

免疫学3



静岡社会健康医学大学院大学

教授

木下和生

講義の構成

- 第1回 (11/2) 自然免疫 innate immunity
- 第2回 (11/9) 適応免疫 adaptive immunity
- 第3回 (11/16) 免疫学と社会との関わり

免疫学と社会との関わり

- ワクチン
- 血液型
- 免疫疾患
- 感染症
- その他の疾患

ワクチン

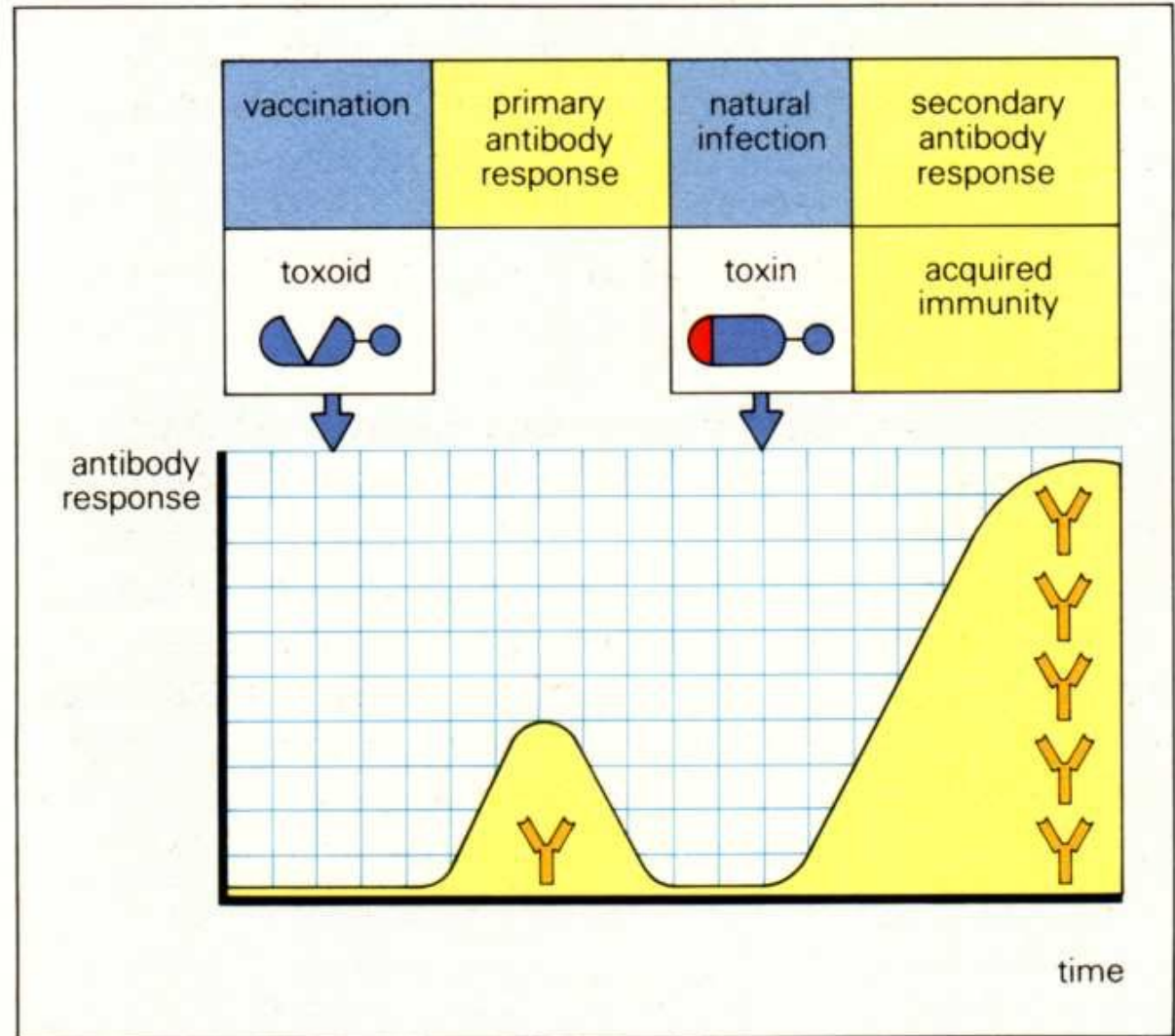


Fig. 1.24 Principle of vaccination. The principle of vaccination is illustrated by immunization with diphtheria toxoid. Diphtheria toxoid retains some of the epitopes of the diphtheria bacillus toxin so that a primary antibody response to these epitopes is produced following vaccination with toxoid. In a natural infection the toxin restimulates B memory cells which produce the faster and more intense secondary antibody response to the epitope, so neutralizing the toxin.

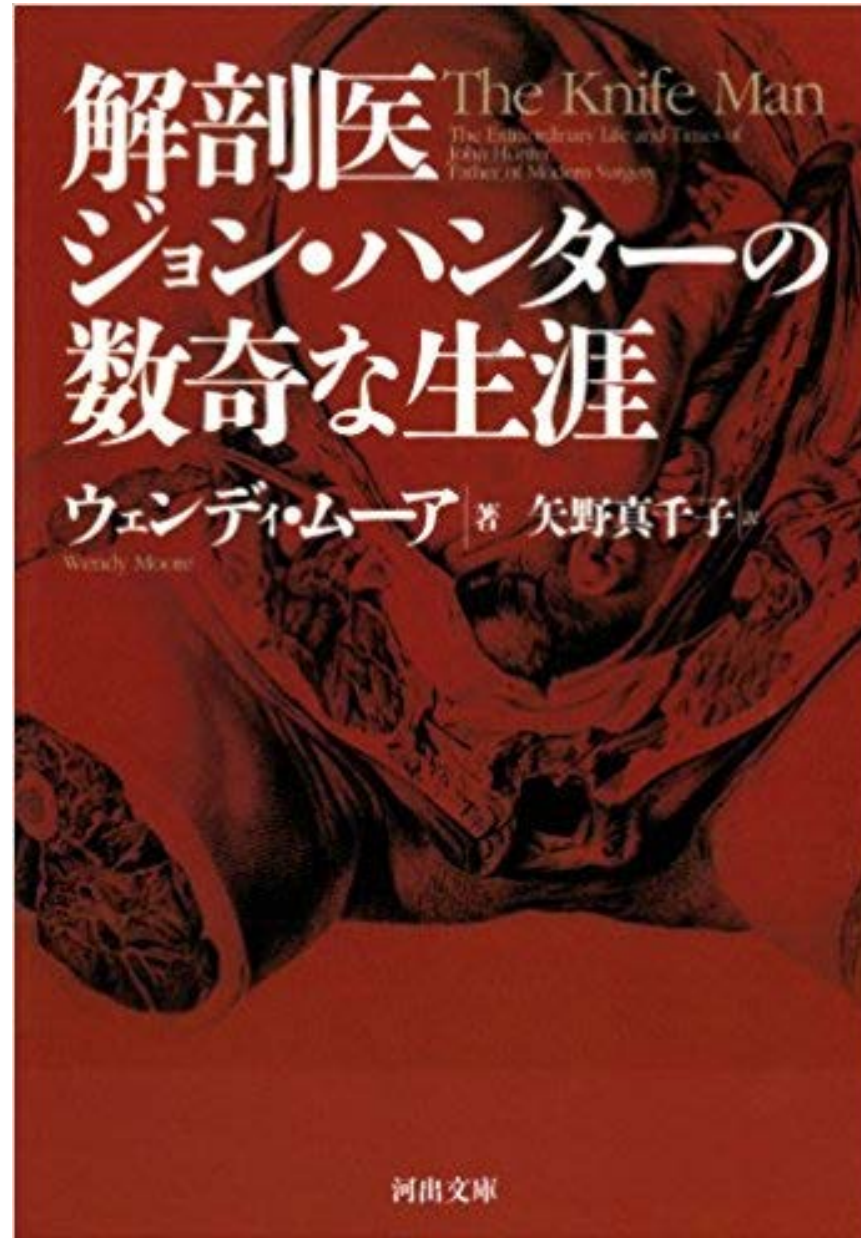
天然痘ワクチン



図 1.1 ジェンナーが種痘に用いた乳絞り女
サラ・ネルムスの手に生じた牛痘疱¹⁾

ジェンナー
(Edward Jenner, 1749 ~1823)

雑談：ジョン・ハンター



炭疽菌、狂犬病ワクチン



パストゥール(Louis Pasteur, 1822~1895)

この写真は、北里柴三郎がパストゥール研究所を訪問したとき、パストゥールがサインをして北里に贈ったものである。サインには「北里博士へ 素晴らしい研究に敬意と祝福を込めて ルイ・パストゥール」とある。北里については、第2章に述べる。
(社)北里研究所所蔵

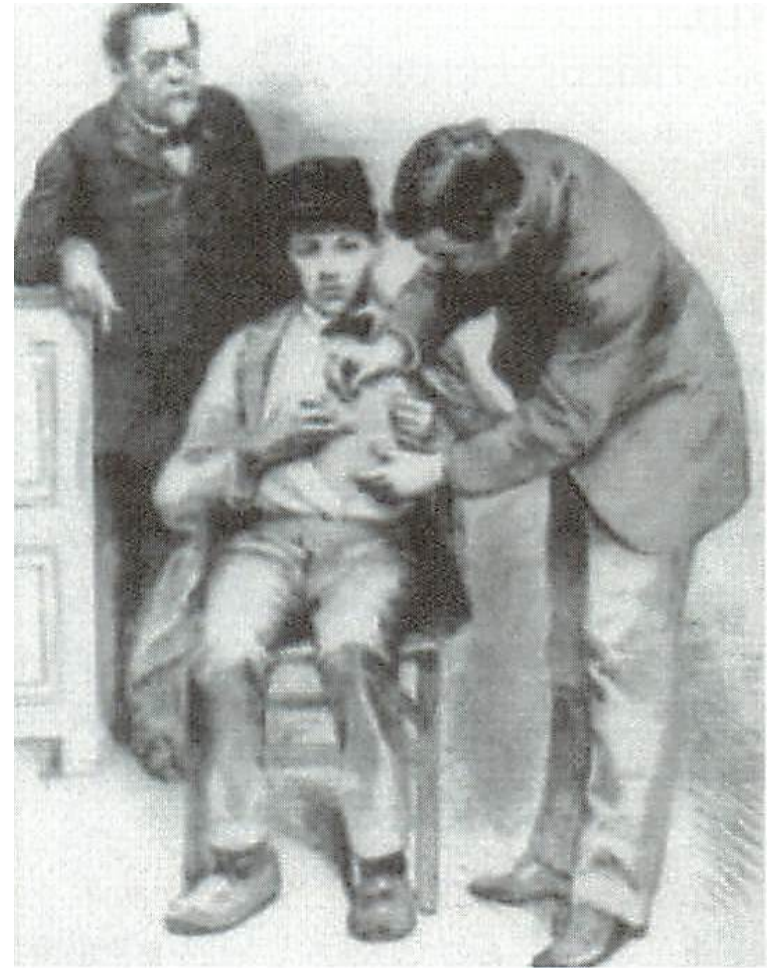
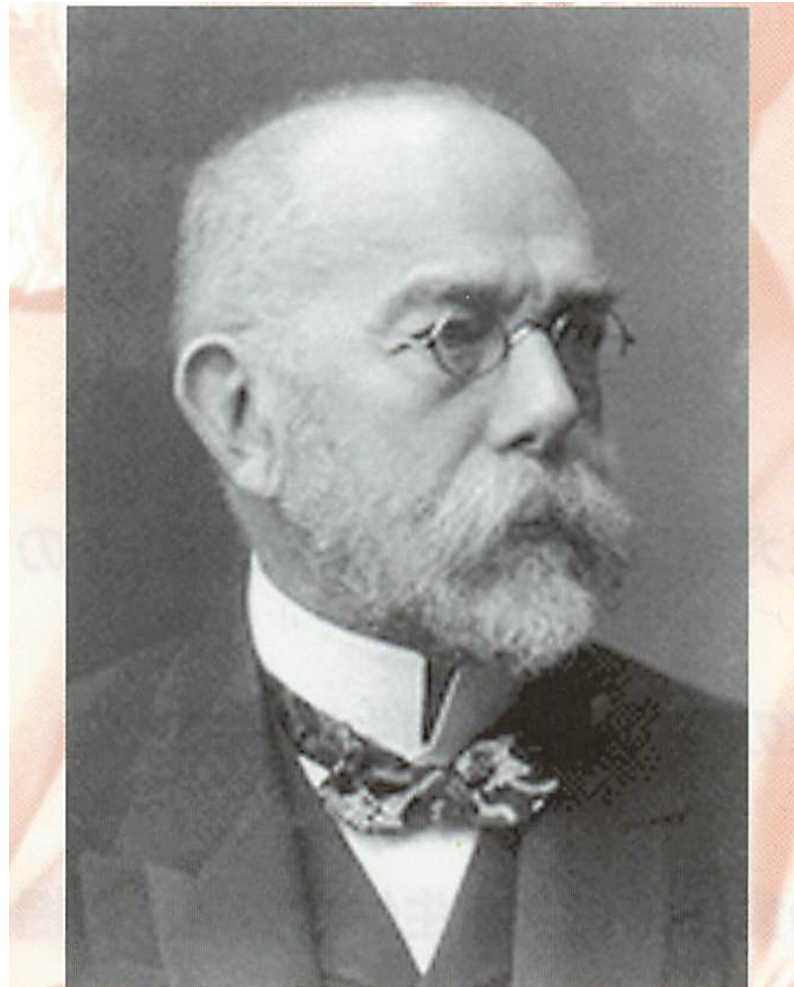


