパ球上の接着分子と血管内皮細胞上の接着分子との結合により、リンパ球が血管壁に接着し、内皮細胞間を経て遊出する必要がある。その後特定の組織に集まり定着することをホーミングというが、それはリンパ球とその組織の血管内皮細胞やその組織細胞がどのような接着分子を持つかで決定される。

- リンパ球上の接着分子をホーミングレセプター、組織側の接着分子をアドレシンという。
- 免疫細胞同士が接着し相互作用を営む際、接着部に双方の表面分子同士が集まって接着する現象がみられる。この部を免疫学的シナプスという。T細胞と抗原提示細胞の場合、LFA-1 と ICAM-1、抗原レセプターと MHC+抗原、CD4/CD8 と MHC、CD28 と CD80/CD86 などの接着がみられる。
- そしてT細胞やNK細胞は、標的細胞に対しこの部からパーフォリン、グランザイムといった細胞傷害物質を放出し、あるいは Fas リガンドを相手の Fas 分子に作用させて標的細胞のアポトーシスを導く。
- このアポトーシスで、死細胞から有害物質が遊出することはない。細胞膜が破壊され、細胞内容が遊出するような細胞死はネクローシスという。
- T細胞が細胞質顆粒中のパーフォリンを放出、好中球が顆粒中の殺菌物質を食胞内に放出、マスト細胞が顆粒中のヒスタミンを放出などには、顆粒膜の分子と細胞膜ないしエンドソーム膜の分子との結合が関与するが、そういう分子を SNARE と呼ぶ。
- 熱などのストレスを受けた際に細胞が発現する蛋白を、ストレス蛋白あるいは熱ショック蛋白 (HSP) という。このものが炎症を起こすこともあるが、分子の働きを支える介添役 (分子シャペロン) として免疫応答でも重要な働きもしている。
- 細胞質物質を包み込みリソソームに運んで栄養原として再利用することをオートファジーというが、細胞質抗原をエンドソームへ運び MHC クラス II への付加に関与したり、オートファジーは免疫応答にも重要な関与をしている。抗原と反応し増殖した B 細胞・T細胞の一部は、メモリー細胞として残存し 2 次免疫応答に備えるが、B 細胞では抗体産生細胞とメモリー細胞が別々に分化するのに対し、T 細胞では仕事をしたものの一部がメモリー細胞に分化することがみられる。
- また抗原と反応し増殖した B 細胞・T細胞の一部は、メモリー細胞として残存し 2 次免疫応答に備えるが、B 細胞では抗体産生細胞とメモリー細胞が別々に分化するのに対し、T 細胞では仕事をしたものの一部がメモリー細胞に分化することがみられる。

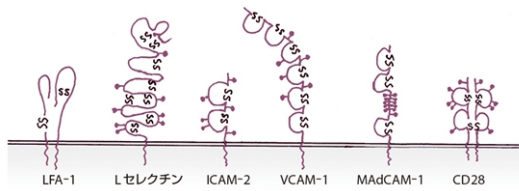


図1 接着分子の構造 (●-糖鎖, SS:ジスルフィド結合)

左図の接着分子は、のうち、膜結合型ペプチド  $\alpha$  鎖  $\beta$  鎖からなるインテグリンは、 $\beta$  鎖の違いによってサブグループに分けられ、 $\alpha$  鎖にもいくつかの種類がある。たとえば、LFA-1は、 $\beta 2$ インテグリンに属する。その他、セレクトリン、免疫グロブリンスーパーファミリーなどがある。FASリガンドはTNF/NGFスーパーファミリーに属する。白血球は血管内で接着

しないと、血管外にでられない。炎症部では炎症サイトカイン、ケモカインが産生される目的の一つが、それらは白血球、血管内皮の接着分子の表出や接着力を高めるため、炎症部で白血球の遊出が起きやすい。

