

# 免疫学2



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 (11/14) 自然免疫 innate immunity
- 第2回 (11/21) 適応免疫 adaptive immunity
- 第3回 (12/5) 免疫学と社会との関わり

# 免疫の特性

- 自己・非自己の識別 self vs. non-self
- 特異性 specificity
- 多様性 diversity
- 記憶 memory

# 自然免疫と適応免疫

- 自然免疫 innate immunity
  - 生まれもって備わっている免疫。初回の感染でも迅速に反応する。
- 適応免疫 adaptive immunity
  - 獲得免疫 acquired immunity と同義。
  - 2回目以降の感染時に有効な免疫。病原体特異的で長期にわたり記憶を維持できる。



	自然免疫	適応免疫
自己非自己識別	有り	有り
特異性	決まったパターン	何にでも
多様性	少ない	無限
記憶	なし	有り
血中タンパク	補体・他	抗体
細胞	好中球・マクロファ ージ・NK細胞	リンパ球

# 構成細胞

- 上皮細胞 epithelium (皮膚・粘膜)
- マクロファージ macrophage
- 好中球 neutrophil
- 樹状細胞 dendritic cell
- NK細胞 natural killer cell
- 自然リンパ球 innate lymphoid cell
- 肥満細胞 mast cell
- リンパ球 lymphocyte

# これだけ覚える：タイムスケールに注目

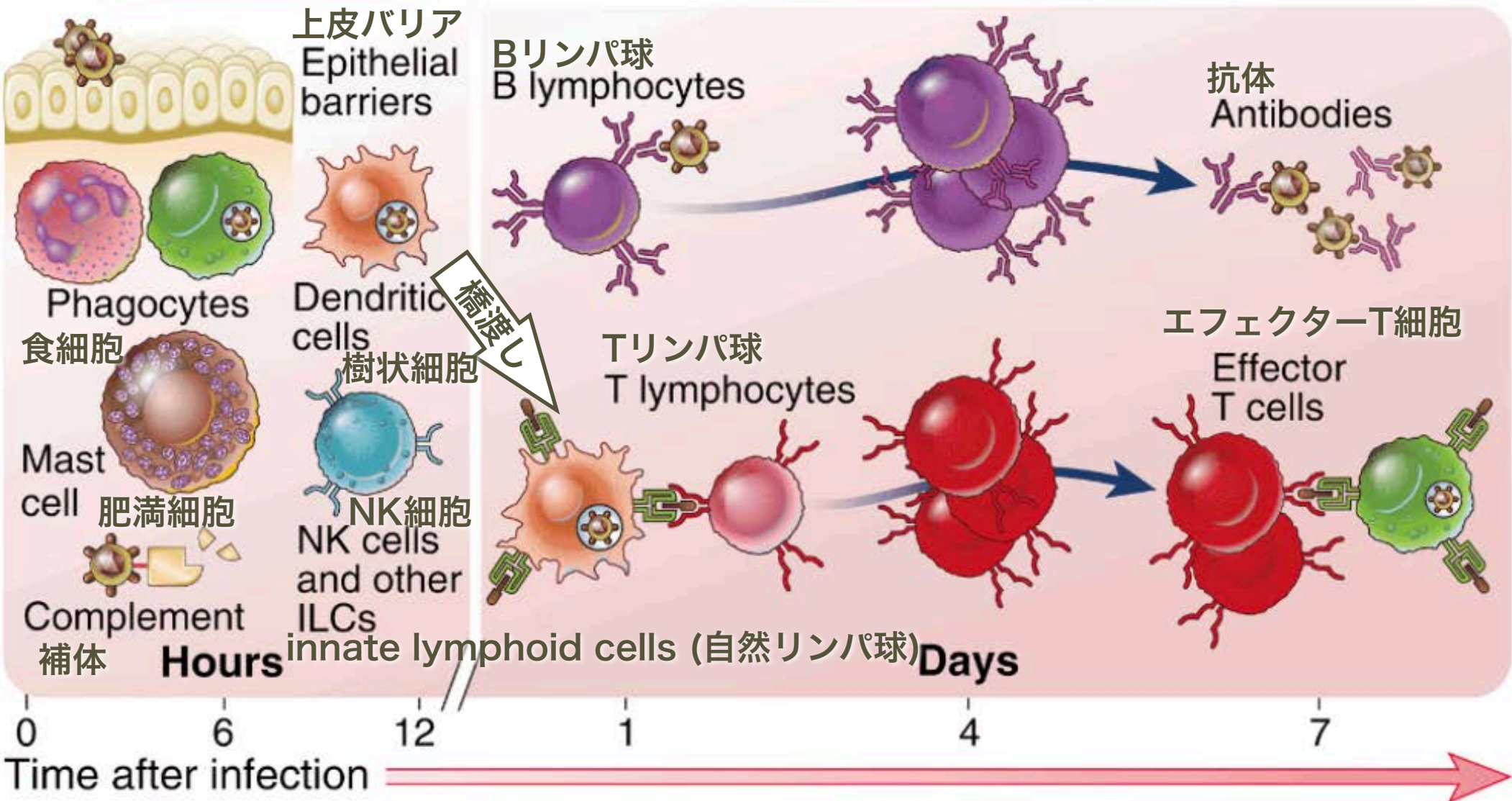
微生物  
Microbe

## 1st line

## 2nd line

Innate immunity 自然免疫

Adaptive immunity 適応免疫



自然免疫

型

貪食

(好中球、マクロファージ)

補体

NK細胞

自然リンパ球

適応免疫

変

Tリンパ球

Bリンパ球

ゲノム編集

# 適応免疫

- たくさんの種類の病原体に対処
- 侵入ルートは様々
- 侵入部位とは別の場所でも対処
- 一度遭遇した相手を記憶
- 抗体を介してその記憶を母から子へ伝える

# 適応免疫

- 細胞
  - リンパ球
  - 抗原提示細胞
- リンパ組織
  - 骨髄、胸腺、リンパ節、脾臓、皮膚、粘膜

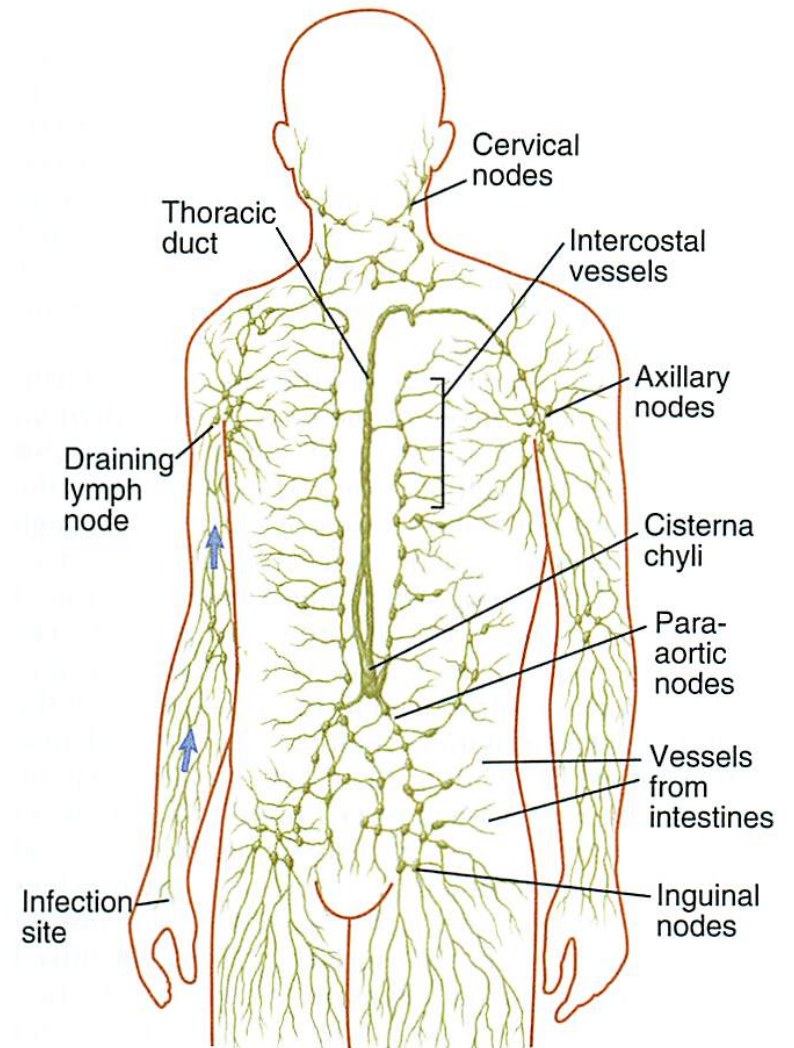
# リンパ組織

- 骨髄 - 造血（免疫細胞もここから）、形質細胞による抗体産生。
- 胸腺 - Tリンパ球の教育器官
- リンパ節とリンパ管 - 樹状細胞に捕捉された抗原の収集。Tリンパ球、つぎに、Bリンパ球の活性化。
- 脾臓 - 血液中の抗原に対する免疫。損傷赤血球の除去。



# リンパ組織

- 抗原の濃縮
- 抗原の提示
- リンパ球の抗原認識と活性化
- 免疫記憶



**FIGURE 3-8 The lymphatic system.** The major lymphatic vessels and collections of lymph nodes are illustrated. Antigens are captured from a site of infection, and the draining lymph node to which these antigens are transported and where the immune response is initiated.

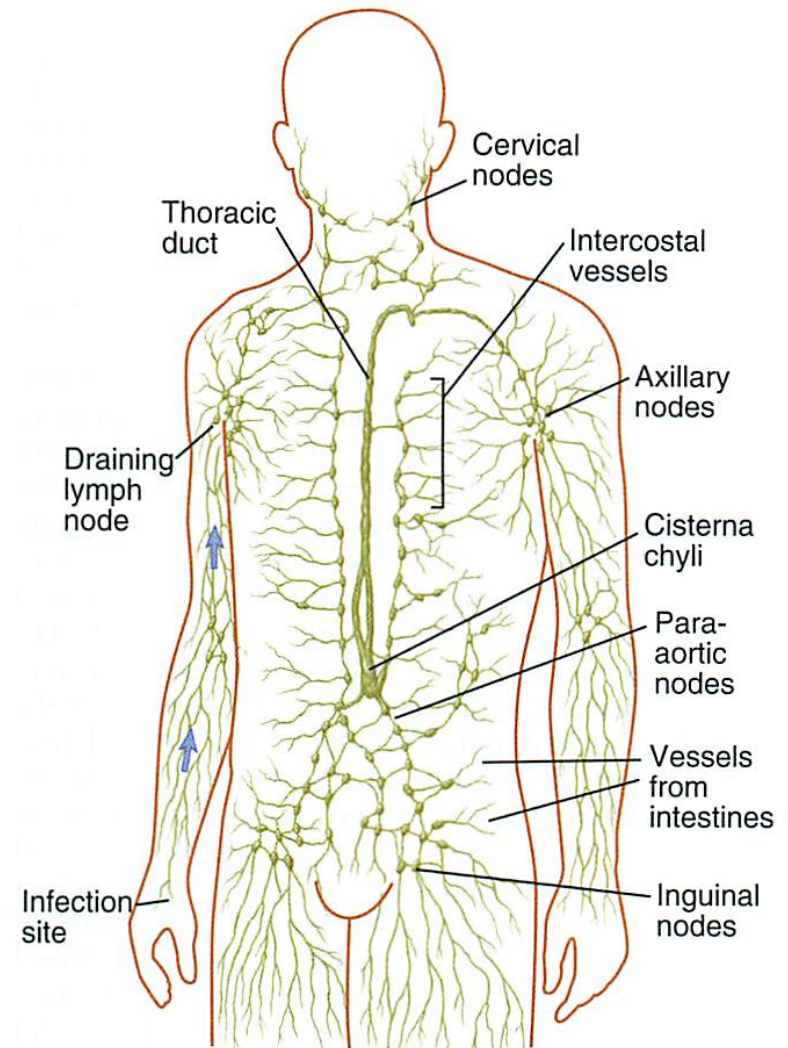


# glymphatic system

- 脳にリンパ管は存在しない。硬膜 *dura* には存在する。
- 脳細胞間に隙間があり、神経活動が少ない時に拡大する。
- CSF が流れ、免疫細胞・老廃物の通路になっている。