図 1.2 ジョセフ・マイスター少年に対する狂犬病ワクチンの接種²⁾

炭疽菌、結核菌の発見



Robert Koch (1843~1910)
1905 年度ノーベル生理学・医学賞受賞
(社) 北里研究所所蔵

コレラ菌 *Vibrio cholerae* は
イタリアの医師フィリッポ・
パチーニにより発見 (1854)

ワクチンは劇的に感染者を減少させた

ジフテリア

麻疹 (はしか)

流行性耳下腺炎

百日咳

ポリオ

風疹

破傷風

肺炎桿菌

B型肝炎

Disease	Maximum Number of Cases (Year)	Number of Cases in 2018	Percentage Change
Diphtheria	206,939 (1921)	1	-99.99
Measles	894,134 (1941)	375	-99.95
Mumps	152,209 (1968)	2,515	-95.82
Pertussis	265,269 (1934)	15,609	-94.11
Polio (paralytic)	21,269 (1952)	0	-100.0
Rubella	57,686 (1969)	4	-99.99
Tetanus	1,560 (1923)	23	-98.52
<i>Haemophilus influenzae</i> type B	~20,000 (1984)	38	-99.83
Hepatitis B	26,611 (1985)	3,322	-87.51

This table illustrates the striking decrease in the incidence of selected infectious diseases in the United States for which effective vaccines have been developed.

ワクチンの種類

病原体	タイプ	抗原	アジュバント	持続	導入年
天然痘ウイルス	ワクチニアウイルス	ウイルス粒子	(-)	終生?	1798
ポリオウイルス	不活化ウイルス	ウイルス粒子	(-)	終生?	1953
ポリオウイルス	弱毒生ウイルス	ウイルス粒子	(-)	終生?	1962
狂犬病ウイルス	不活化ウイルス	ウイルス粒子	(-)		1885
水痘・帯状疱疹ウイルス	弱毒生ウイルス	ウイルス粒子 岡株	(-)		1974
水痘・帯状疱疹ウイルス	遺伝子組換え	スパイクタンパク	AS01B		2020
麻疹ウイルス	弱毒生ウイルス	ウイルス粒子	(-)		1963
風疹ウイルス	弱毒生ウイルス	ウイルス粒子	(-)		1969
ムンプスウイルス	弱毒生ウイルス	ウイルス粒子	(-)		1967
日本脳炎ウイルス	不活化ウイルス	ウイルス粒子	(-)		1955
B型肝炎ウイルス	遺伝子組換え	スパイクタンパク HBs	水酸化アルミニウム		1981
インフルエンザウイルス	不活化ウイルス	ウイルス粒子	(-)		1943
新型インフルエンザ	不活化ウイルス	ウイルス粒子	(-)		2009
新型コロナウイルス	mRNA	スパイクタンパク	(-)		2020
新型コロナウイルス	アデノウイルス	スパイクタンパク	(-)		2021
パピローマウイルス	遺伝子組換え	キャプシドタンパク	水酸化アルミニウム		2006
炭疽菌	生菌	弱毒菌株	(-)		1881
結核菌	生菌	カルメット・ゲラン菌	(-)		1921
肺炎桿菌 (Hib)	死菌	莢膜多糖-破傷風トキソイド	(-)		2007
肺炎球菌	菌抽出生成物	莢膜多糖	(-)		2006
ジフテリア菌	不活化毒素	ジフテリアトキソイド	(-)		1923
破傷風菌	不活化毒素	破傷風トキソイド	(-)		1924
百日咳菌	不活化毒素	百日咳トキソイド	(-)	10年?	1926

ポリオの再拡散

- 野生型に加え、生ワクチン由来株の拡散が懸念されている。
- 日本では2012 に生ワクチンから不活化ワクチンに切り替わった。イスラエルでは現在も一部で生ワクチンが使用されている。
- ポリオ発生国に英国、米国が今年加わった。

ポリオ（急性灰白髄炎・小児麻痺）

- ウイルスはヒト消化管で増殖する。小児も成人も感染する。95%は無症状。5%は発熱など感冒症状。0.1-2%は四肢の弛緩性麻痺。死亡率は高い（小児 2-5%, 成人 15-30%）。 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansenohanashi/386-polio-intro.html>
- フランクリン・ローズヴェルト米国大統領も罹患。大統領就任後にポリオ研究キャンペーンを先導。1953年、不活化ワクチンが完成した（ソークワクチン）。1962年生ワクチン完成。
- 管理が容易で、効果の強い生ワクチンが普及し、抑制に貢献した。生ワクチンによる発症のリスクのために、2000年以降、不活化ワクチンへの切り替えが進みつつある。

mRNA ワクチンの3大技術

- N1メチルシューウドウリジン N1-methyl-pseudouridine (ψ) 修飾
 - 細胞質 RNA センサー (TLR7, TLR8, RIG-I)を回避
- Cap 付加
 - mRNA の安定化、翻訳効率上昇、RIG-I 回避
- Lipid nano particle
 - プラスに帯電したリン脂質

uridine & deoxythymidine

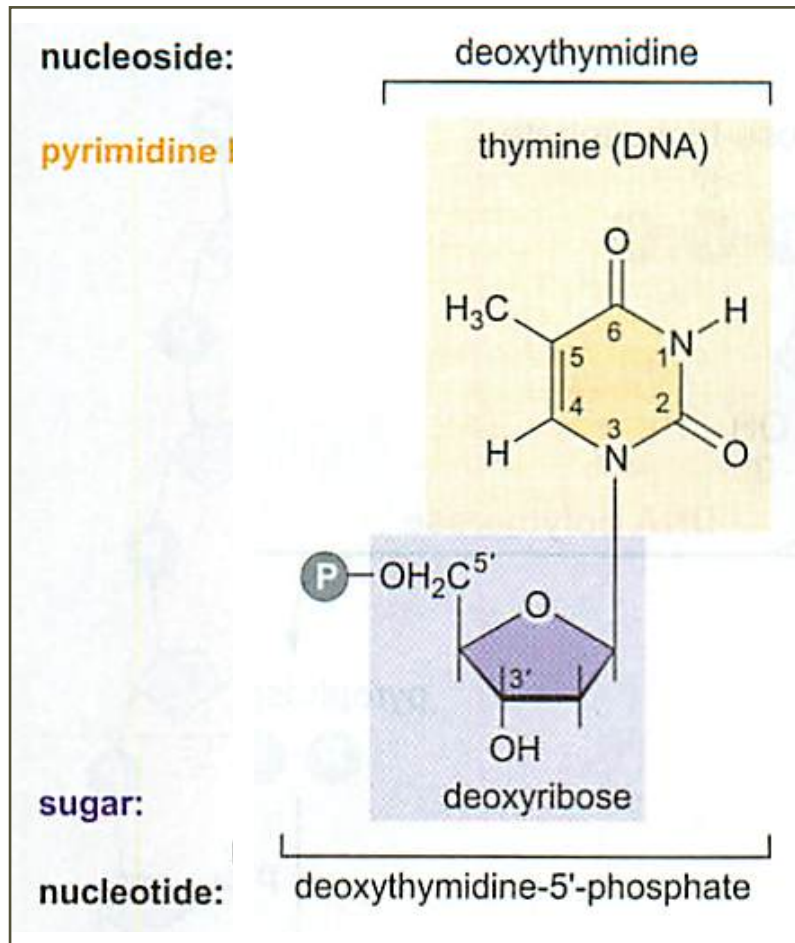
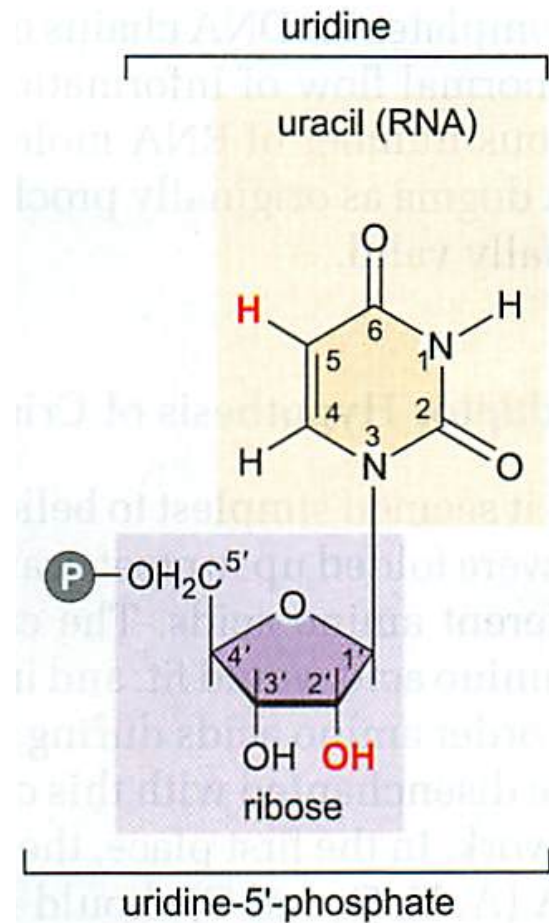


FIGURE 2-12



Molecular Biology of the Gene 7th ed.