- 「免疫応答の主人公のリンパ球だが、」のこうで触れた homing だが、ホーミングに関わるリンパ球上の接着分子を、ホーミングレセプターというのに呼応し、血管内皮細胞がそのリンパ球の表出しているホーミングレセプターに対応する接着分子を表出している場合を血管アドレシン (vascular addressin) という。
- それぞれ臓器特性もあり、リンパ節、腸管、気管支および皮膚でそれぞれ対応分子がちがってくるが、例えば、気管支関連リンパ節だと、VLA-4,LFA-1 の Hreceptors に対して、Vadressin は VCAM-1,ICAM-1 となる。
- T細胞レセプター (TCR) と抗原を保持した MHC 分子が一義的だが、APC と T の間のいくつかの分子が互いに接着とシグナルを伝達する集合を SMAC (supramolecular activation cluster) といひ、SMAC による両細胞の接触部を免疫学的シナプス (immunological synapse) という。

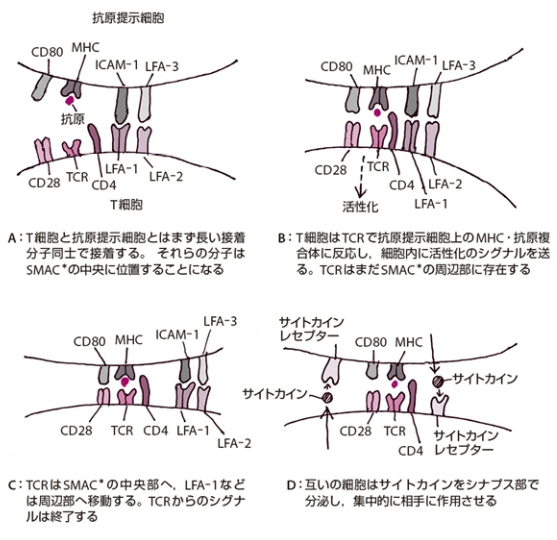


図1 T細胞と抗原提示細胞間のシナプス  
 \*SMAC (supramolecular activation cluster) はその位置関係から central SMAC, peripheral SMAC, distal SMACに分けられている

- ただT側を活性化するだけでなく、反応を制御したり、シナプスの形成は必ずしも TCR の反応を助けているわけではなく、むしろ、CD28分子などの共刺激分子が働きやすいようにしたり、特定のサイトカインや細胞傷害物質が相手の細胞に集中的に作用することに役立っていると考えられる。
- またサイトカインレセプター (R) については IL-2R, IL-12R, IL-15R, IFN- $\gamma$ R はシナプス部 (IS) に集まるが、IL-4R, IL-6R, IL-7R についてはそのような集積性はない。
- 細胞傷害性 T細胞は、標的細胞との IS 部でパーフォリン、グランザイムを放出するため、目的の標的細胞だけを選択的に破壊する。
- 免疫応答のとびらでも触れたが、HSP は日常の細胞機能において重要な役割を果たしている。生成されたペプチドに結合し、中間体の段階で凝集するのを防いだり、他の部に転送したり、折り畳み

構造を正しくつくらせたり，他のペプチドとの会合を助けたり，正しい高次分子構造の形成を助けている。仕事が終わるとその蛋白から離れる。このような働きをする蛋白を分子シャペロンというが，HSPはその働きも担っているのである。

- 熱，重金属イオン，放射線，活性酸素，低酸素状態，糖の欠乏などのストレスに際し増加し，変性した蛋白を修復したりその凝集を防いだりして細胞を死から逃れさせる蛋白を熱ショック蛋白 (heat shock protein ; HSP) といい，その分子量に従って HSP90 (分子量 90kD) ， HSP70, HSP60 などと記す。熱以外のストレスによっても増加することからストレス蛋白と呼ぶこともある。