Xie et al, "Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain" *Science* 342: 373 (2013)

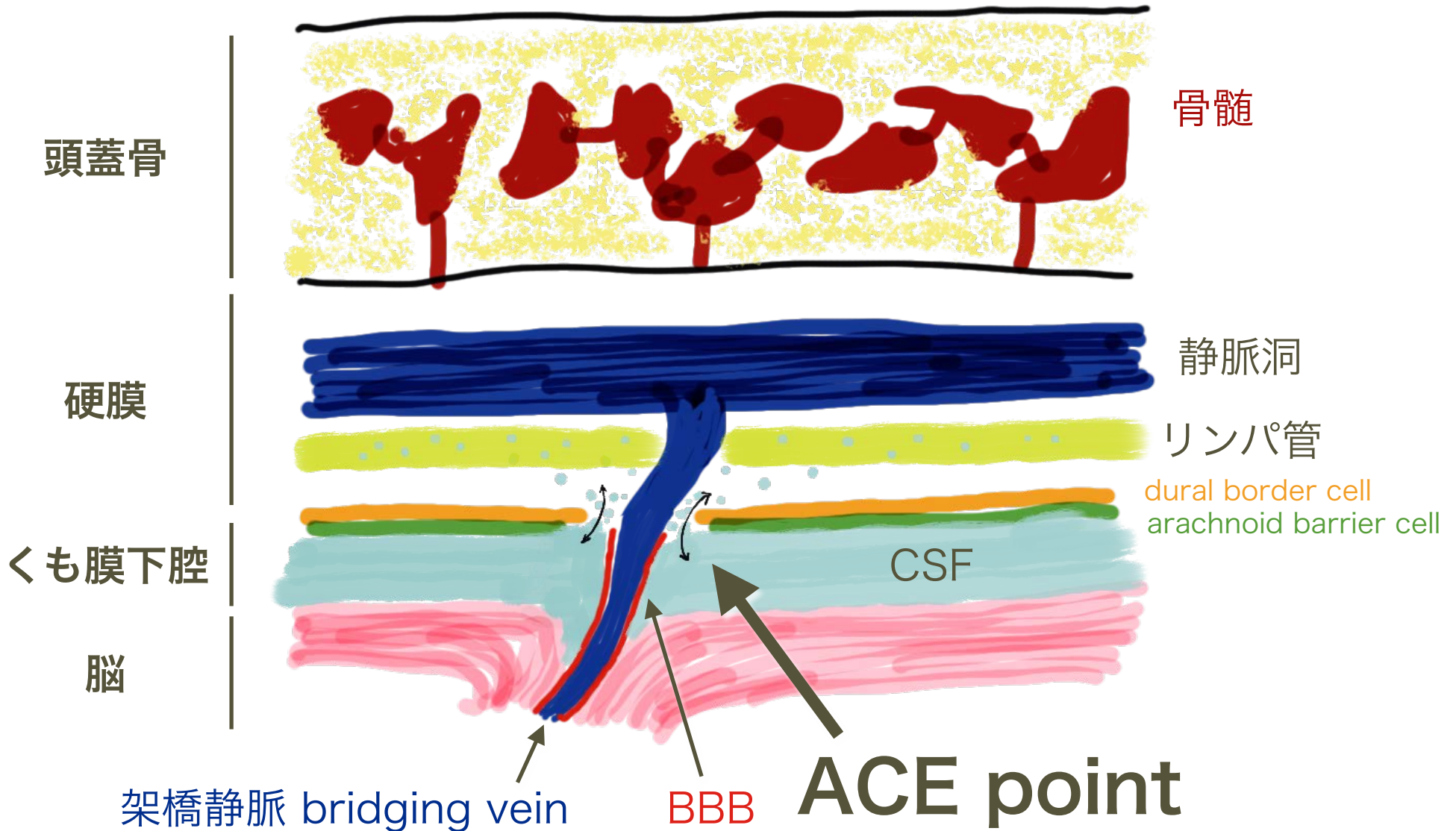
<https://www.science.org/doi/10.1126/science.1241224>



**FIGURE 3-8 The lymphatic system.** The major lymphatic vessels and collections of lymph nodes are illustrated. Antigens are captured from a site of infection, and the draining lymph node to which these antigens are transported and where the immune response is initiated.

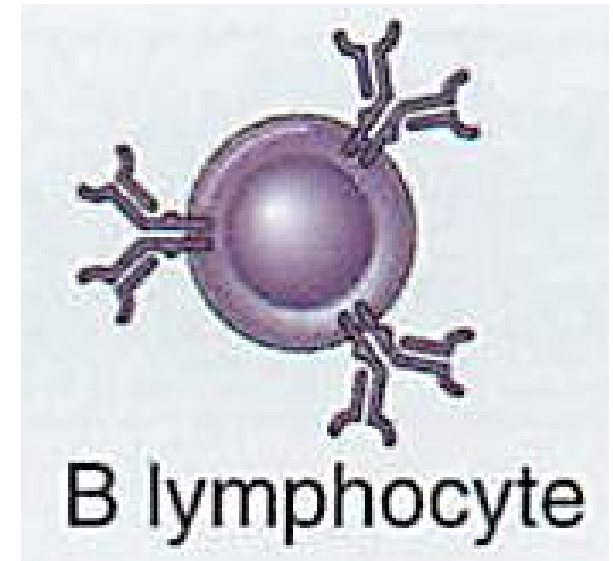
# Arachnoid Cuff Exit

Smyth et al, "Identification of direct connections between the dura and the brain"  
Nature 627: 165 (2024) <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06993-7>



Bone marrow の B  
と覚える

# Bリンパ球

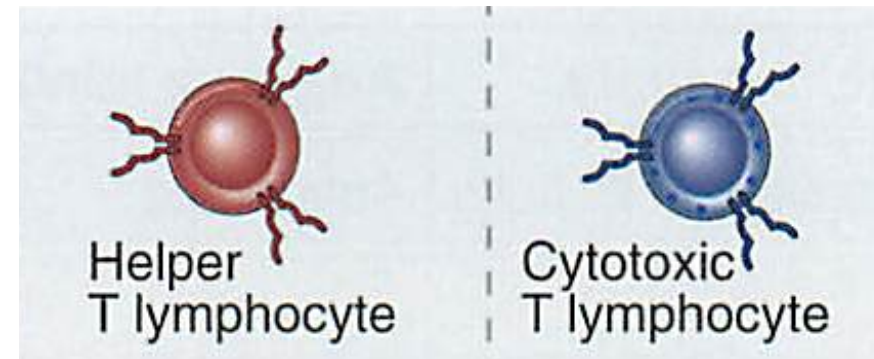


- 抗体を産生する（液性免疫）。
- ニワトリのファブリキウス嚢 the bursa of Fabricius に由来。哺乳類では骨髄 the bone marrow で作られる。
- サブセット
  - follicular, marginal zone, B-1

Thymus の T  
と覚える

# Tリンパ球

- 細胞性免疫を担当。
- 胸腺 the thymus に由来。
- 抗原受容体に 2 種類。



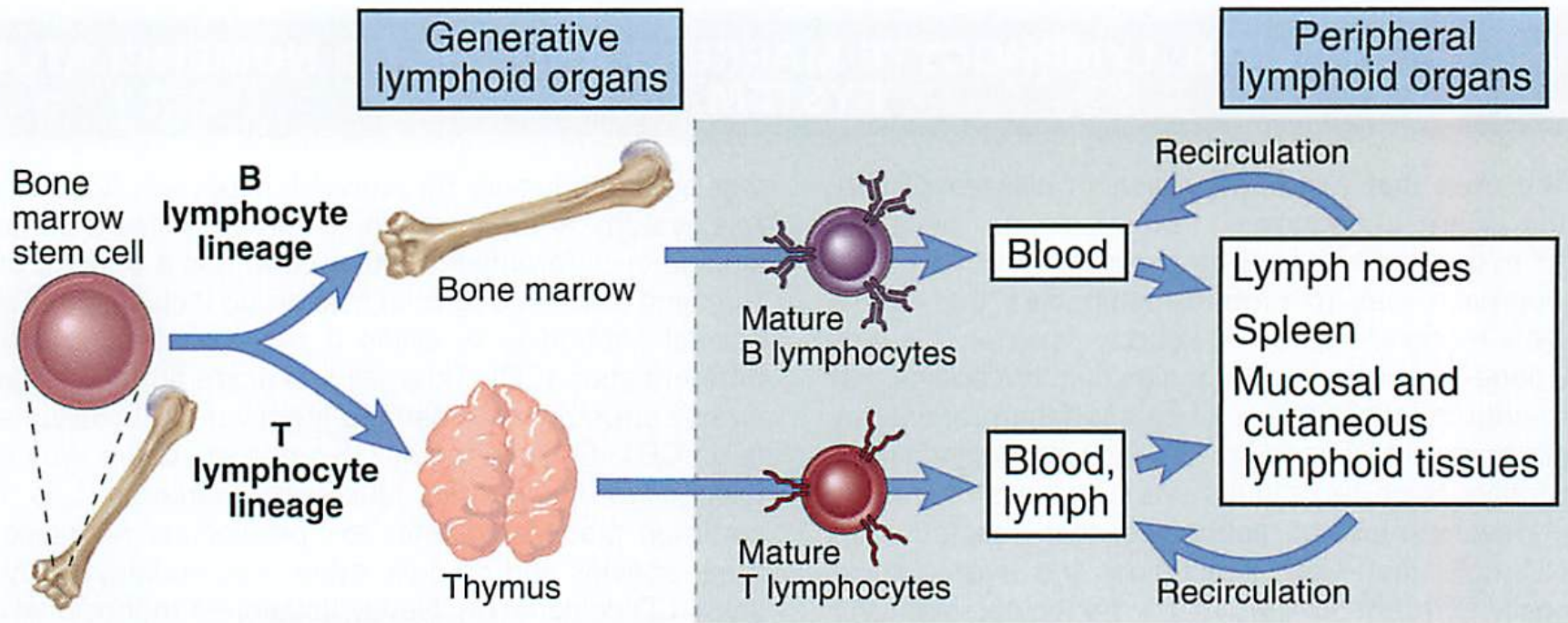
- $\alpha \beta$  型

- helper, cytotoxic, regulatory, NKT

- $\gamma \delta$  型



# Bは骨髄で、Tは胸腺で成熟する



**FIGURE 3-2 Maturation of lymphocytes.** Mature lymphocytes develop from bone marrow stem cells in the generative lymphoid organs, and immune responses to foreign antigens occur in the peripheral lymphoid tissues.