N1-methyl-pseudouridine

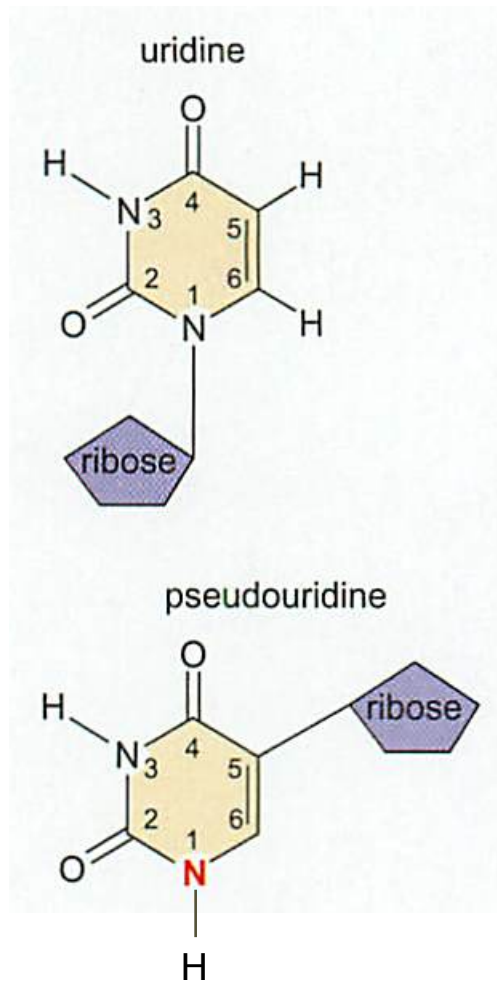


FIGURE 15-3

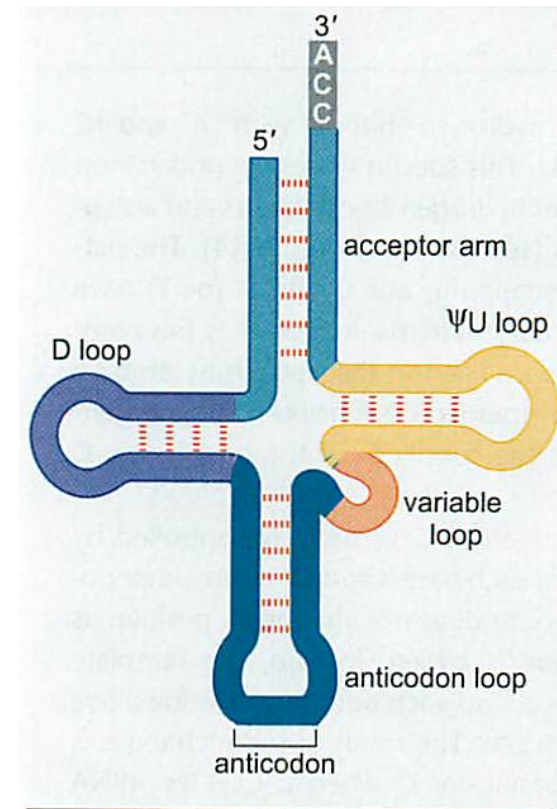
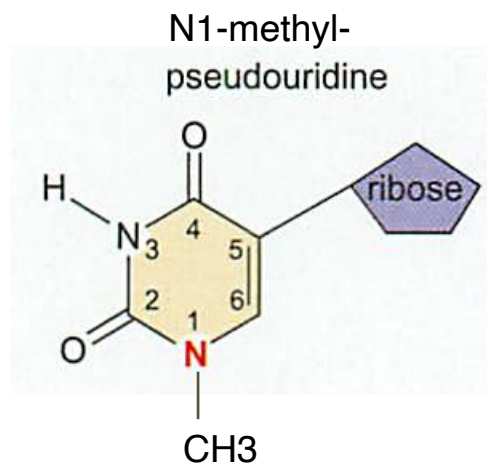
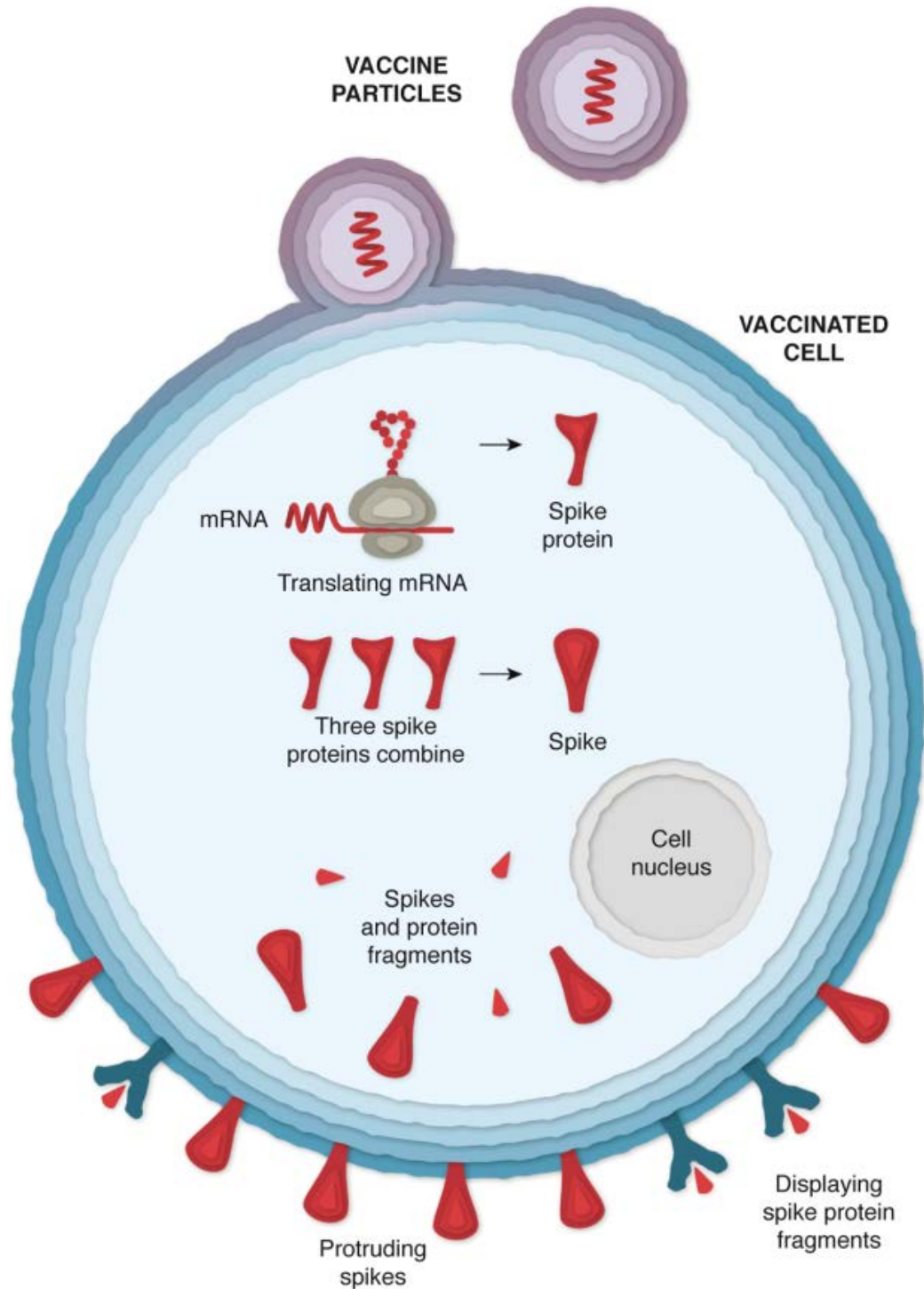


FIGURE 15-4 Cloverleaf representation of the secondary structure of tRNA. In this representation of a tRNA, the base pairings between different parts of the tRNA are indicated by the dotted red lines.

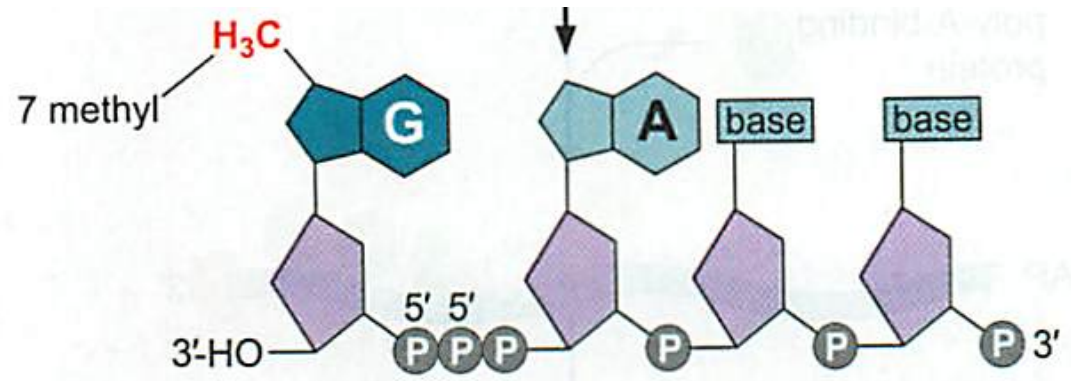
lipofection



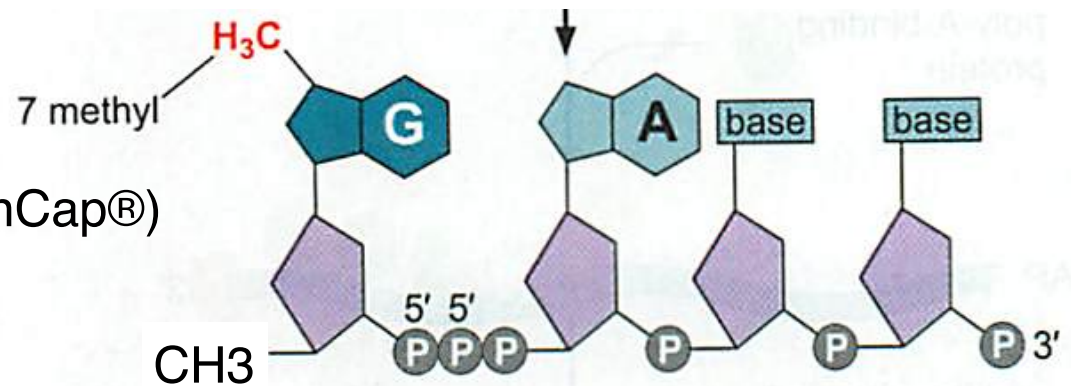
<https://www.irishtimes.com/life-and-style/health-family/explained-a-visual-guide-to-how-the-pfizer-covid-19-vaccine-works-1.4436433>

Cap 構造

m7GpppAmpG (eukaryotic cap)



m₂7,3'GpppAmpG (TriLink社 CleanCap®)



1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Girls and Women

GARDASIL® is a vaccine indicated in girls and women 9 through 26 years of age for the prevention of the following diseases caused by Human Papillomavirus (HPV) types included in the vaccine:

- Cervical, vulvar, vaginal, and anal cancer caused by HPV types 16 and 18
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18:

- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2/3 and Cervical adenocarcinoma *in situ* (AIS)
- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1
- Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 and grade 3
- Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 and grade 3
- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3

1.2 Boys and Men

GARDASIL is indicated in boys and men 9 through 26 years of age for the prevention of the following diseases caused by HPV types included in the vaccine:

- Anal cancer caused by HPV types 16 and 18
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18:

- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3

血液型

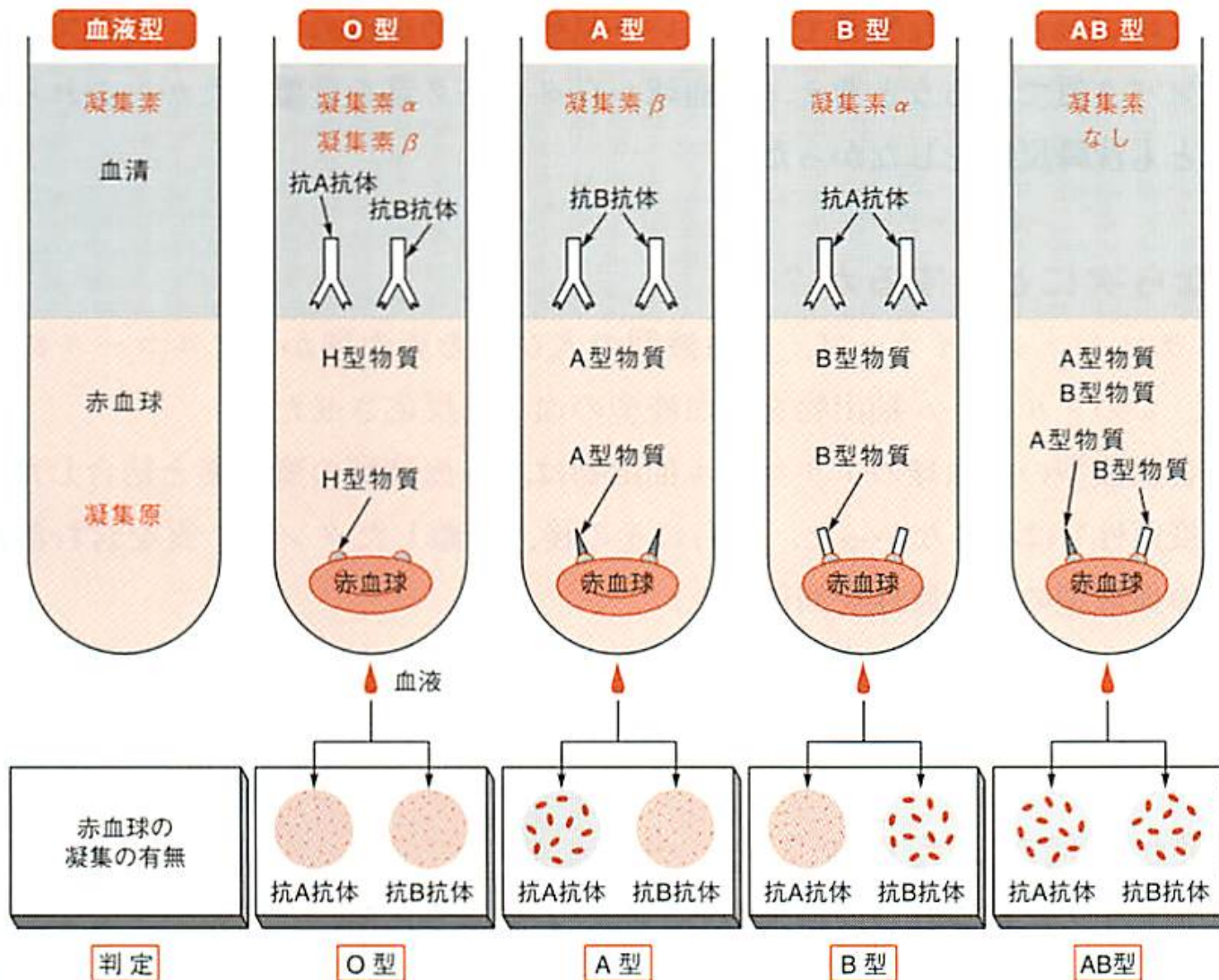
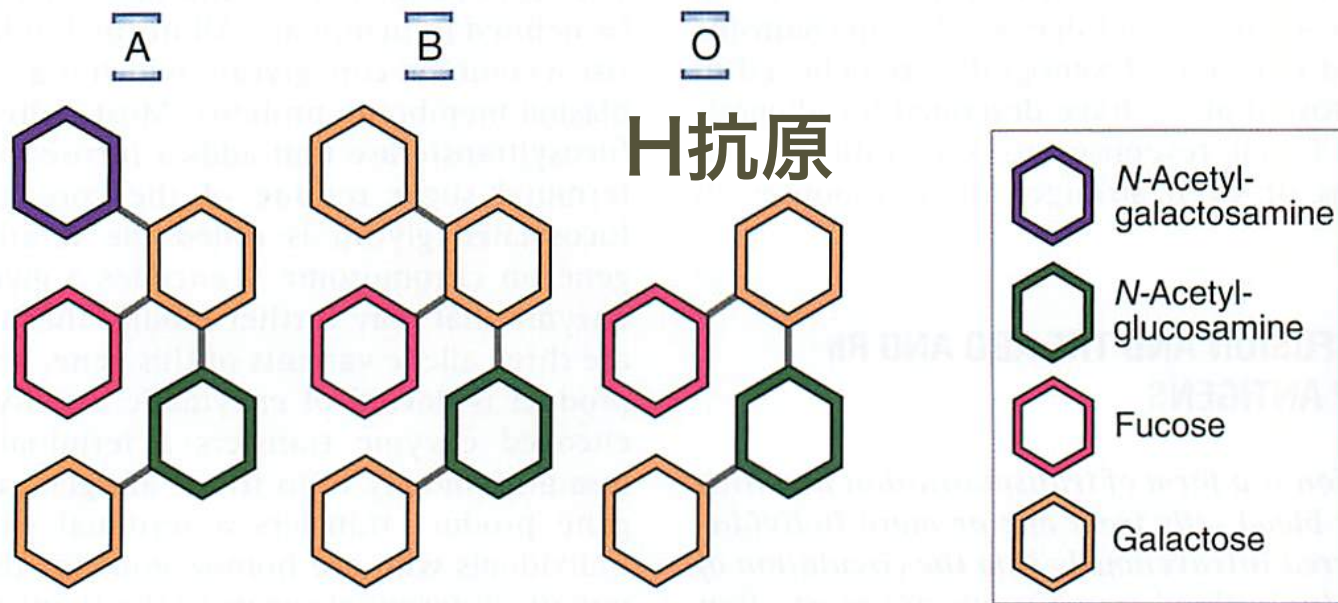


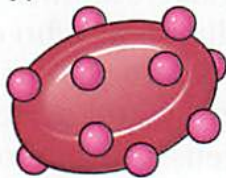
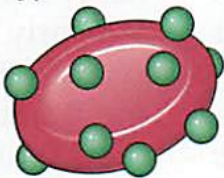
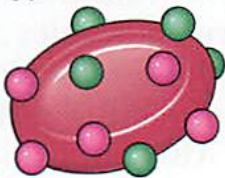



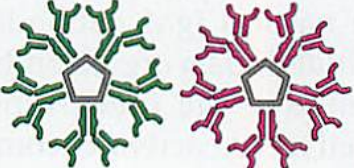



図 5.1 ABO 式血液型の判定法

血液各 1 滴をスライド上の抗 A 抗体と抗 B 抗体に滴下し、赤血球の凝集の有無を調べる。抗 A 抗体に滴下したとき凝集すれば A 型、抗 B 抗体に滴下したとき凝集すれば B 型、どちらも凝集すれば AB 型、凝集しなければ O 型血液である。

A



B

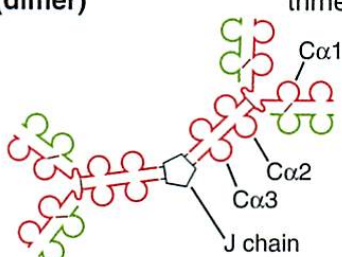
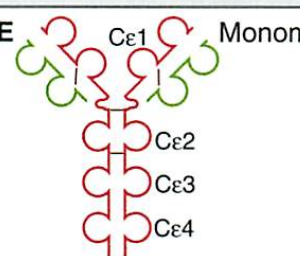
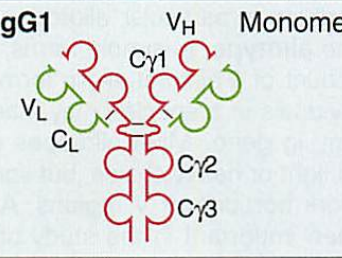
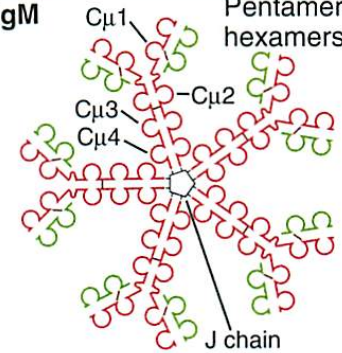
	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type	Type A 	Type B 	Type AB 	Type O 
Antibodies present	Anti-B 	Anti-A 	None	Anti-A and Anti-B 
Antigens present	A antigen 	B antigen 	A and B antigen 	None H抗原

**H抗原(-):
ボンベイ型**

100万人に一人

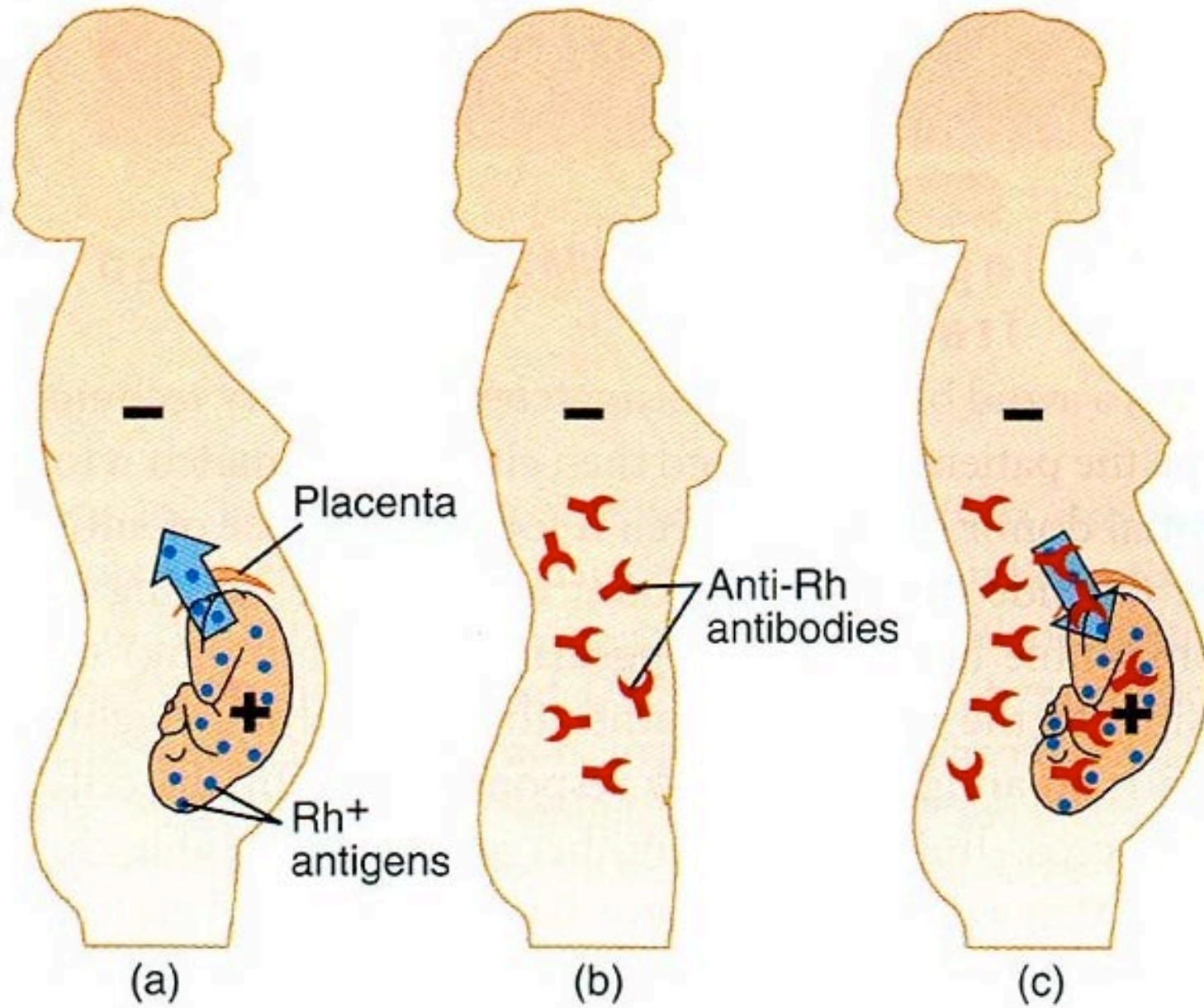
FIGURE 17-13 ABO blood group antigens. **A**, Blood group antigens are carbohydrate structures added onto cell surface proteins or lipids by the action of glycosyltransferases (see text). **B**, Different blood group antigens are produced by the addition of different sugars by different inherited glycosyltransferases. Individuals who express a particular blood group antigen are tolerant to that antigen but produce natural antibodies that react with other blood group antigens.