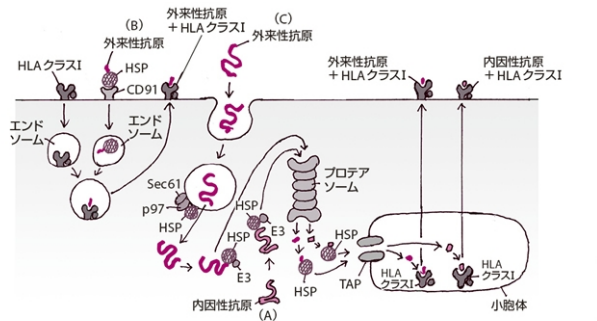


図1 外來性抗原の交差提示，内因性抗原(ウイルス抗原，腫瘍抗原など)の提示と熱ショック蛋白(HSP)  
E3: ユビキチンリガーゼ

- オートファジー (autophagy) とは細胞質成分や細胞内小器官をリソソームへと運び，加水分解して再利用する機構である。(前掲)
- 抗原提示細胞は抗原ペプチドを結合した MHC クラス II を表出し，CD4+T 細胞に抗原提示する。すなわち内因性抗原を CD4+T 細胞に提示する過程において，オートファジーは重要な働きをしている。

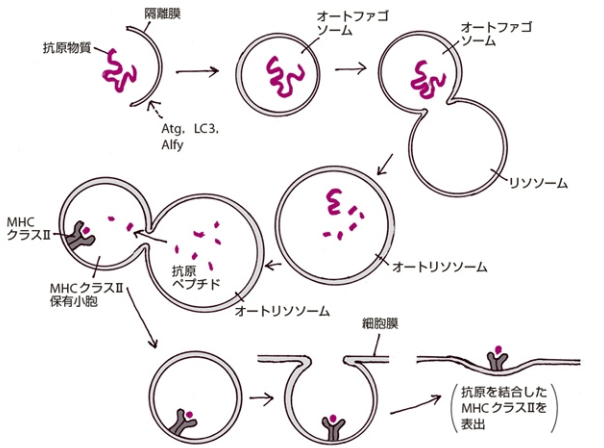


図1 内因性抗原の MHC クラス II による CD4+T 細胞への提示 (交差提示の 1 つの機序)

- 外來物を細胞内に取り込むことはヘテロファジー (hetero-phagy) という。
- リンパ球 (CD8+T,  $\gamma$   $\delta$  T, NK など) は細胞障害作用をもつ。(図)

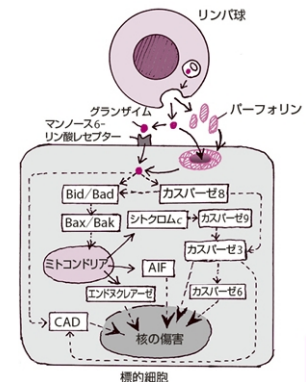


図1 パーフォリン・グランザイムによる細胞傷害

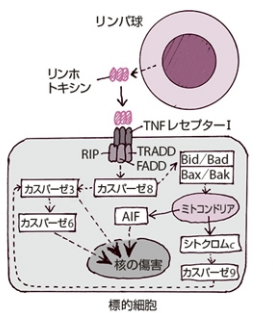


図4 リンホトキシンを介した細胞傷害

- 標的細胞には Fas 分子 (CD95) を表出しているものがある。リンパ球は活性化すると Fas リガンド (CD178) を表出するようになり，Fas に作用させる。

- 他に TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand)を介するものや lymphotoxin を介するものがある。
- 内容放出機序：好中球は細胞質の顆粒を食胞膜に融合させて、中のリゾチーム、デフェンシン、ラクトフェリンなどの殺菌物質を放出して食胞中の細菌を殺菌する。細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞は、細胞質顆粒を標的細胞側の細胞膜に融合させ、パーフォリン、グランザイムを放出して標的細胞を傷害する。マスト細胞は細胞質顆粒を細胞膜に融合させ、中のヒスタミンなどを放出してアレルギー反応をもたらす。
- 細胞が活性化されると細胞質顆粒は微小管に沿って食胞膜、細胞膜へと移動するが、それには GTPase である Rab27a, アダプター分子である AP-3, Lyst (lysosomal trafficking regulator) 蛋白の働きが関与する (図 1)。
- 核クロマチンの濃縮, DNA の断片化, 核の断片化, 細胞の萎縮を生じ, 細胞膜は保全されているような細胞死をアポトーシス (apoptosis) という。
- ミトコンドリアの膨化, 細胞の膨化, 細胞膜の破壊, DAMPs(damage-associated molecular patterns)の遊出を伴うような細胞死をネクローシス (necrosis) という。