# 2020年のノーベル化学賞

## ゲノム編集

**CRISPR/Cas9 が初めてではない！**

# 抗原認識の多様化

- B リンパ球
  - 抗体 antibody (Ab) = 免疫グロブリン immunoglobulin (Ig)
    - V(D)J 組換え
    - 体細胞突然変異
    - クラススイッチ組換え
- T リンパ球
  - T 細胞抗原受容体 T-cell receptor (TCR)
    - V(D)J 組換え

# 抗体

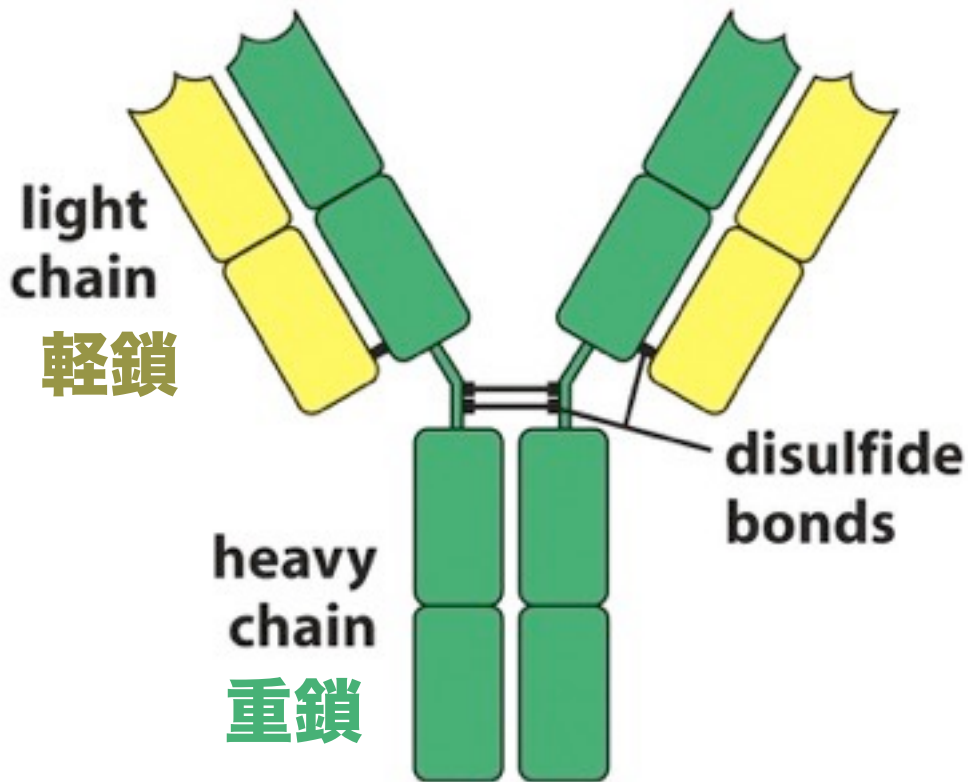
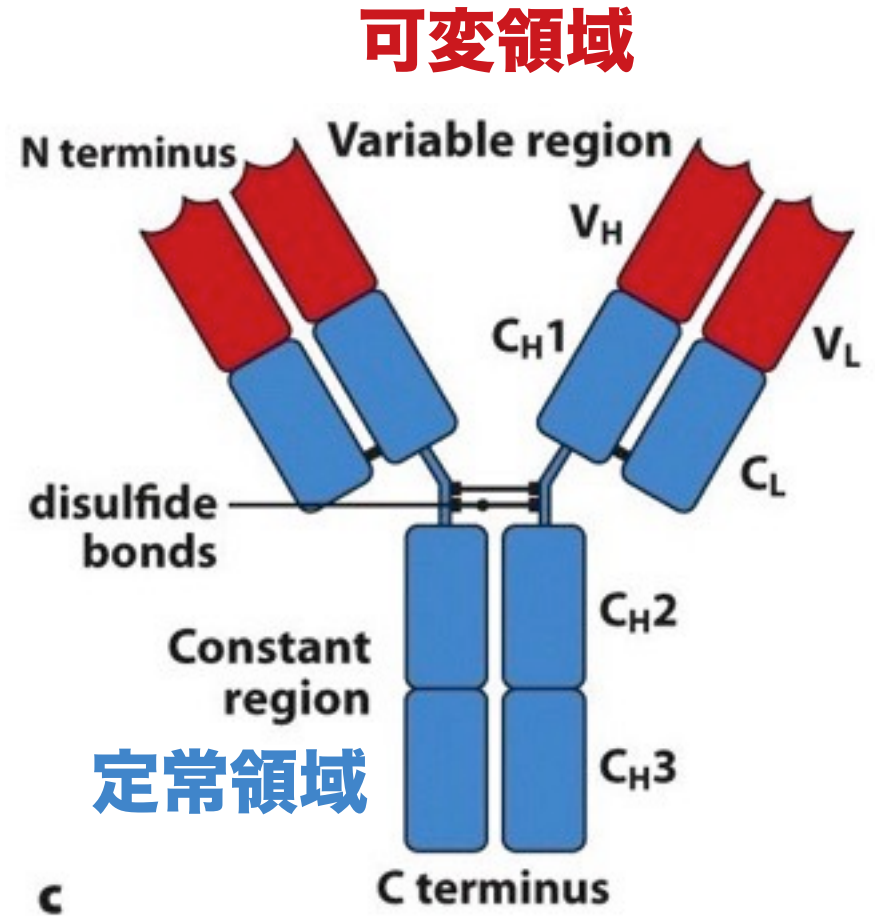


Figure 4.2 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)



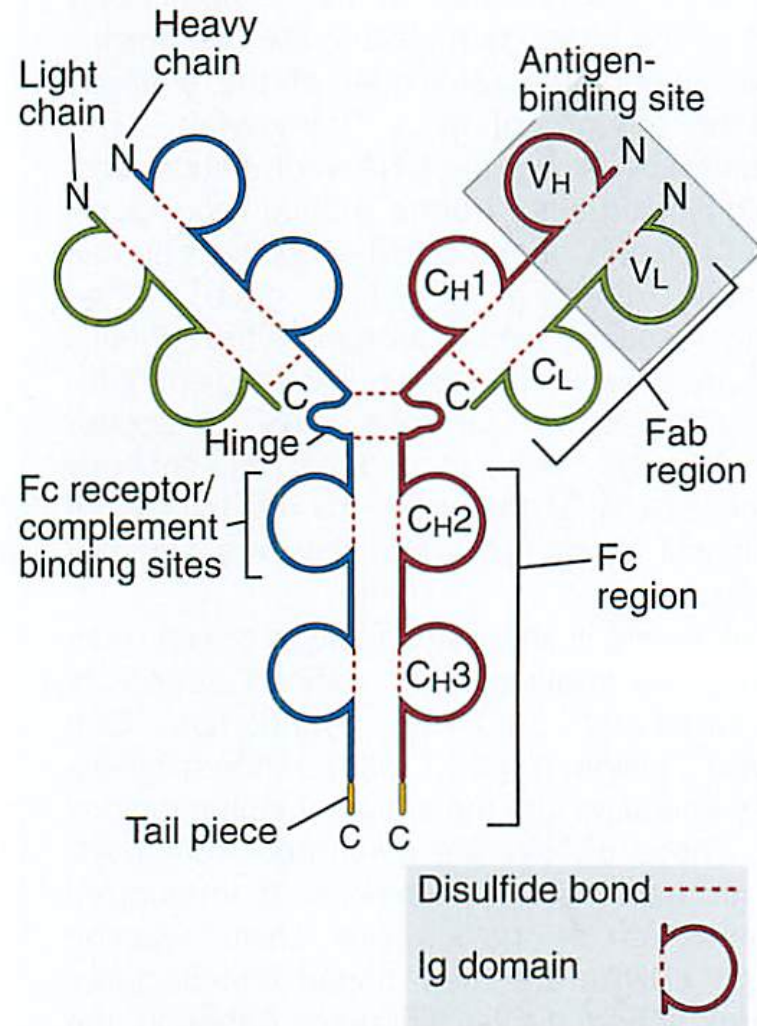


# 抗体の機能

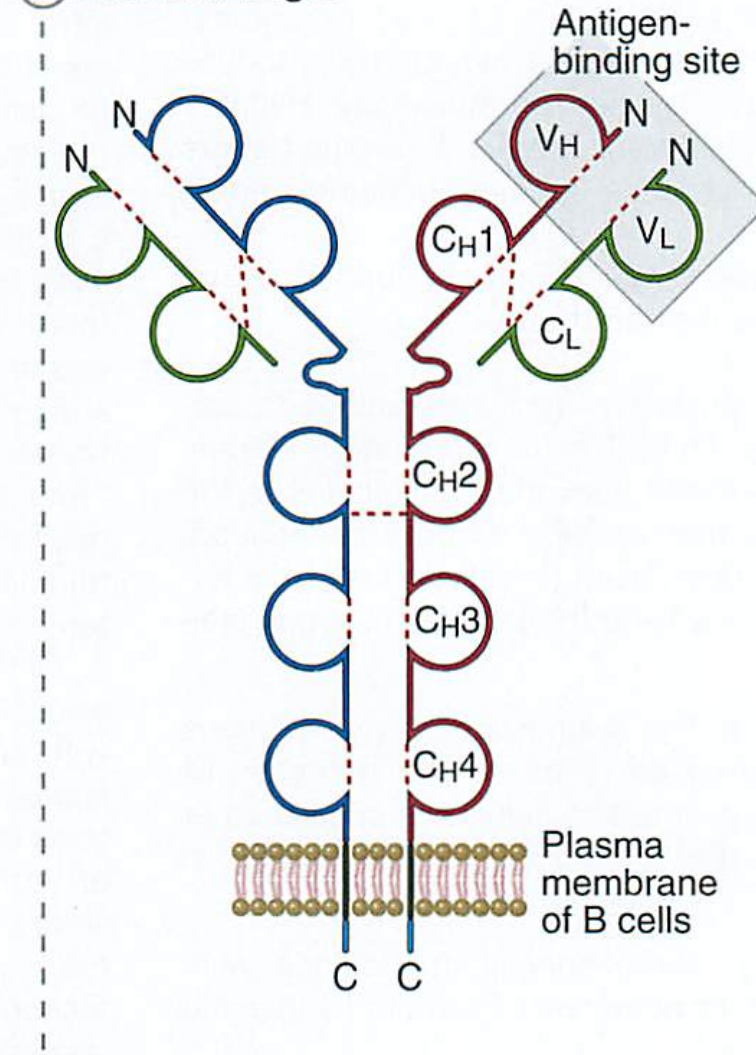
- 可変領域
  - 抗原を結合する。
- 定常領域
  - 抗原の処理方法を決める。
  - アイソタイプ isotype が存在する。
    - 重鎖:  $\mu, \delta, \gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4, \epsilon, \alpha_1, \alpha_2$  (クラス、サブクラスとも呼ばれる)
    - 軽鎖:  $\kappa(\text{kappa}), \lambda(\text{lambda})$