Table 4-2. Human Antibody Isotypes

Isotype of antibody	Subtypes	H chain	Serum concentr. (mg/mL)	Serum half-life (days)	Secreted form	Functions
IgA	IgA1,2	α (1 or 2)	3.5	6	IgA (dimer) Monomer, dimer, trimer 	Mucosal immunity
IgD	None	δ	Trace	3	None	Naive B cell antigen receptor
IgE	None	ϵ	0.05	2	IgE Monomer 	Defense against helminthic parasites, immediate hypersensitivity
IgG	IgG1-4	γ (1,2,3 or 4)	13.5	23	IgG1 Monomer 	Opsonization, complement activation, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, neonatal immunity, feedback inhibition of B cells
IgM	None	μ	1.5	5	IgM Pentamers, hexamers 	Naive B cell antigen receptor, complement activation

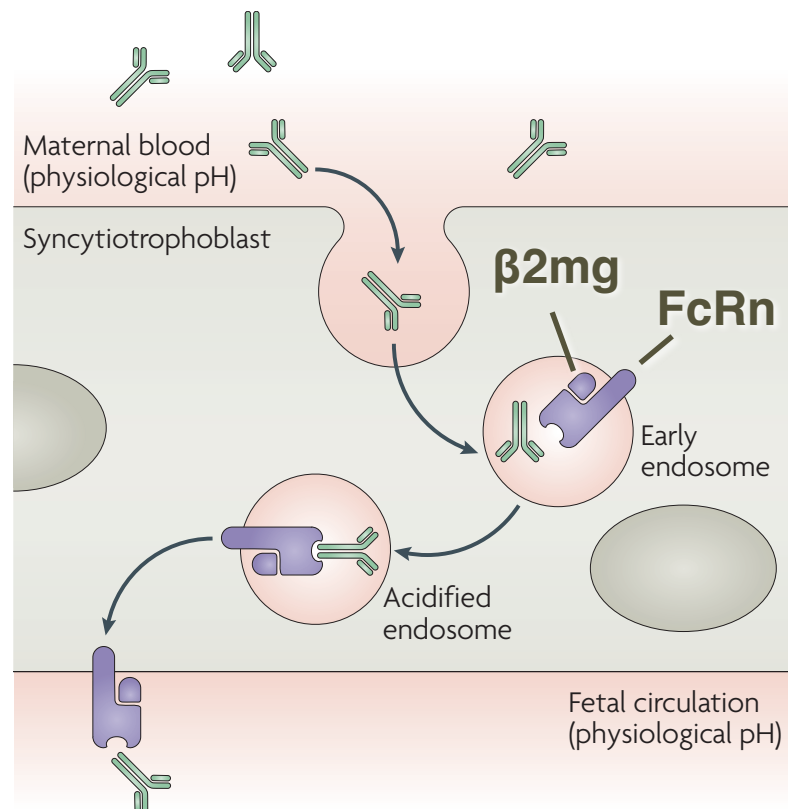
The effector functions of antibodies are discussed in detail in Chapter 14.

胎兒赤芽球症

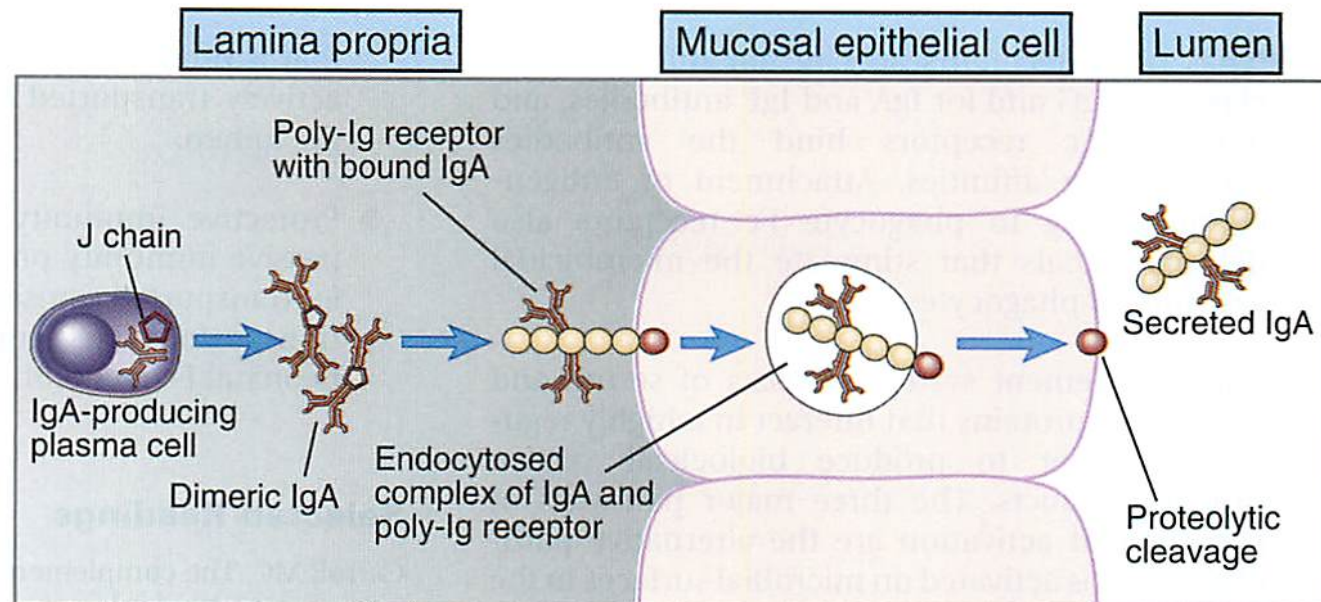


transcytosis of Ig

- IgG: neonatal Fc receptor (FcRn) を介して胎盤を通過し、母体血から胎児血へ移行する。
- IgA, IgM: polymeric Ig receptor を介して粘膜上皮を通過し、内腔に分泌される。



Nat Rev Immunol 7:715



Cellular and Molecular Immunology 6th ed.

臓器移植における拒絶

- 同種別個体の抗原：アロ抗原 alloantigen
- 異種抗原（ブタ等）：ゼノ抗原 xenoantigen
- TCRは似て非なるものを『非自己』と認識するので、アロ抗原やゼノ抗原と強く反応する。
- 他のタンパクの違いより MHC の違い（多型・種差）の影響が圧倒的に大きい。

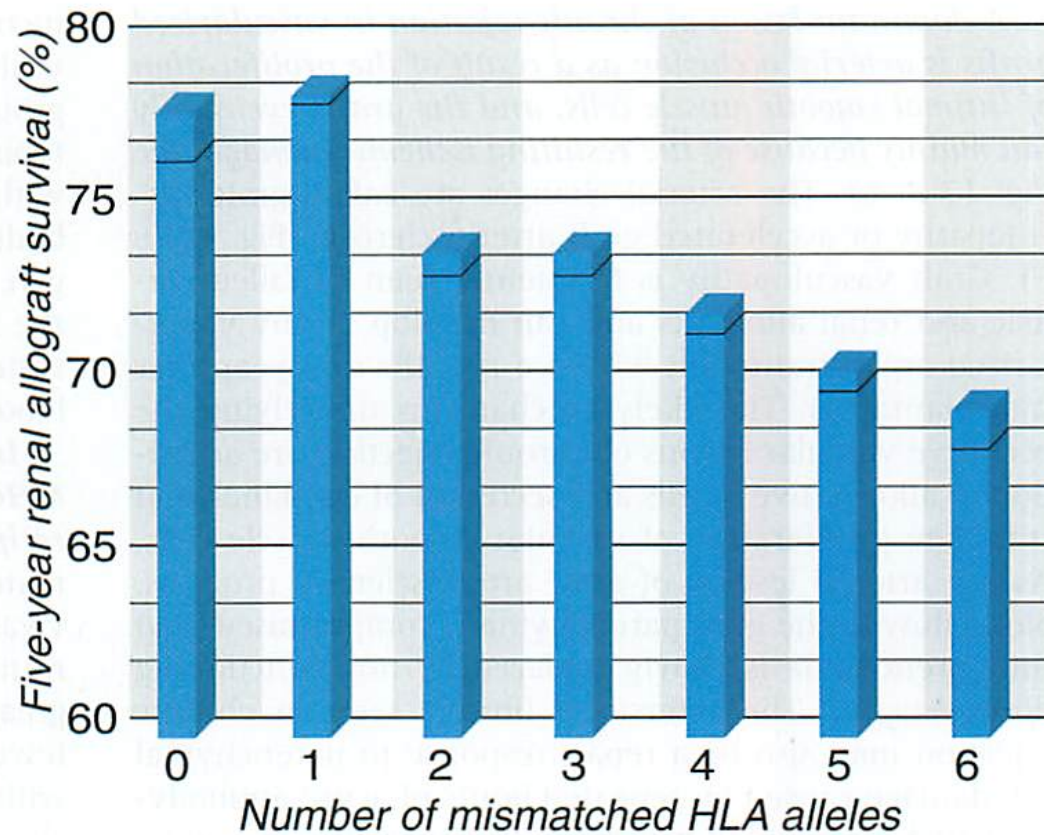


FIGURE 17-10 Influence of MHC matching on graft survival. Matching of *MHC* alleles between the donor and recipient significantly improves renal allograft survival. The data shown are for deceased donor (cadaver) grafts. HLA matching has less of an impact on survival of renal allografts from live donors, and some *MHC* alleles are more important than others in determining outcome. (Data from SRTR annual report 2012. Available at <http://www.srtr.org/>. Accessed July 2013.)