表 1 各細胞死の特徴

細胞死の様式	核・DNAの断片化	細胞膜の破壊	DAMPsの遊出	IL-1 $\beta$ ・IL-18の分泌
apoptosis	+	-	-	-
necrosis	-	+	+	-
pyroptosis	+	+	+	+
pyronecrosis	-	+	+	-
necroptosis	-	+	+	+

- 免疫細胞を腸に呼び寄せる：腸の上皮細胞, 腸粘膜や腸間膜リンパ節の樹状細胞 (CD103+) ・マクロファージは, ビタミン A からレチノイン酸を産生する。そうすると, T 細胞や B 細胞は LPAM-1 (インテグリン) と CCR9 (ケモカインレセプター) 表出, 腸が分泌する CCL25 に反応し, 腸に移動する性質を与える。一方で CCR4, E セレクチン, P セレクチンの表出を低下させ, 皮膚に移行するのを阻害する。
- 上皮細胞は TGF- $\beta$  を産生し, それに反応し腸の CD103+樹状細胞も TGF- $\beta$  を産生これにより, naiveT の一部はその作用を受けて Foxp3+レギュラトリー T 細胞に分化するが, レチノイン酸はそれを補佐する。
- TGF- $\beta$  は抗原と反応した B 細胞に IgA へのクラススイッチを誘導するが, レチノイン酸はそれも増強する。->腸では IgA が産生されやすい条件が整っている。
- 逆に, 皮膚では表皮細胞がビタミン D を生成, 樹状細胞がそれを活性型の 1,25 (OH) 2 D2 に代謝。リンパ節などに移行した樹状細胞が提示する抗原に反応した T 細胞は, 1,25 (OH) 2 D2 の作用を受け, CCR10 を表出。表皮細胞はケモカイン CCL27 (CTAC) を産生しているため, それに CCR10 で反応し T 細胞は皮膚に集まっていく。一方で腸への移動に関わる CCR9 や, リンパ節にとどまることに関わる CCR7 の表出は低下する。したがって皮膚から移行してきた樹状細胞は T 細胞を皮膚へと集める。
- 2 次免疫応答 = 免疫学的記憶の主人公は Bmem, Tmem であり, 当該抗原と神話 k 性の高いものが優先的に生存, 増殖するこのことを親和性成熟という。一方未反応の細胞たとえば naiveB は CD27- であるから Bmem の CD27+ と区別できる。T 細胞では CD4+ の方は Tefec と Tmem が分化するが, CD8+ では, Tef になった m ののがのちに Tmem となる。
- Tefe は実際パーフォリンや, グランザイムを放出して ADCC したり If $\gamma$ , IL4, IL-17 などを作ったりする。Tef は CD69+, TmemhaCD69- で区別できる。