# 抗体には膜型と分泌型がある

(A) Secreted IgG

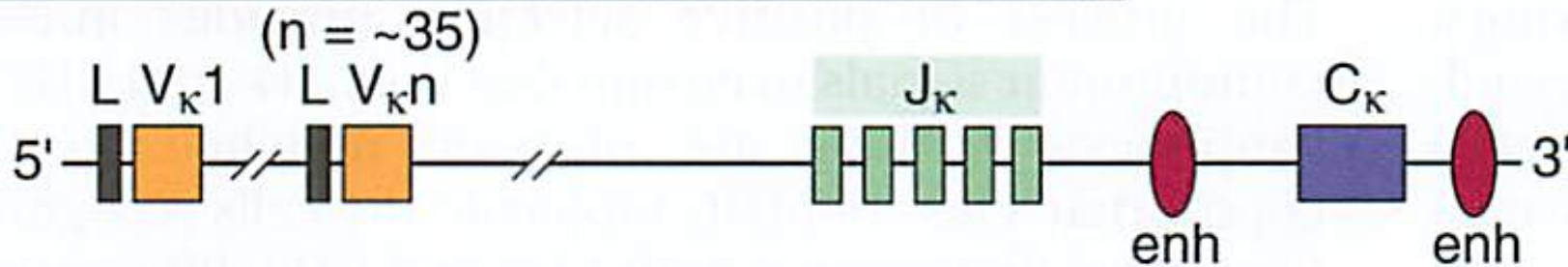


(B) Membrane IgM

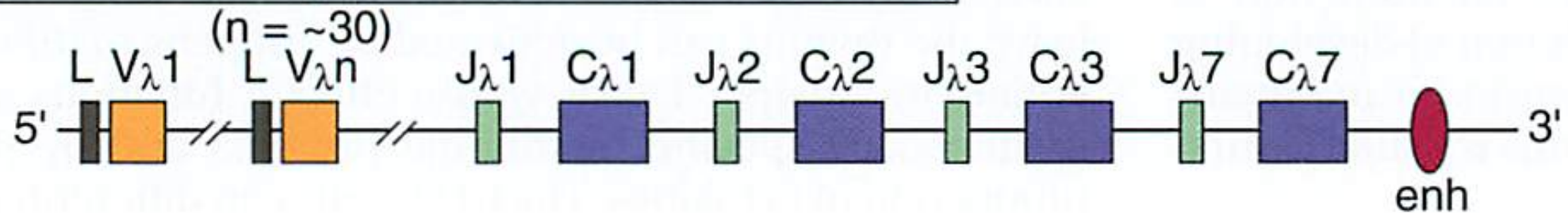


# 輕鎖 IgL 遺傳子

$\kappa$  chain locus (1820 kb; chromosome 2)



$\lambda$  chain locus (1050 kb; chromosome 22)

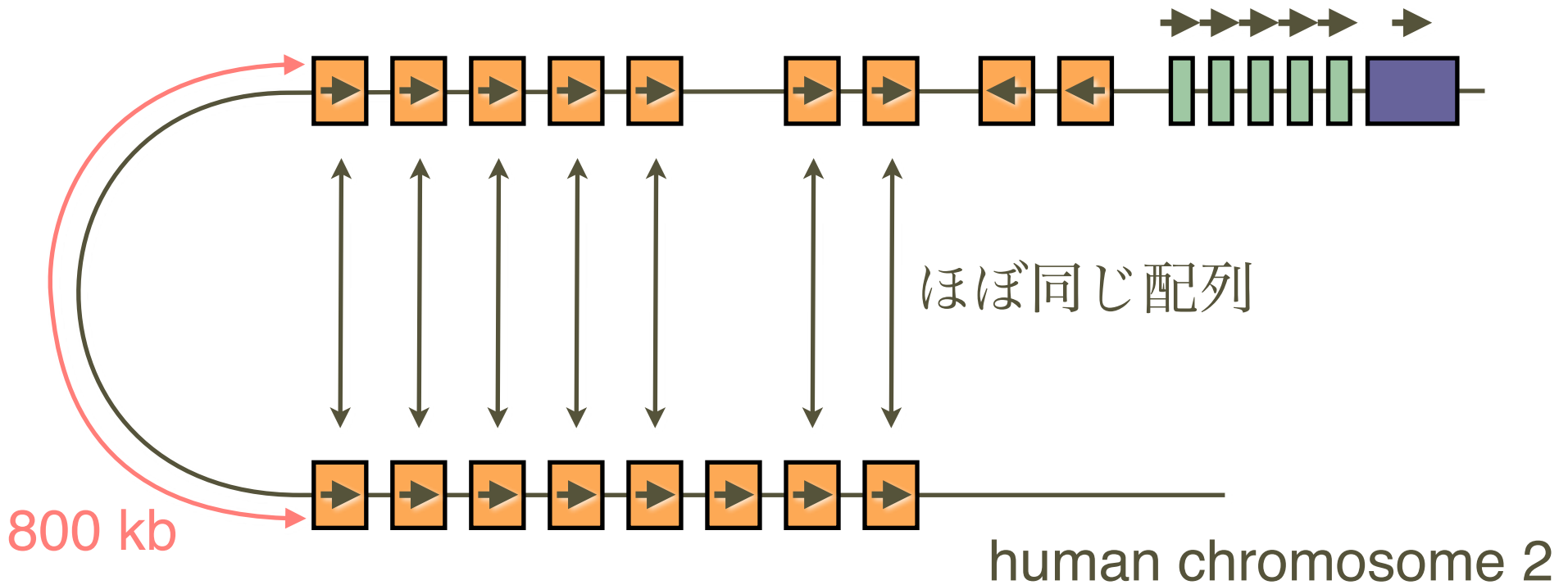


# Ig kappa 遺伝子座

$V_{\kappa}$  (18個)

$J_{\kappa}$

$C_{\kappa}$



ほぼ同じ配列

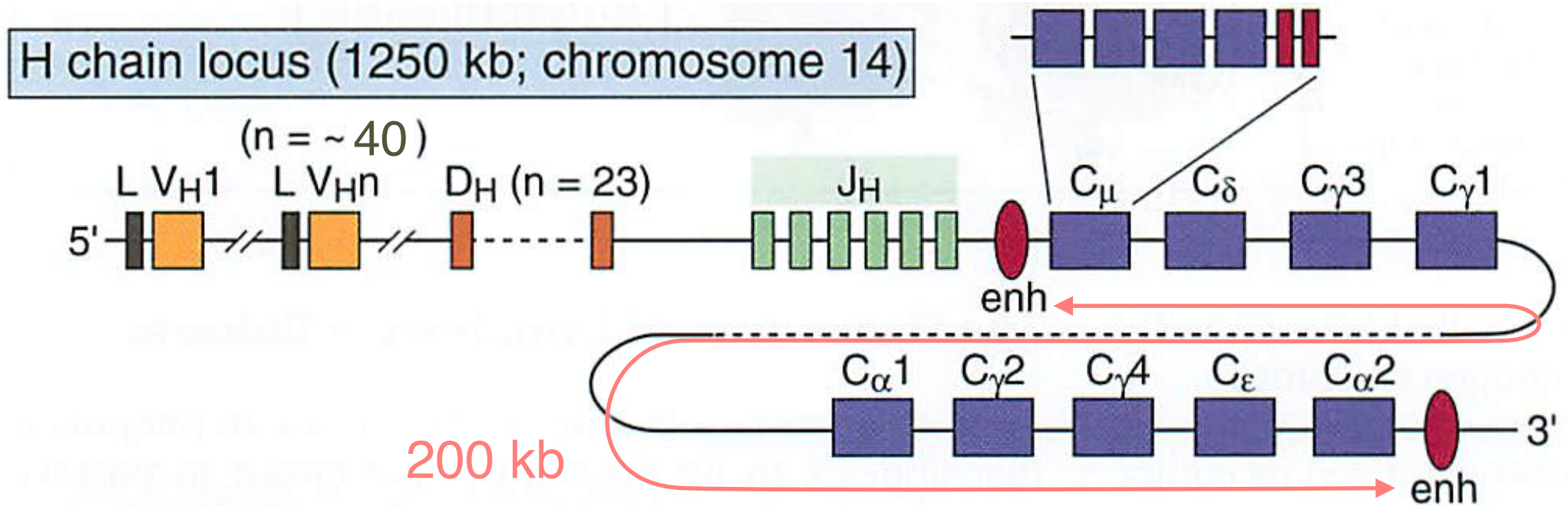
800 kb

human chromosome 2

$V_{\kappa}$  (22個)

400 kb 遺伝子重複

# 重鎖 IgH 遺傳子



# recombination-activating gene (RAG)

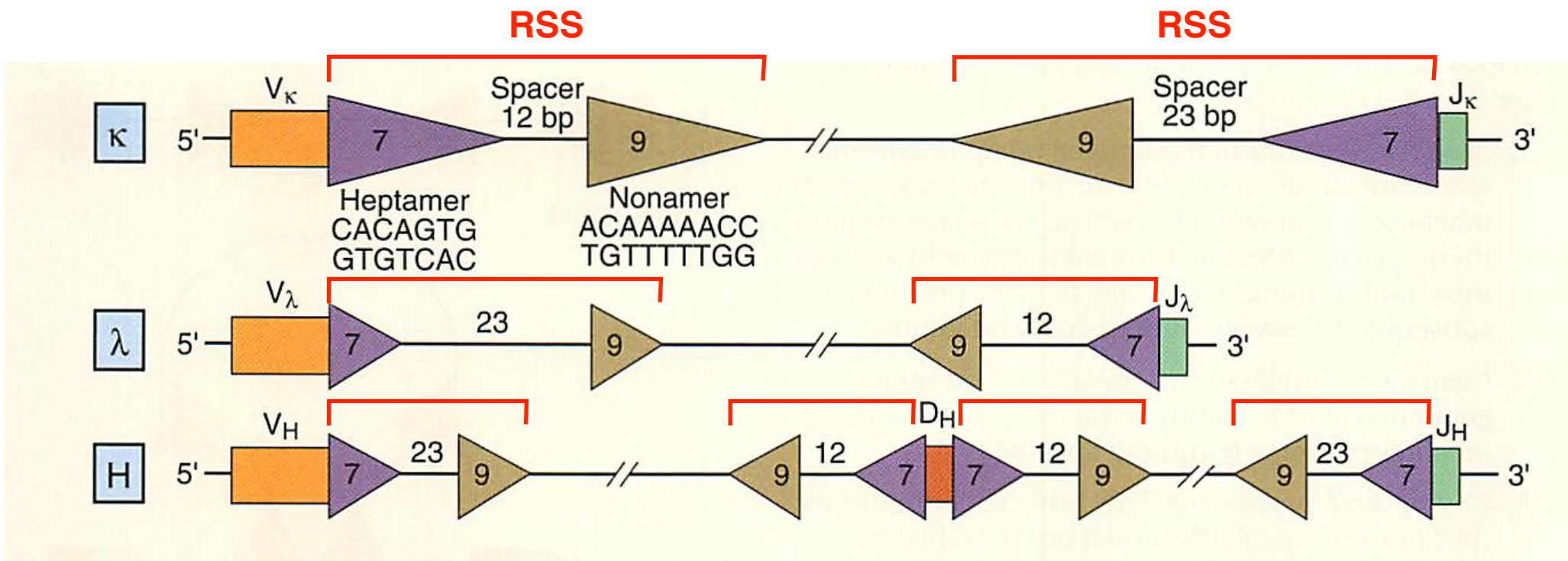
- V(D)J組換えを触媒する酵素。
- 特定の配列を認識、切断する。
- 再結合は ligase IV という別の酵素が行う。
- 軟骨魚類が生まれた時（4億年前）、ゲノムに侵入したトランスポゾン（ウイルス）に由来する。
- RAG-1, RAG-2 2つのタンパクから成る。