免疫抑制剤の効用

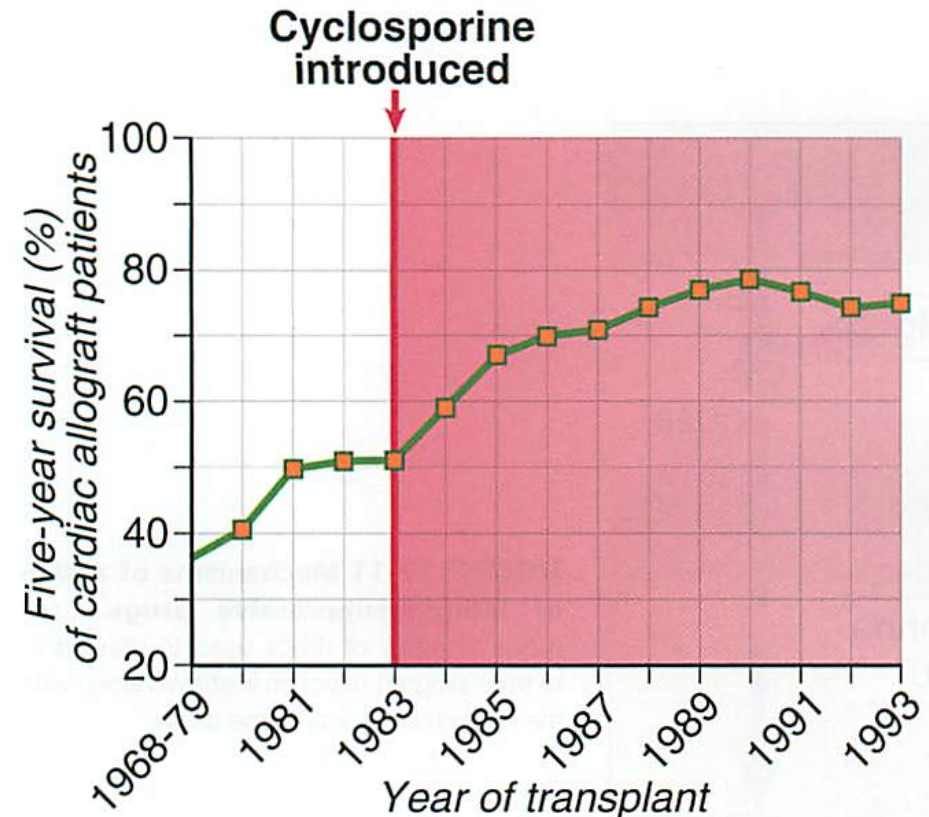
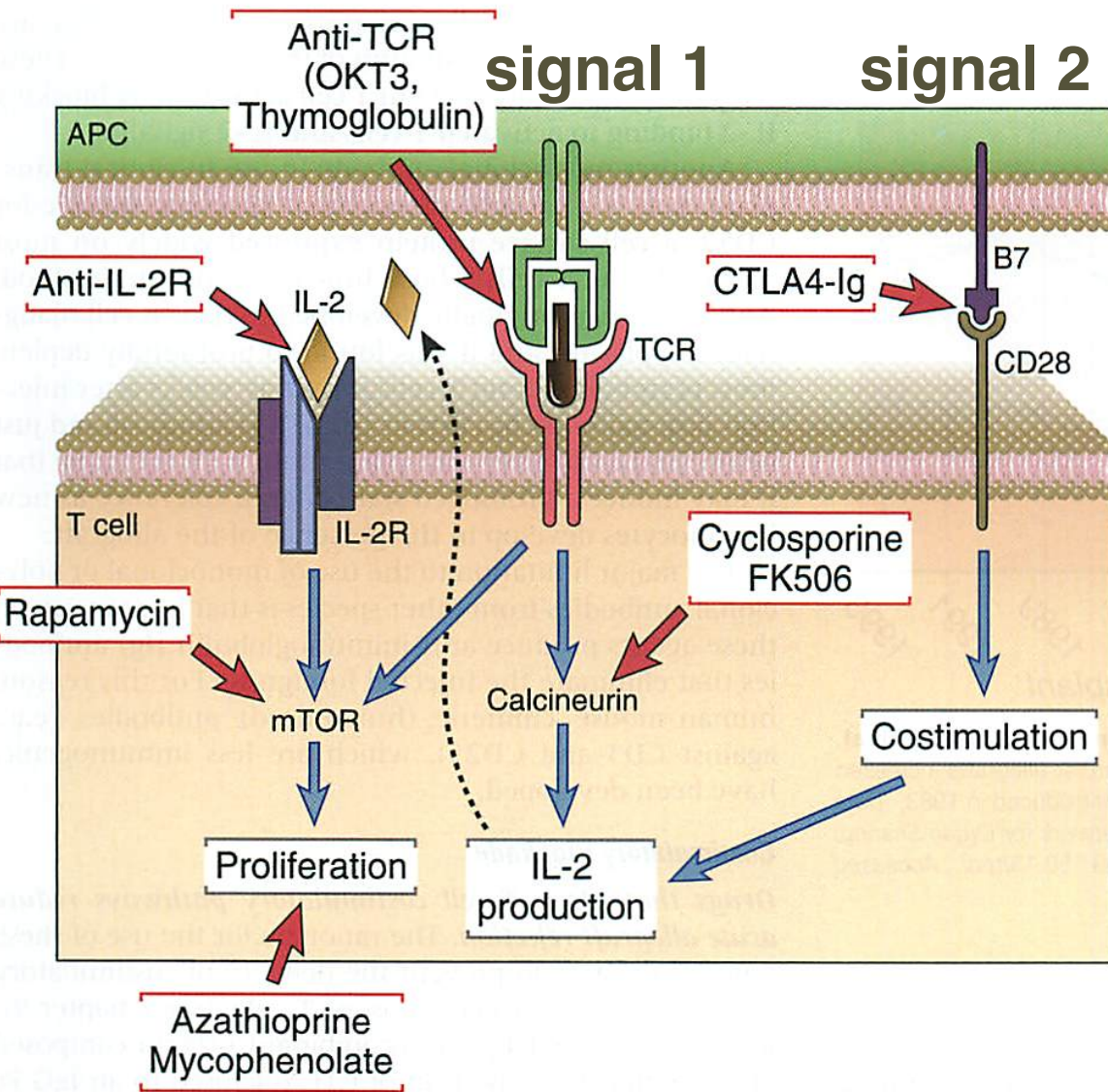
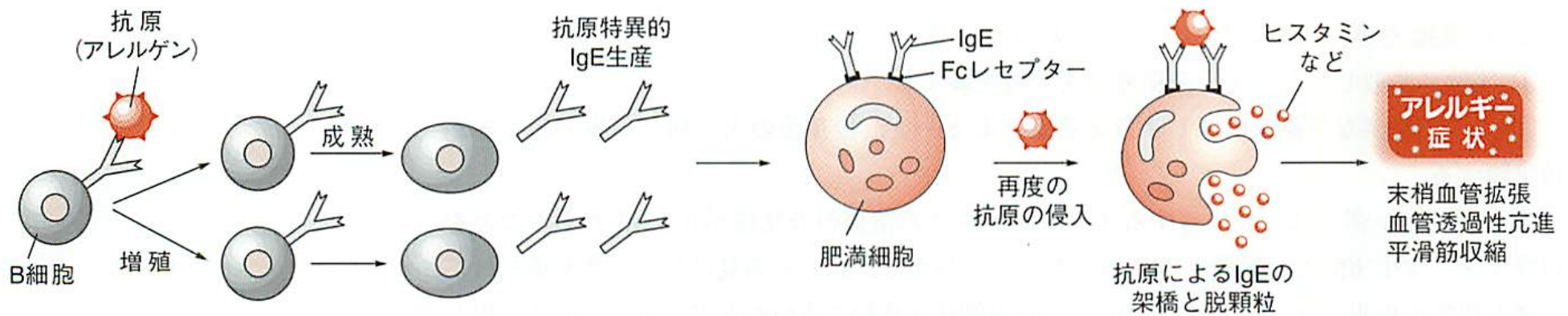


FIGURE 17-12 Influence of cyclosporine on graft survival. Five-year survival rates for patients receiving cardiac allografts increased significantly beginning when cyclosporine was introduced in 1983. (Data from Transplant Patient DataSource, United Network for Organ Sharing, Richmond, Virginia. Available at <http://207.239.150.13/tpd/>. Accessed February 17, 2000.)

花粉症

- 花粉に対する IgE 抗体が肥満細胞に結合し、ヒスタミンや脂質メディエーター（プロスタグランジンなど）が細胞内顆粒から細胞外へ放出される。



クラススイッチ 図 4.1 アナフィラキシーの発症機構

アトピー性皮膚炎

- 皮膚バリア機能の低下を背景として TH2 有意の免疫反応が起こる結果、IgE が産生されやすく、肥満細胞が関与する炎症が慢性的に続く疾患。
- ダニ、ハウスダスト、皮膚常在菌、真菌、精神的ストレス、湿度等が外的刺激が増悪因子となる。
- 白内障を合併することがある。

喘息 (ぜんそく)

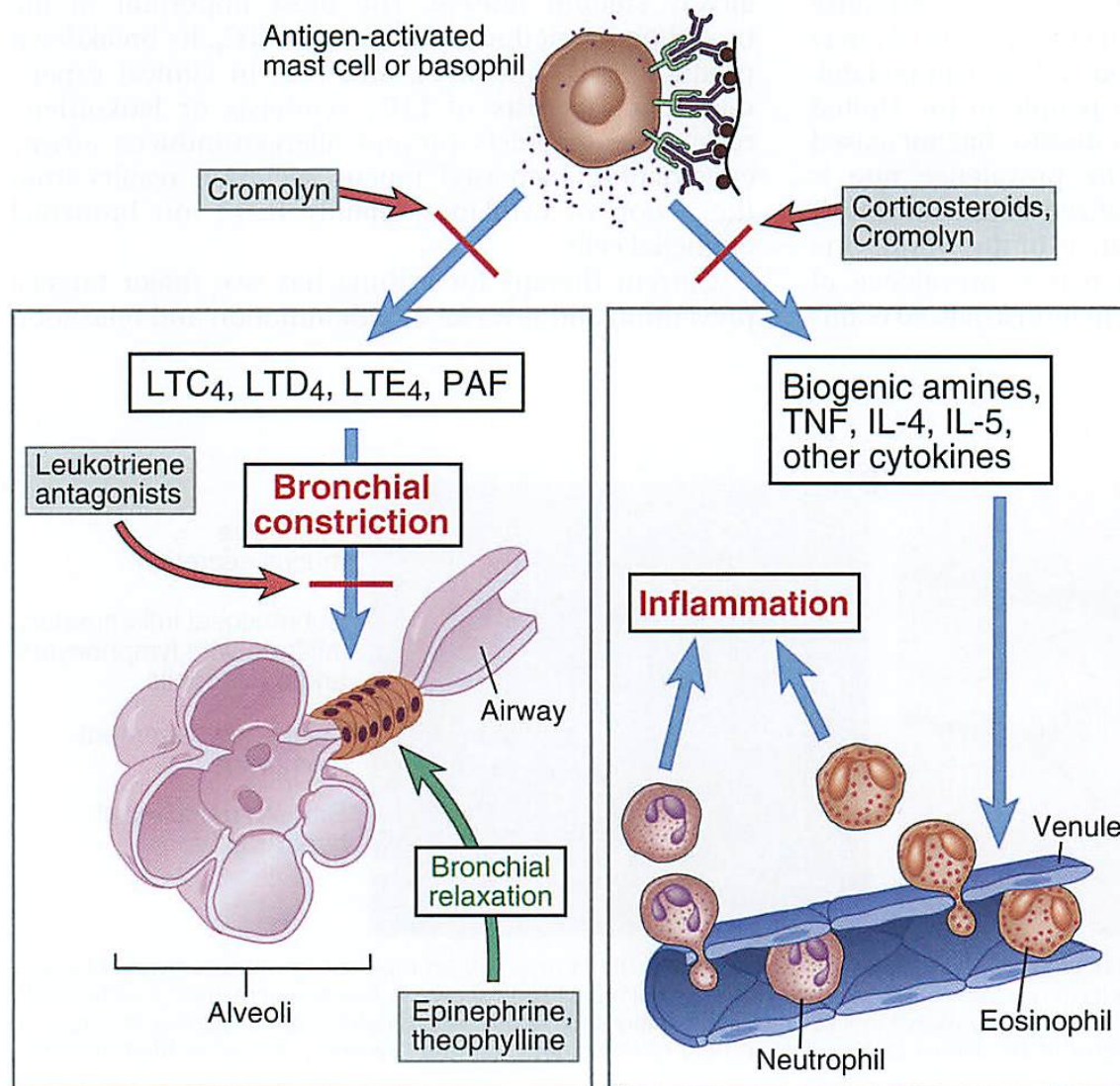


FIGURE 19-10 Mediators and treatment of asthma. Mast cell-derived leukotrienes and PAF are thought to be the major mediators of acute bronchoconstriction. Therapy is targeted both at reducing mast cell activation with inhibitors such as cromolyn and at countering mediator actions on bronchial smooth muscle by bronchodilators such as epinephrine and theophylline. These drugs also inhibit mast cell activation. Mast cell-derived cytokines are thought to be the major mediators of sustained airway inflammation, which is an example of a late-phase reaction, and corticosteroid therapy is used to inhibit cytokine synthesis. Cytokines are also produced by T_H2 cells (not shown).