- Tmem はリンパにあつまる central memory T:CD62L+,CCR7+と全身パトロールする effector memory T:CD62L-,CCR7-に分かれる。
- Tef も Tem も CCR7-,CXCR3+であり、同じく、CXCL9.CXCL10 が作られている炎症部へ集積してゆく。
- Tnaive:CD45RA+,Tmem : CD45RO+であるのに対して特定組織定着性があってパトロールしない T を組織在住メモリー T と言い CD69+つまり Tef と同じである。
- 共生菌自身も、レギュラトリー T 細胞を誘導したり、樹状細胞・マクロファージの炎症性サイトカインの産生を抑え、免疫抑制サイトカインの産生を導いたりして、それを助けるような種類のものが多い。腸内にはビフィドバクテリウム、バクテロイデス、ラクトバチルスなど 1,000 種以上、1014 個以上の細菌が共生していて、生体にとってさまざまな有用な働きをしている。
- segmented filamentous bacteria (SFB) は樹状細胞・マクロファージから IL-1, IL-6, IL-23 を産生させる作用があり、菌由来の ATP は樹状細胞から IL-6・TGF- $\beta$  を産生させる。
- 共生菌の産生する多糖類 A はマクロファージから IL-10 を、樹状細胞から TGF- $\beta$  を産生させる。中鎖・長鎖脂肪酸は Th1 細胞・Th17 細胞の分化を導く。胆汁酸はマクロファージの IL-6・TNF- $\alpha$  産生を抑え、スフィンゴミエリンは NKT 細胞を抑制する。
- ヒトは、年をとるとキラー T 細胞やマクロファージを活性化すべきインターフェロン  $\gamma$ , IL-2 の産生が低下する。
- 自己抗原特異的なレギュラトリー T 細胞が減少する。マクロファージなどの新しい刺激に反応しての炎症性サイトカインの産生は減弱している。
- 炎症抑制作用のあるプロスタグランジン E2 の産生は高まる。こうしたことは高齢者で感染をうけても発熱することが少ないことと関連していよう。
- 好中球の数は変わらないが、その遊走能、殺菌能は低下する。その機能を導く IL-8 などのサイトカインの産生が低下することも原因となっていよう。

表 1 高齢者の免疫機能

a. 抗体産生		d. T細胞機能	
血清 IgM 値	不変	増殖反応 (PHA, 同種抗原)	低下
IgG 値	増加	遅延型過敏反応惹起	低下
IgA 値	不変	IL-2 産生	低下
外来抗原への抗体産生	低下	B 細胞刺激因子産生	増加
自己抗体産生	増加	細胞傷害活性	不変
高親和性抗体	低下	e. NK細胞機能	
b. リンパ球数		インターフェロン $\gamma$ 産生	低下
B 細胞	減少	細胞傷害活性	不変
ナイーブ B 細胞	減少	f. 好中球機能	
T 細胞	減少	貪食能	不変
ナイーブ T 細胞	減少	遊走能	低下
CD4 <sup>+</sup> T 細胞 / CD8 比 <sup>*</sup> T 細胞	増加	殺菌能	低下
Th1 細胞	減少	g. マクロファージ機能	
Th2 細胞	増加	貪食能	低下
NK 細胞	増加	遊走能	低下
CD56 <sup>+</sup> NK 細胞	減少	殺菌能	低下
iNKT 細胞	減少	サイトカイン産生	低下
c. 食細胞などの数		プロスタグランジン E <sub>2</sub> 産生	増加
好中球	不変	h. 樹状細胞機能	
マクロファージ	不変	抗原提示	不変~低下
ランゲルハンス細胞	減少	IL-10 産生	増加
形質細胞様樹状細胞	減少	抗原取込み	低下

- 免疫機能の性差は成人において顕著であり (表 1), 性ホルモンの影響が大きいと考えられるが、性ホルモンがいまだ発来していない小児期でも差がみられるものがあり、それだけではないようである。
- 女性では BAFF, IL-7, インテグリン  $\alpha$ M など免疫応答に関与する遺伝子の発現を制御する転写因子 V GLL3 が皮膚でよく発現しているといい、他の要因の関与を示唆している。
- 女性のほうが B 細胞数が多く、IL-4, IL-5, IL-13 を産生し抗体産生を補助する Th2 細胞が優位であることは、抗体産生能が優れている。
- 移植拒絶反応にかかわる Th1 細胞, CD8<sup>+</sup>T 細胞の数, キラー T 細胞の細胞傷害活性は男性のほうが優れている。マクロファージについては炎症性サイトカインの産生は男性のほうが、炎症を抑える IL-10 の産生は女性のほうが優れ、胎児の保護に向いている。

- 自己免疫疾患の発症が多いことには、抗体産生能が亢進していること、レギュラトリー T 細胞が少ないことが関連しているかもしれない。
- 性ホルモンが減少する高齢者でもほぼ同様の傾向であるが、B 細胞, T 細胞の減少は男性でより著しい。