# recombination signal sequence

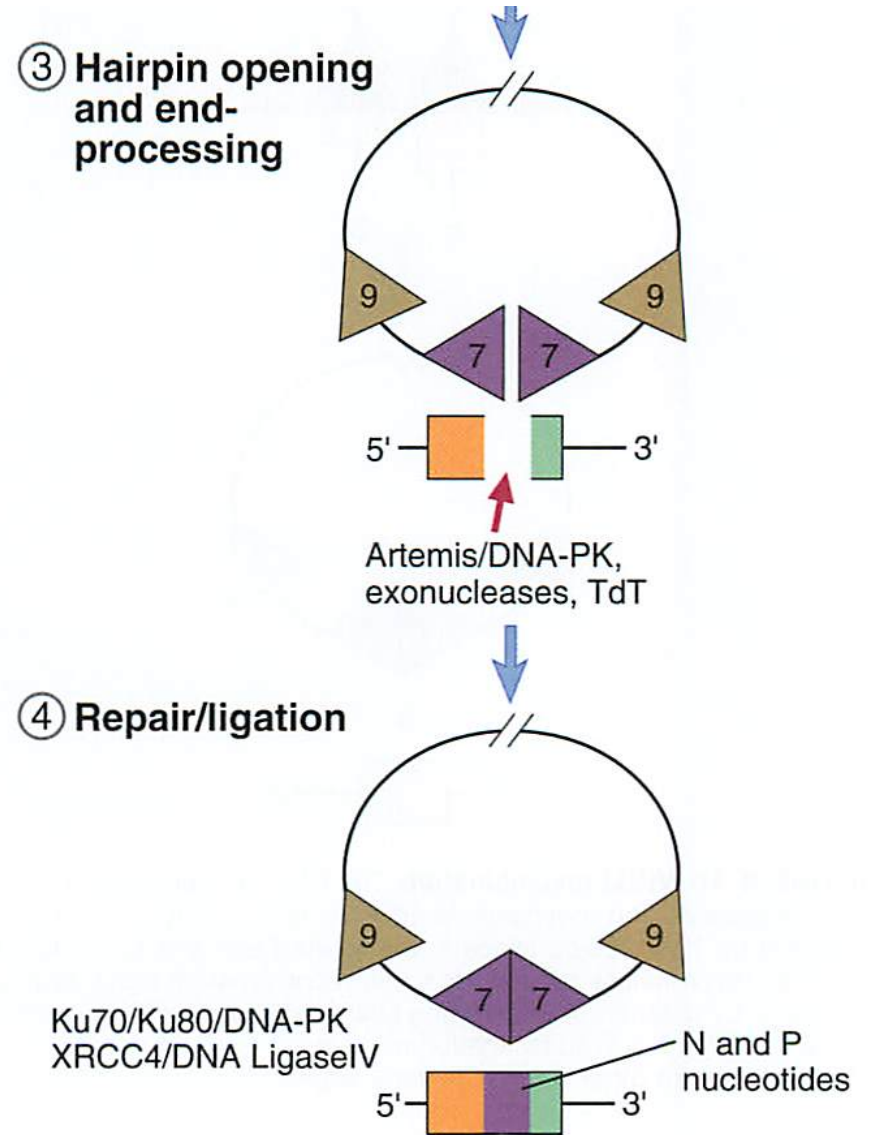
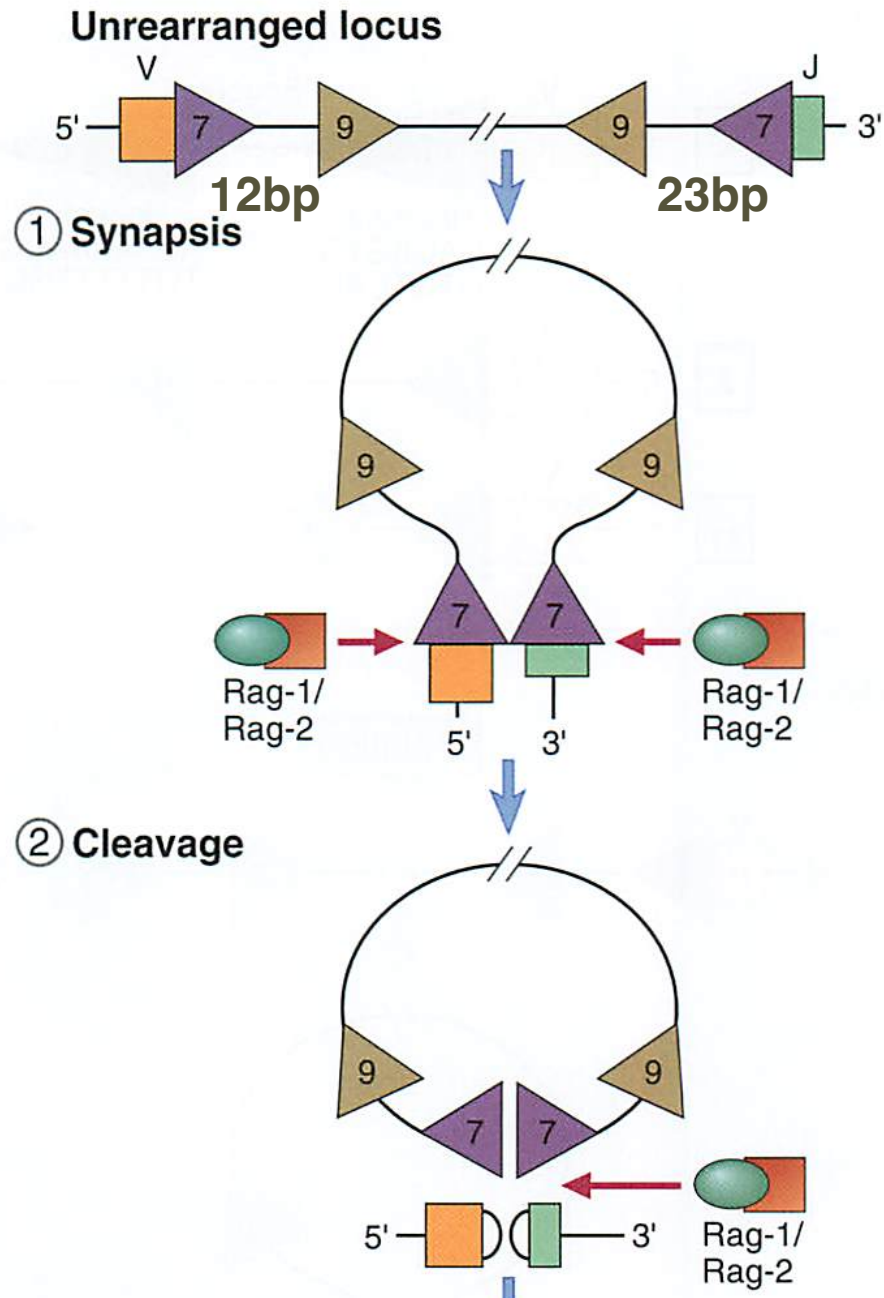
- RAGが認識する配列。その境界で切断される。
- 7塩基と9塩基（特定の配列）、その間の spacer（長さは12か23塩基）からなる。
- 組換えは spacer が12のものとは23のものとの間で起こる (12/23 rule)。



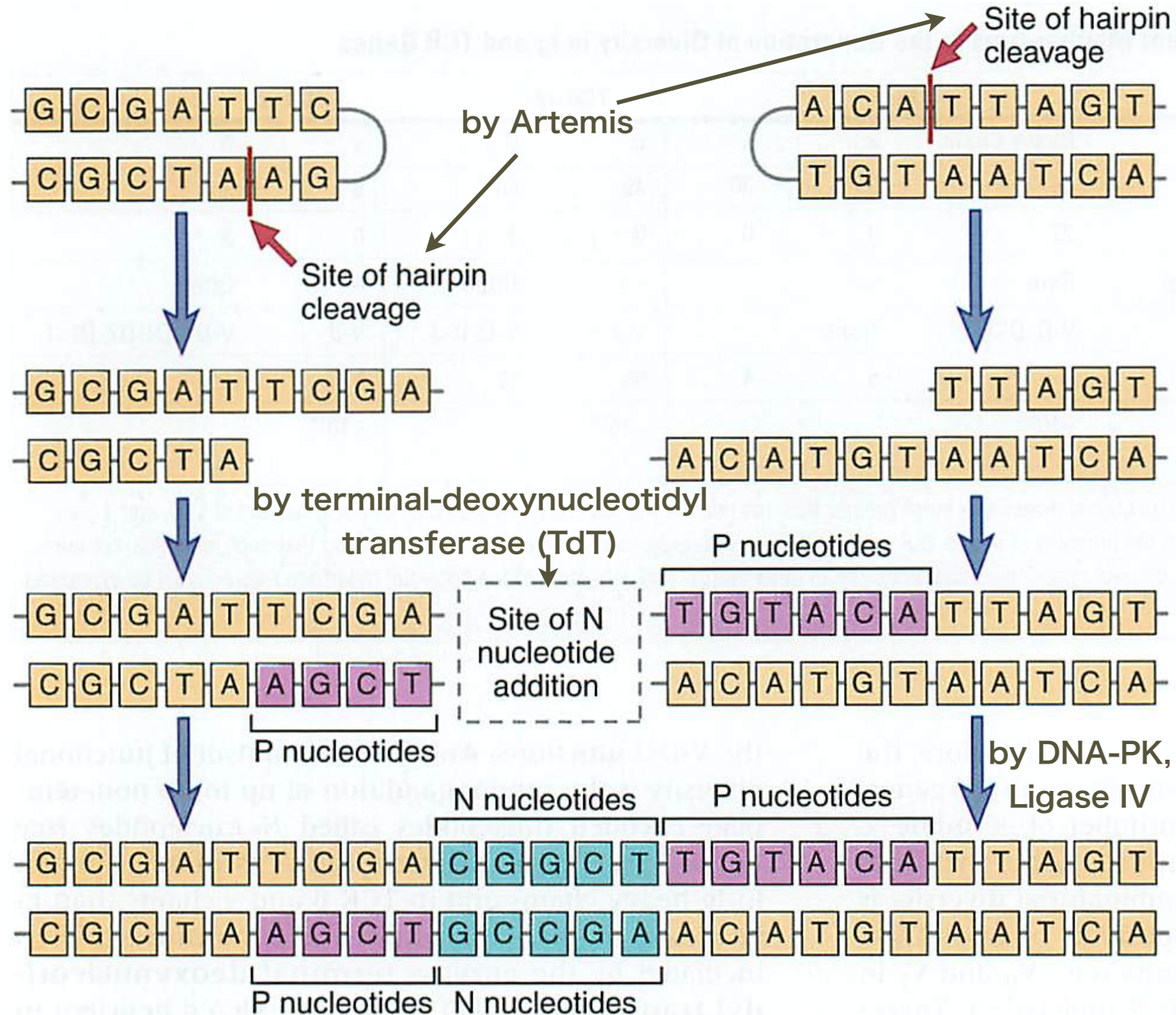
# recombination signal sequence (RSS)