I型糖尿病

- insulin などの膵臓ランゲルハンス島 β 細胞特異的な抗原に対する細胞性免疫により β 細胞が破壊され、insulin 分泌不全に陥る結果起きる糖尿病。
- 特定の HLA タイプとの相関がある。
- ウイルス感染が引き金となるという説がある一方で、反復感染が発症を予防するという調査結果もある。

損傷治癒

- 組織の損傷を修復する際に、マクロファージは壊死組織を迅速に貪食、分解する。組織再生を促進するサイトカイン、ケモカインを分泌し、損傷治癒を助ける。コラーゲン線維などの結合組織が過剰に沈着する線維化を伴うことが多い。

動脈硬化

- 動脈壁にコレステロールを含む低比重リポタンパク low-density lipoprotein (LDL)が沈着する。
- 酸化された LDL はマクロファージによって貪食され、さらにマクロファージを引き寄せる。
- 分泌されるサイトカインの作用で線維化が起こり、血管壁を内腔側に押し上げる。
- その結果、血管が閉塞し臓器不全を来す。

アルツハイマー病

- β アミロイドタンパクの沈着（老人斑）や神経原線維性変化を特徴とする脳疾患で認知機能の障害・人格の変化を引き起こす。
- β アミロイドタンパクの原因遺伝子に異常がある家族性症例の発見以降、 β アミロイドタンパクの異常が原因と考えられてきたが、慢性炎症がその背景に存在することが近年発見され、原因の一つとして盛んに研究されている。

ツベルクリン反応

delayed-type hypersensitivity (DTH)

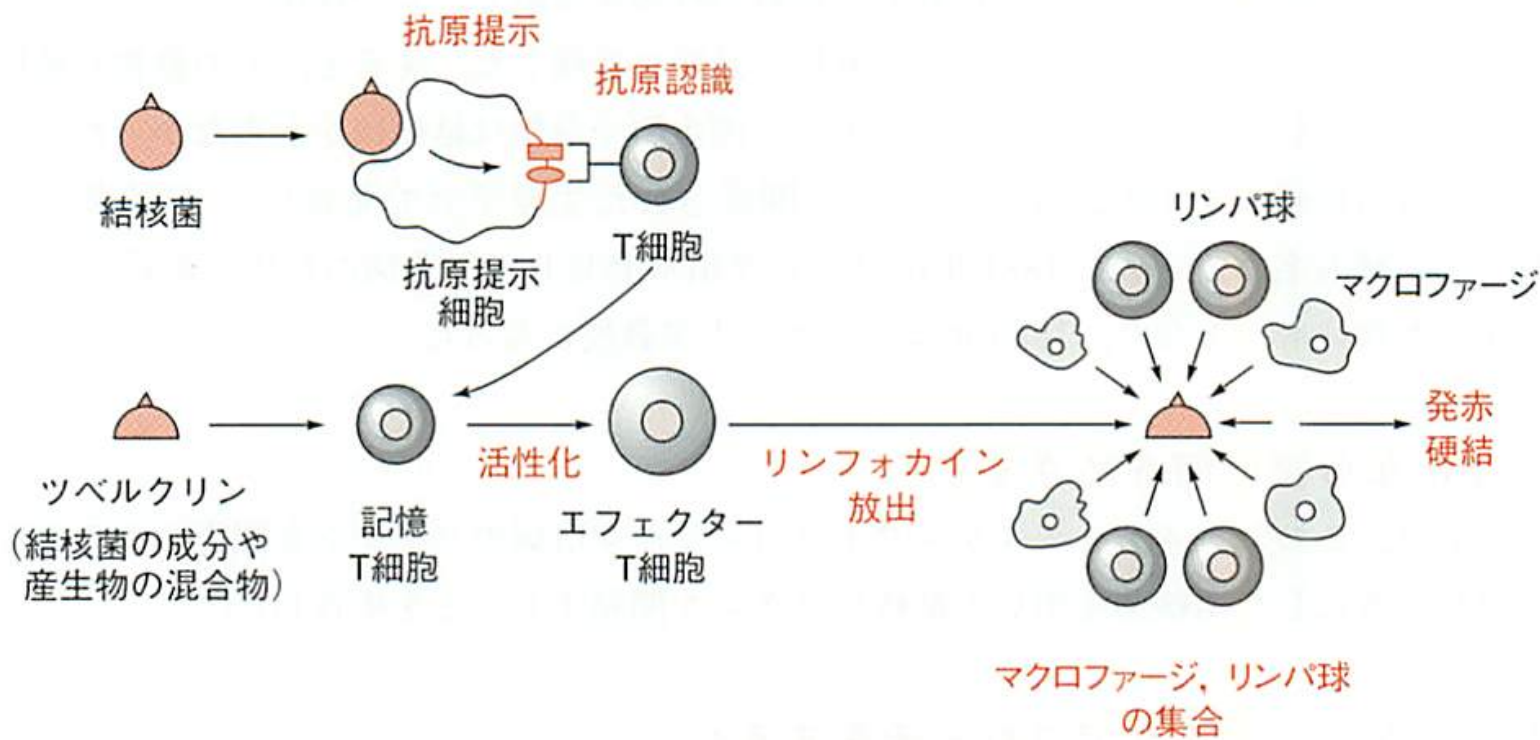


図 1.3 ツベルクリン反応(遅延型過敏症)機構

* 9 遅延型過敏反応

IV型アレルギーともいう。抗原の侵入から反応が最大になるまで約2日かかる。抗原と反応したT細胞が起こす組織障害。抗原と反応したT細胞が放出するリンフォカインによりマクロファージなどが集まり、その結果、その部位で毛細血管や組織の間を埋める細胞が増殖し、発赤や硬結が生ずる。ツベルクリン反応がその代表例。

* 10 ツベルクリン反応

マンロー反応ともいう。ヒトの皮内にツベルクリン注射し、24~48時間後に硬結と発赤を測定する。硬結はマクロファージの集積とフィブリンの析出を、発赤は小血管の拡張を反映する。遅延型過敏反応に属し、感作T細胞が抗原と反応し、さまざまなサイトカインを放出することによる反応である。過去に結核菌に感染した経験があるか、現在感染している人が陽性反応する。

BCG: 結核ワクチン

クオンティフェロン検査: IFN- γ を測定

48時間後判定

「ノーベル賞からみた免疫学入門」 石田寅夫 著

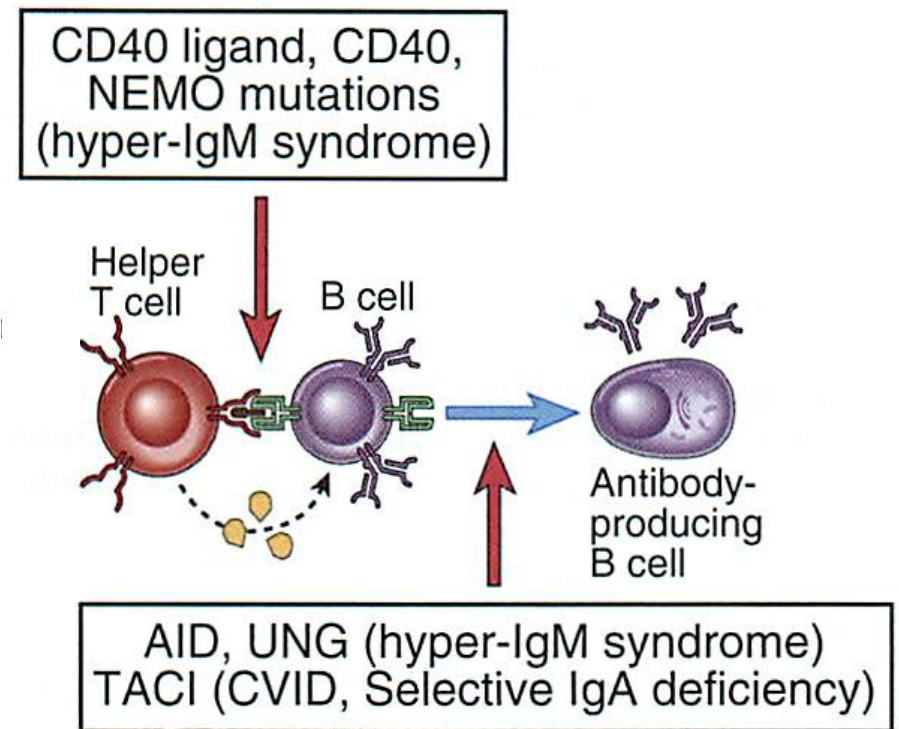


高 IgM 症候群

- クラススイッチの障害により IgM, IgD 以外のクラス抗体が作られない状態。細菌感染に弱くなる。

- 原因遺伝子

- 1型: CD40L
- 2型: AID
- 3型: CD40
- 4型: ?
- 5型: UNG (DNA修復)



AIDS

- 後天性免疫不全症候群 acquired immune deficiency syndrome
- human immunodeficiency virus (HIV) がマクロファージや CD4陽性T細胞に感染する。
- CD4陽性T細胞が破壊され、細胞性免疫、液性免疫ともに壊滅状態となる。日和見感染、腫瘍、脳症、悪液質などを発症する。
- 感染にはCD4よりケモカイン受容体が重要で、ケモカイン SDF-1 のある遺伝子多型が感染を防ぐことが知られている。

HIVの構造

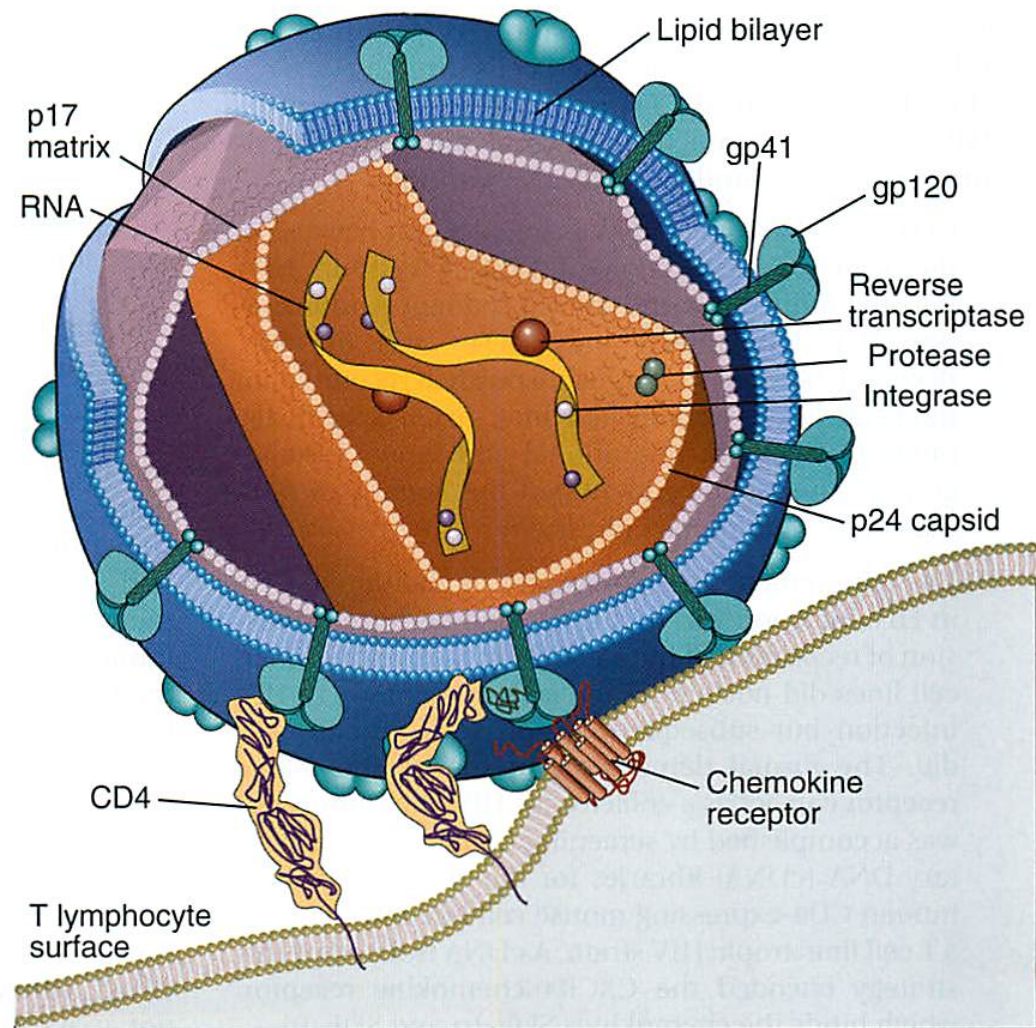


FIGURE 20-3 Structure of HIV-1. An HIV-1 virion is shown next to a T cell surface. HIV-1 consists of two identical strands of RNA (the viral genome) and associated enzymes, including reverse transcriptase, integrase, and protease, packaged in a cone-shaped core composed of p24 capsid protein with a surrounding p17 protein matrix, all surrounded by a phospholipid membrane envelope derived from the host cell. Virally encoded membrane proteins (gp41 and gp120) are bound to the envelope. CD4 and chemokine receptors on the host cell surface function as HIV-1 receptors. (© 2000 Terese Winslow.)