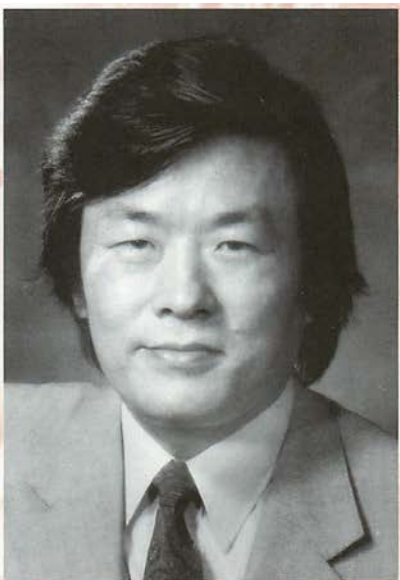
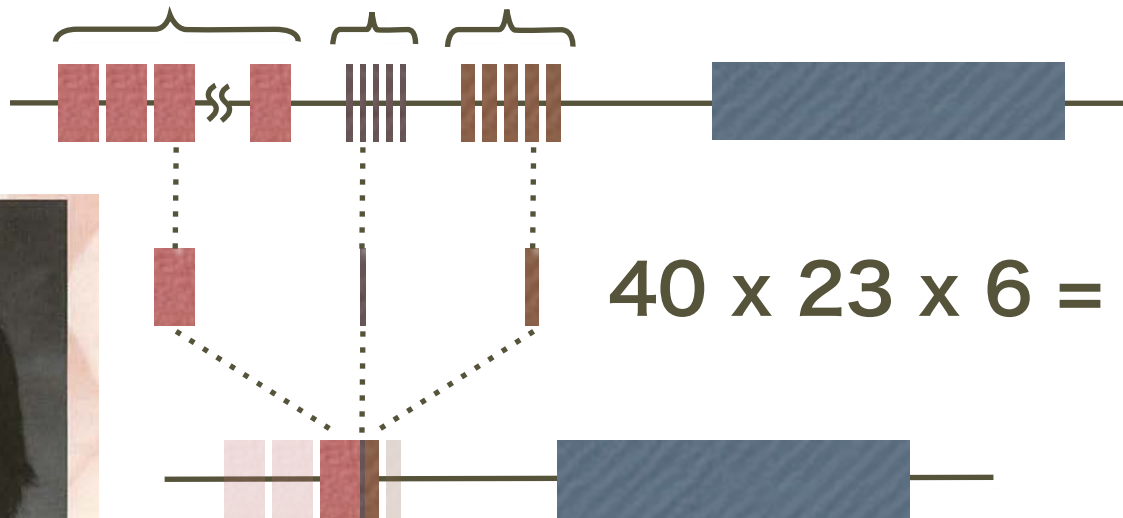


# Junctional diversity



# 可変領域(抗原認識)の多様化

Variable Diversity Joining *gene segment* } Variable *region gene* Constant *region gene*  
可変領域 定常領域  
V D J  
40個 23個 6個



Susumu Tonegawa (1939~)

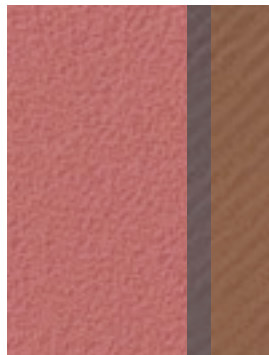
1987 年度ノーベル生理学・医学賞受賞

©The Nobel Foundation

利根川 進 1987年ノーベル賞

# 組換えのつなぎ目をも多様化に利用 するという巧妙さ

完成した可変領域遺伝子



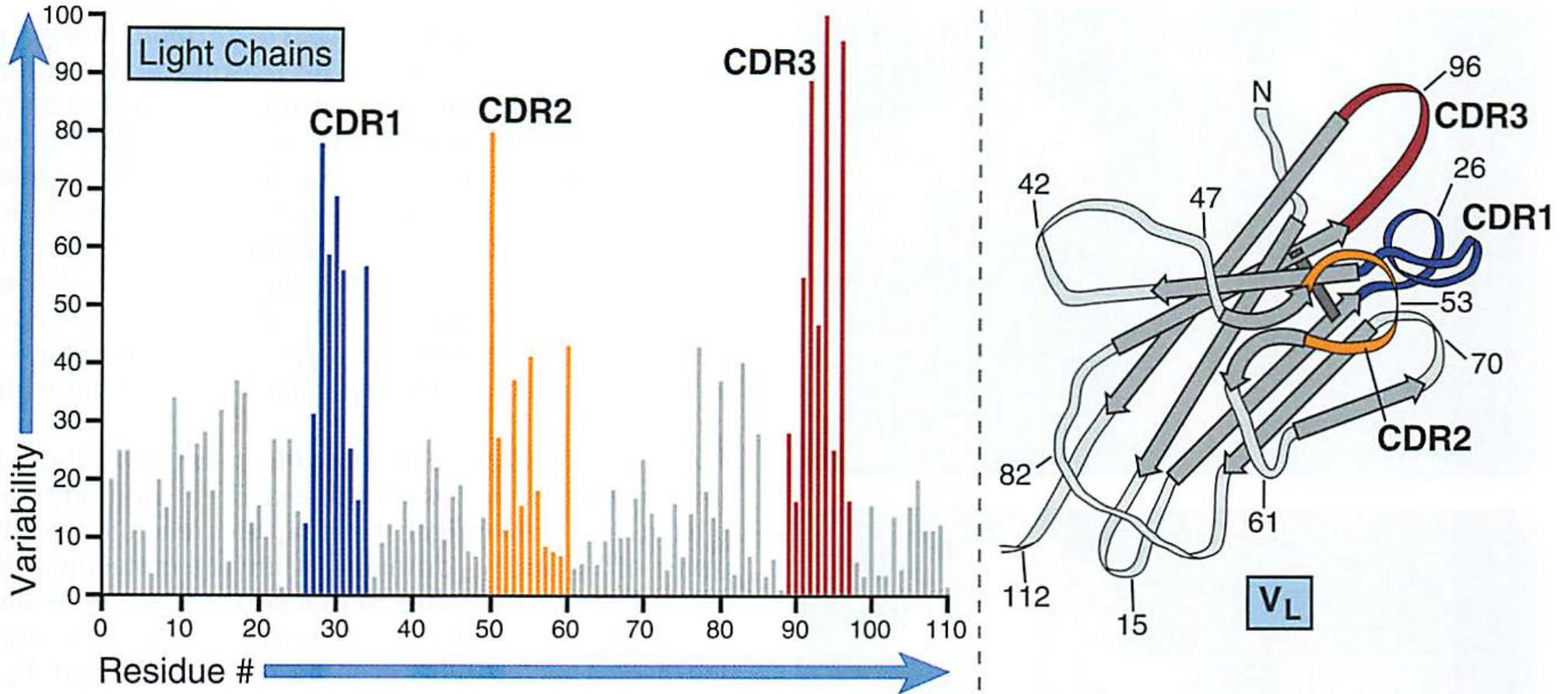
3

「つなぎめ」が  
3つ目のループに当たる





# 体細胞突然變異



complementarity-determining region (CDR)

# activation-induced cytidine deaminase (AID)

- 体細胞突然変異とクラススイッチ組換えに必須の酵素。
- DNAのシトシンを脱アミノ化して、ウラシルを生成する。DNAのウラシルはDNA修復機構によりシトシンに戻されようとするが、一部、修復されずにさまざまな変異を生む起点となる。
- apolipoprotein B-editing complex (APOBEC)ファミリーの一員。
- 発がんの原因にもなる。
- 軟骨魚類以降のゲノムに存在する。

# 抗体のクラススイッチ

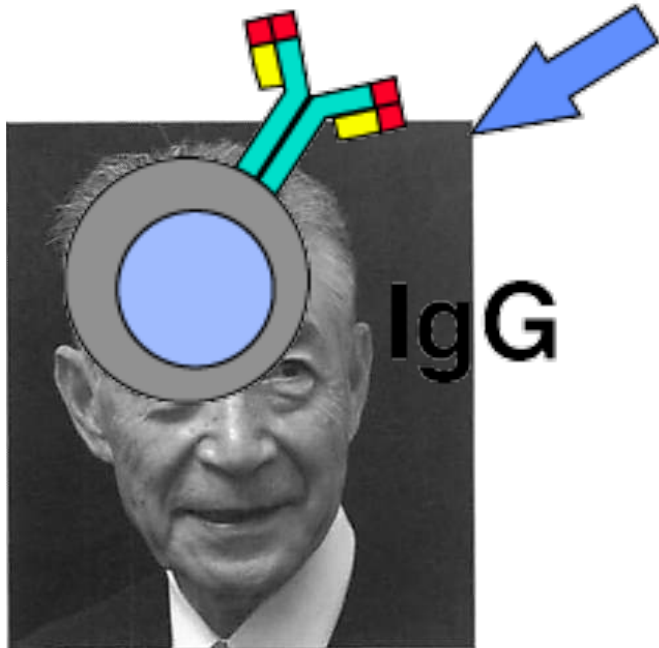
## 抗原認識

可変領域遺伝子

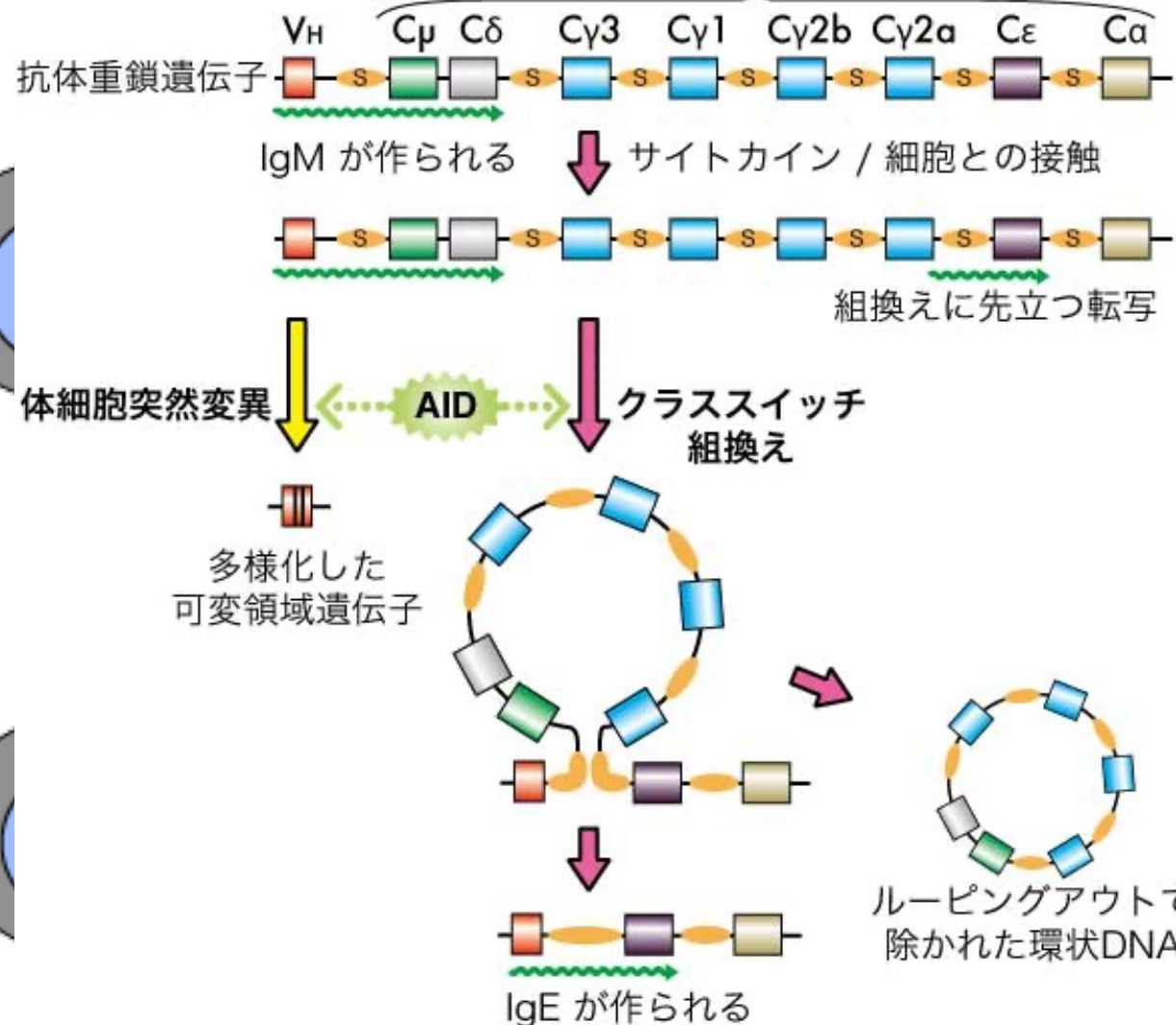
## 抗原処理の多様化

定常領域遺伝子

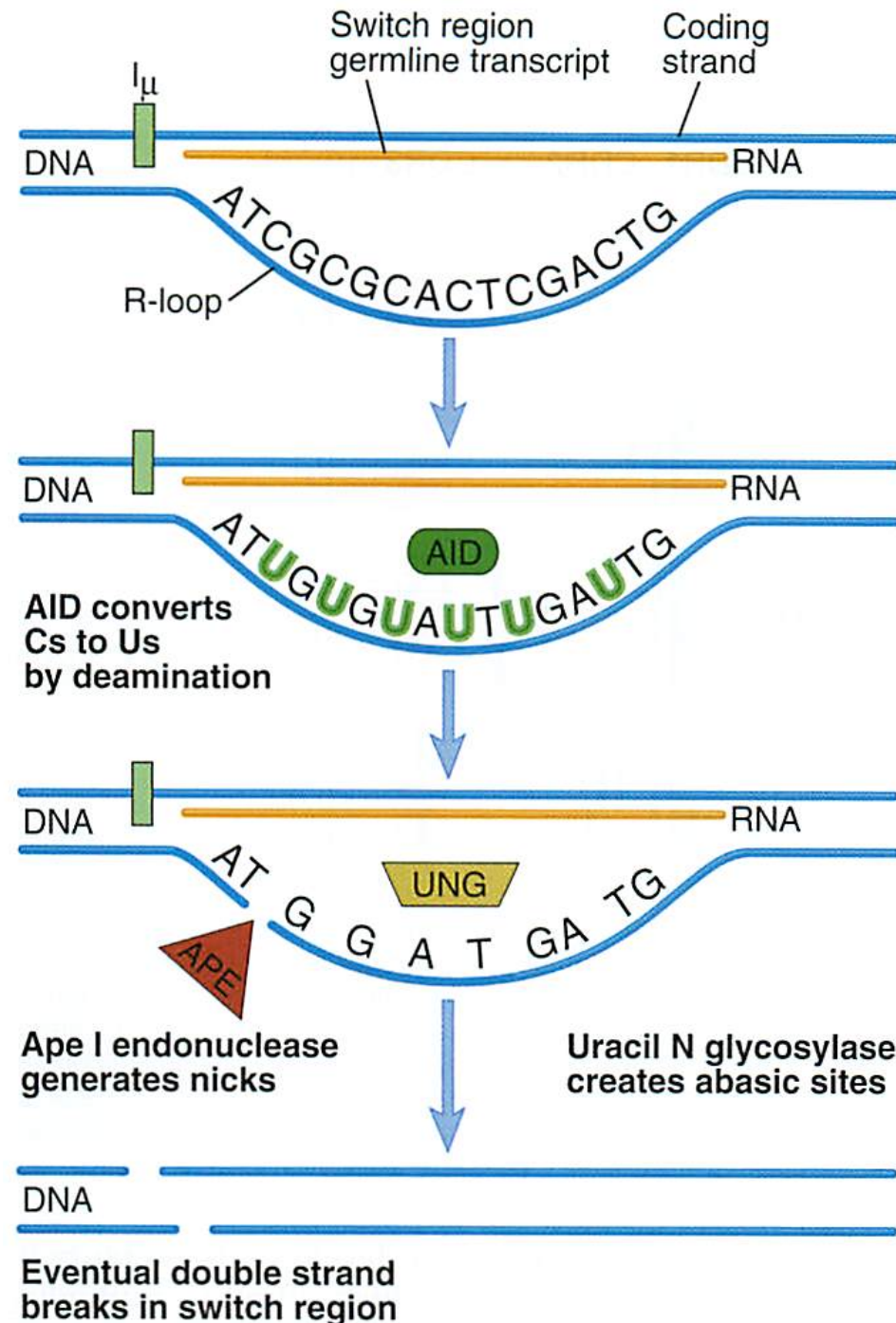
Bリンパ球



本庶 佑

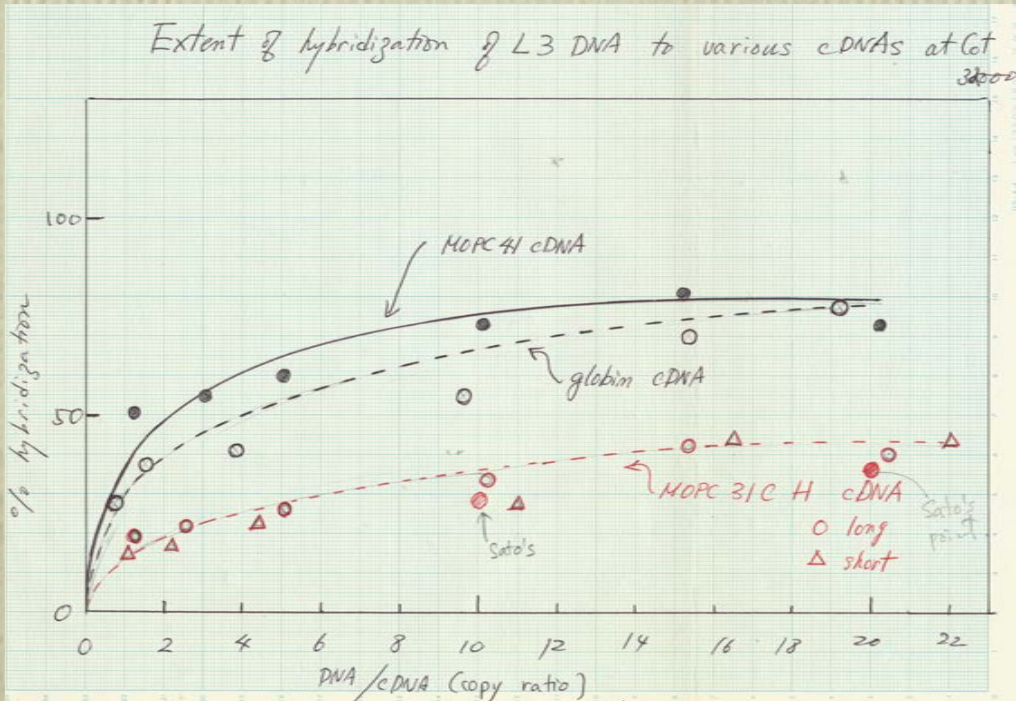


# AIDがDNA二重鎖切断を誘発する





# クラススイッチの遺伝子欠失モデル



II-3a

1st Cot	集中	
DNA	$\delta_3$	$\delta_{2b}$
31C	0.5	0.5
70A	0.5	0.5
J606	1.0	1.0
MPC 11 del.	0.5	0.5
MOPC 511	0.5	0.5
liver	1.0	1.0
2nd Cot		
104E	1.0	1.0
31C	1.0	1.0
L3	0.5	0.5
MOPC 315	0.5	0.5
Kidney	1.0	1.0
New Born	1.0	1.0

from notebook by Honjo  
**in 1974**  
 "before cloning" (BC) era



# クラススイッチの遺伝子欠失モデル

	relative copy number			
	$\gamma 1$	$\gamma 2a$	$\gamma 2b$	$\gamma 3$
IgG1 producer	1	1	1	0.5
IgG2a producer	0.5	1	0.5	0.5
IgG2b producer	0.5	1	1	0.5
IgG3 producer	1	1	1	1
IgM producer	1	1	1	1
IgA producer	0.5	0.5	0.5	0.5

in 1974

# クラススイッチの遺伝子欠失モデル

	relative copy number			
	$\gamma 1$	$\gamma 2a$	$\gamma 2b$	$\gamma 3$
IgM producer	1	1	1	1
IgG3 producer	1	1	1	1
IgG1 producer	1	1	1	0.5
IgG2b producer	0.5	1	1	0.5
IgG2a producer	0.5	1	0.5	0.5
IgA producer	0.5	0.5	0.5	0.5