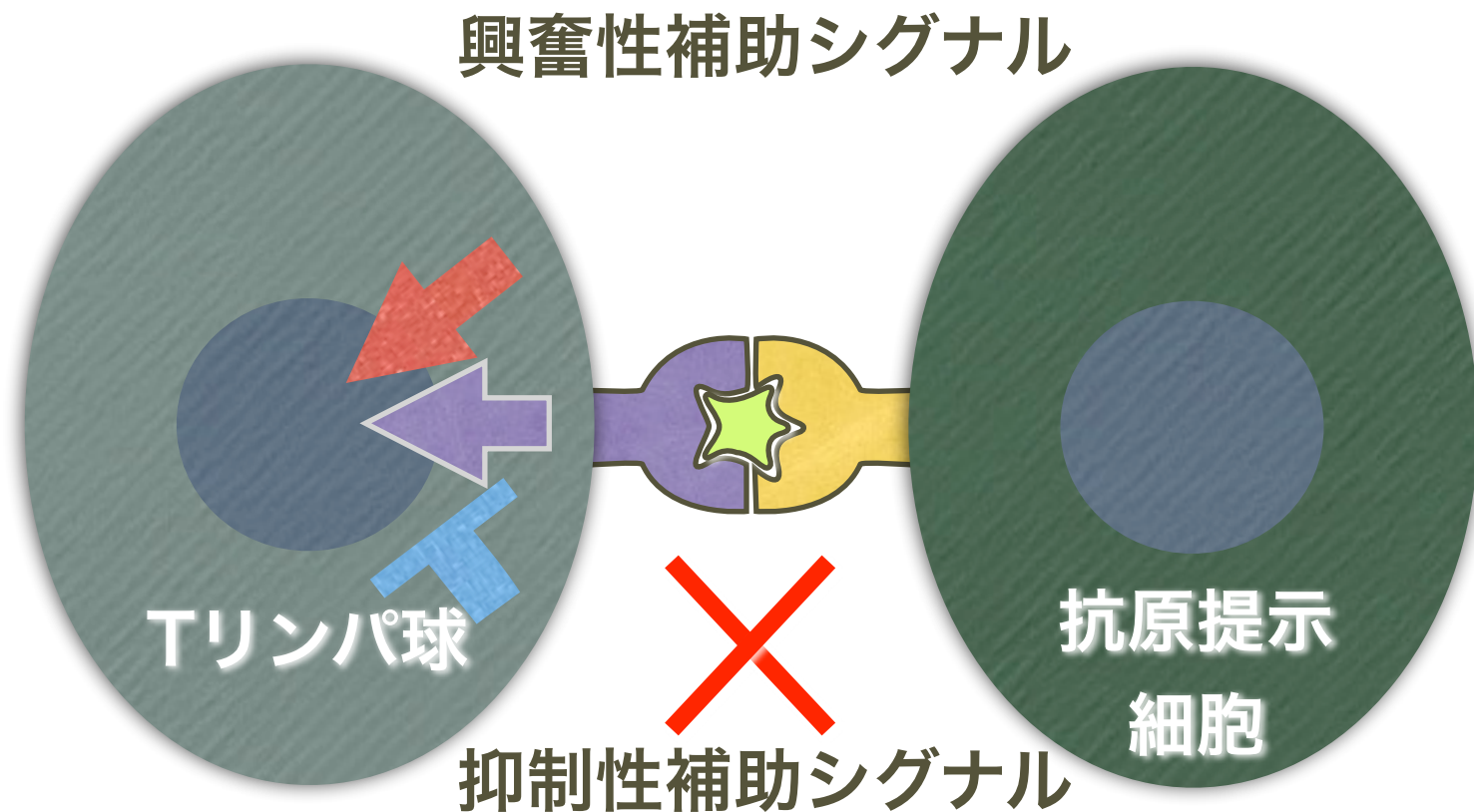
がん免疫療法

- 末梢性の免疫寛容は自己反応性 T 細胞を抑制しする機構であるが、ある種のがんはこれを巧みに利用して、がんに対する T 細胞の反応を弱めている。
- 末梢性の免疫寛容を一時的に止めてやると抗がん免疫反応を増強することができる。
- 現在、メラノーマ・肺癌・腎癌・ホジキンリンパ腫に対する抗 PD-1 抗体療法が日本で認可されている。その他の癌にも承認されるだろう。

免疫寛容

(免疫チェックポイント)

- 自己寛容（自己免疫の抑止）
- 感染時の炎症による組織障害の防止



Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018

James P. Allison

Nobel Lecture: [Immune Checkpoint Blockade in Cancer: Insights, opportunities, and prospects for cures](#)

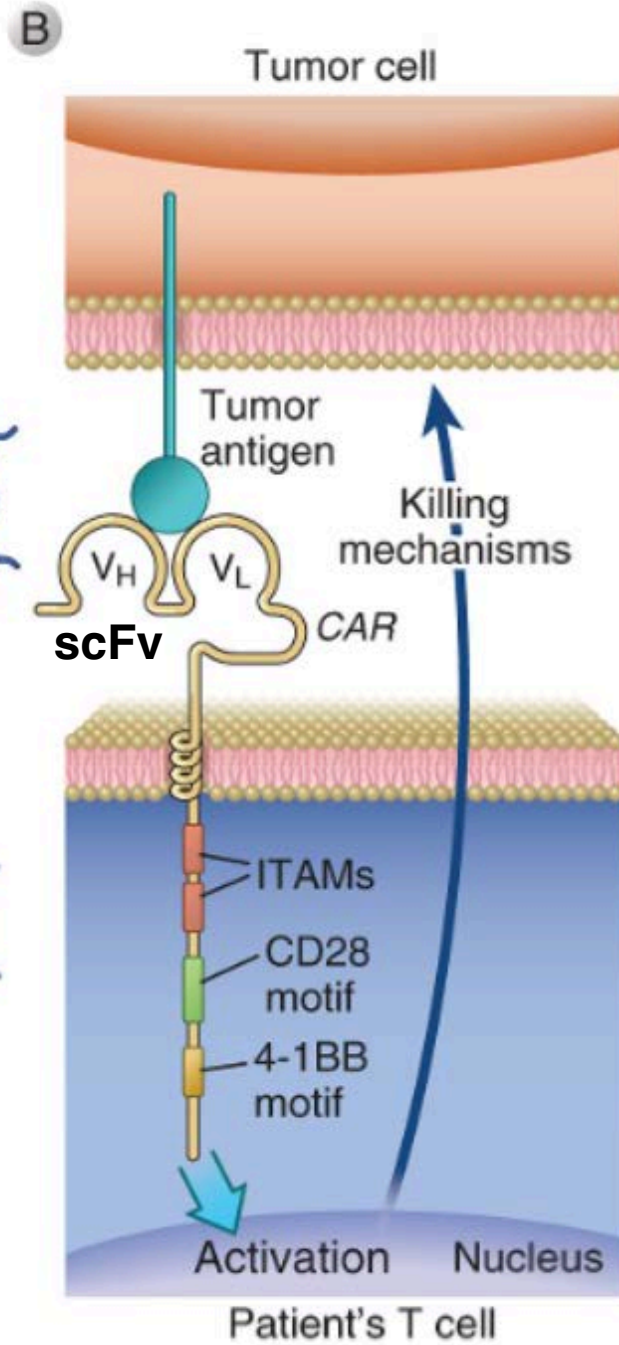
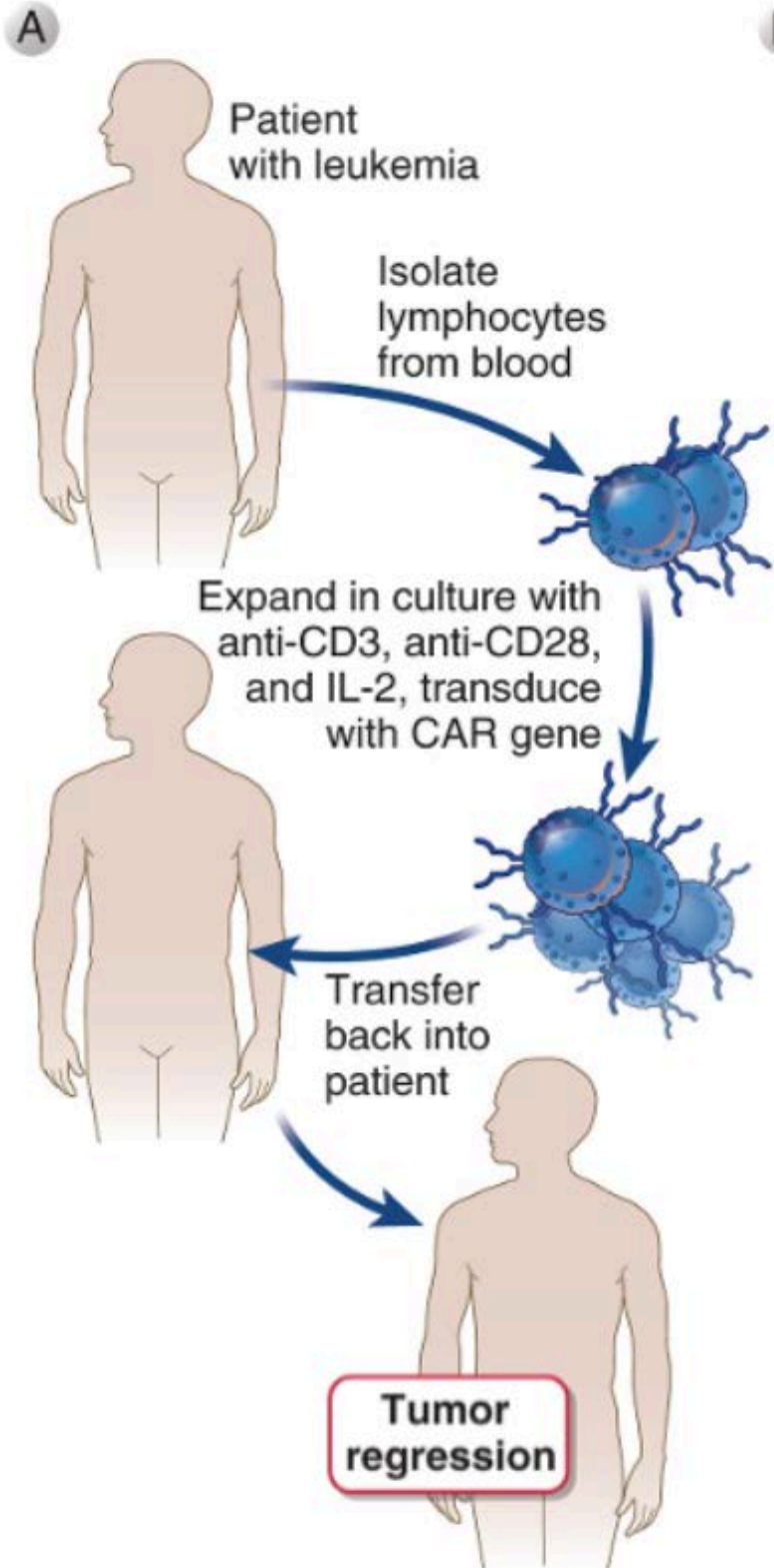
Tasuku Honjo

Nobel Lecture: [Serendipities of acquired immunity](#)



CAR-T 細胞療法

- 腫瘍細胞を狙い撃ちするキラーT細胞。
- キメラ抗原受容体 chimeric antigen receptor の遺伝子を患者T細胞に導入し、腫瘍を認識させる。
- HLA に拘束される T細胞抗原受容体ではなく、**一本鎖抗体 scFv** を用いることで全ての患者に共通のコンストラクトを使用できる。
- 細胞質内には活性化シグナルを伝えるドメインが融合される（キメラ）。



免疫と関わりのある病気

免疫が関与する病気、医療行為

感染症（○）、糖尿病（○）、高血圧（○）、心筋梗塞（○）、
脳梗塞（○）、がん（○）、白内障（○）、緑内障（×）、
円形脱毛症（○）、アルツハイマー病（○）、統合失調症（×）、
関節リュウマチ（○）、花粉症（○）、喘息（○）、骨折（○）
輸血（○）、臓器移植（○）、外科摘出手術（○）

Take Home Message

- 免疫は多くの疾患の背景で作用している。
- 免疫学は人類の福祉へ大きく貢献している。

これだけ覚える：タイムスケールに注目

1st line

2nd line

微生物
Microbe

Innate immunity 自然免疫

Adaptive immunity 適応免疫