in 1974



# クラススイッチの遺伝子欠失モデル

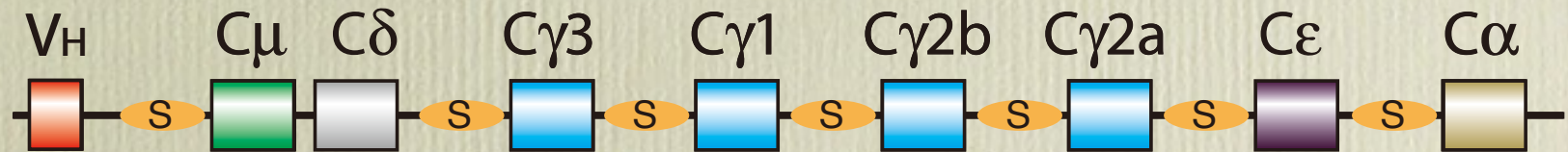
	relative copy number			
	$\gamma 1$	$\gamma 2a$	$\gamma 2b$	$\gamma 3$
IgM producer	1	1	1	1
IgG3 producer	1	1	1	1
IgG1 producer	1	1	1	0.5
IgG2b producer	0.5	1	1	0.5
IgG2a producer	0.5	1	0.5	0.5
IgA producer	0.5	0.5	0.5	0.5

in 1974

# クラススイッチの遺伝子欠失モデル

	relative copy number			
	$\gamma 3$	$\gamma 1$	$\gamma 2b$	$\gamma 2a$
IgM producer	1	1	1	1
IgG3 producer	1	1	1	1
IgG1 producer	0.5	1	1	1
IgG2b producer	0.5	0.5	1	1
IgG2a producer	0.5	0.5	0.5	1
IgA producer	0.5	0.5	0.5	0.5

switch region



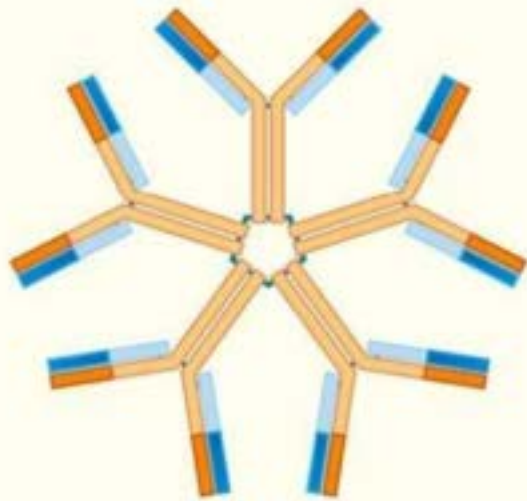
Honjo & Kataoka in PNAS 75: 2140 (1978)

in 1974

Shimizu & Honjo in Cell 36: 801 (1984)

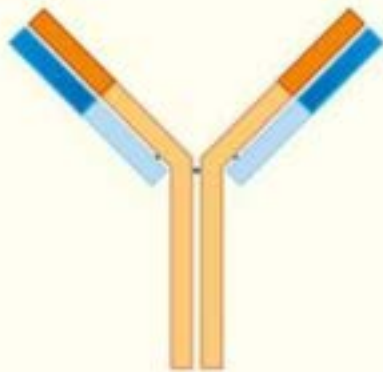


# 抗体のクラス



## IgM

ウイルスや細菌に感染したとき、最初につくられる抗体。全体の約10%を占める。IgMは5つの抗体が結合し合った5量体として存在し、抗原に結合しやすくなっている。IgMがつくられた後にIgGがつくられる。

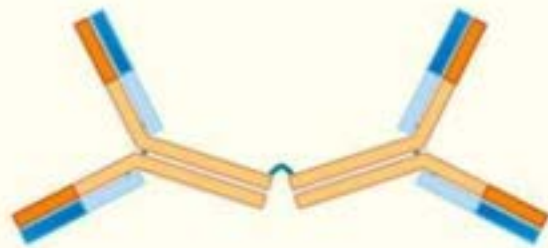


## IgG

血液中の免疫グロブリン全体の約75%を占め、もっとも多く含まれる。ウイルスや細菌に感染すると、排除するよう攻撃。感染初期にはIgMが攻撃するが、その後、IgMからIgGに産生が変換されて攻撃が続く。

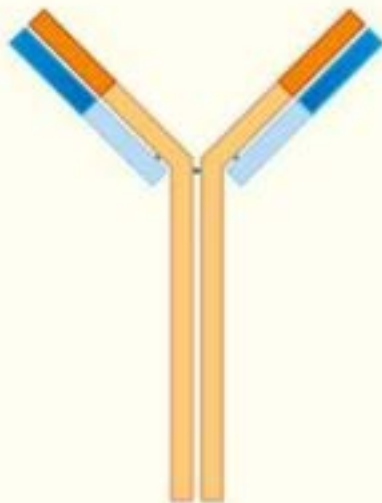


# 抗体のクラス



## IgA

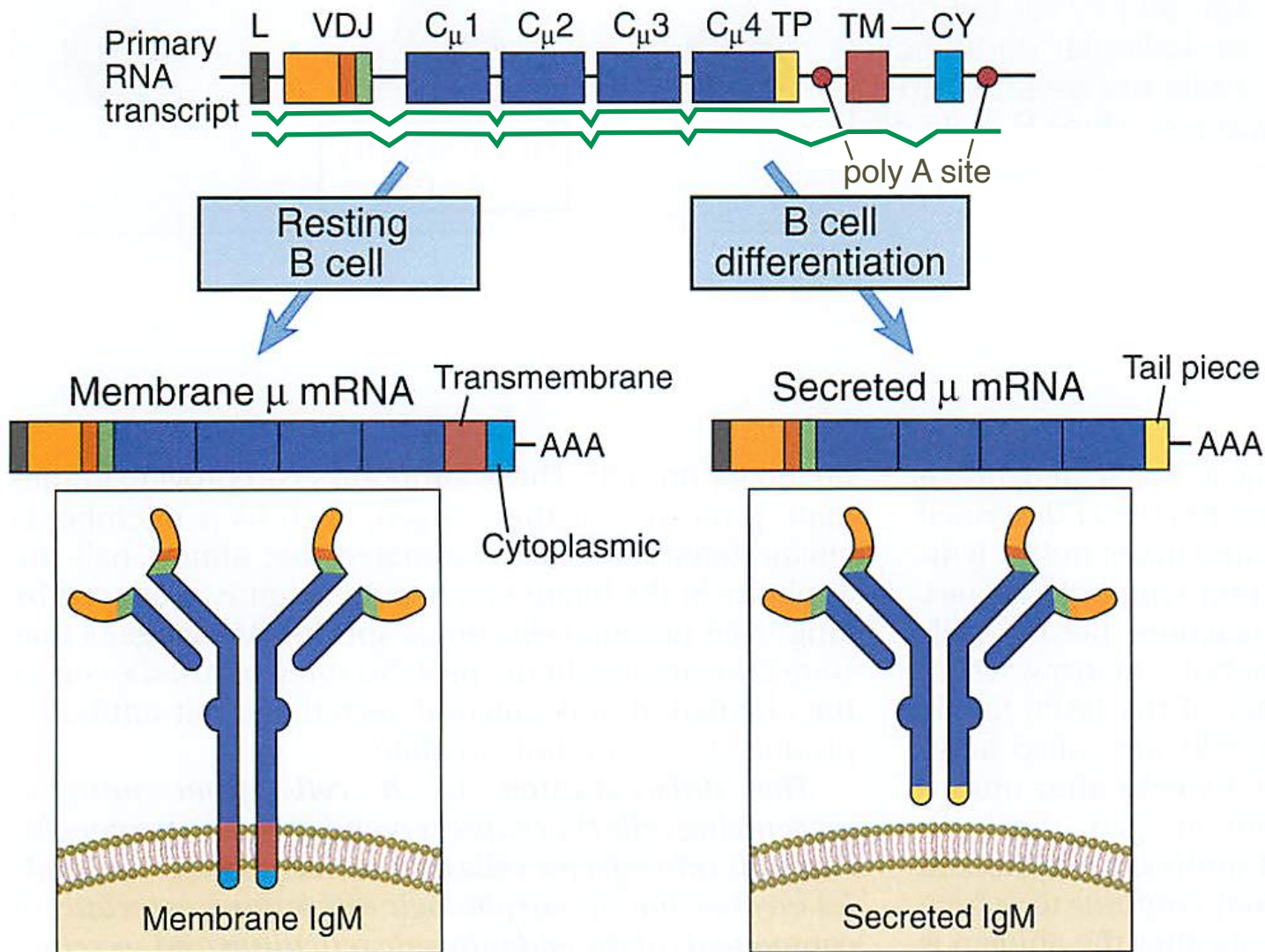
免疫グロブリン全体の約15%を占める。消化管や気道などの粘膜や唾液中に存在し、ウイルスや細菌の感染を予防するように働く。分泌型IgAとして初乳にも含まれる。血液中のIgAは通常の1量体だが、粘膜や初乳中に存在するIgAは2量体である。



## IgE

全体の0.001%以下という、もっとも含まれる量が少ない抗体。アレルギー抗体とも呼ばれる。花粉やダニ、食物の一部などの抗原に結合し、喘息やかゆみなどのアレルギー反応を引き起こす。もともとは寄生虫などに対する抗体であると考えられている。

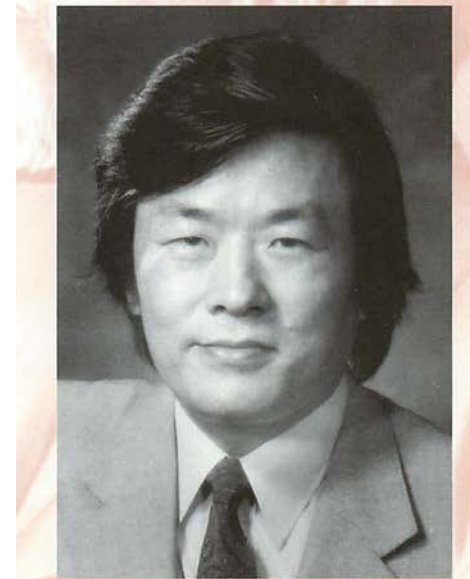
# 選択的スプライシングによる分泌型/膜型の転換



**FIGURE 10-18 Production of membrane and secreted  $\mu$  chains in B lymphocytes.** Alternative processing of a primary RNA transcript results in the formation of mRNA for the membrane or secreted form of the  $\mu$  heavy chain. B cell differentiation results in an increasing fraction of the  $\mu$  protein produced as the secreted form. TP, TM, and CY refer to tail piece, transmembrane, and cytoplasmic segments, respectively.  $C_{\mu}1$ ,  $C_{\mu}2$ ,  $C_{\mu}3$ , and  $C_{\mu}4$  are four exons of the  $C_{\mu}$  gene.

# 抗体の多様化まとめ

- V遺伝子の組換えは RAGタンパク
- V遺伝子の突然変異は AID タンパク
  - 無限種類の抗原認識を可能に
- C遺伝子のクラススイッチも AID タンパク
  - 抗体機能は複数種類のモジュールを付け替えることで変換できる



Susumu Tonegawa (1939~)  
1987年度ノーベル生理学・医学賞受賞  
©The Nobel Foundation



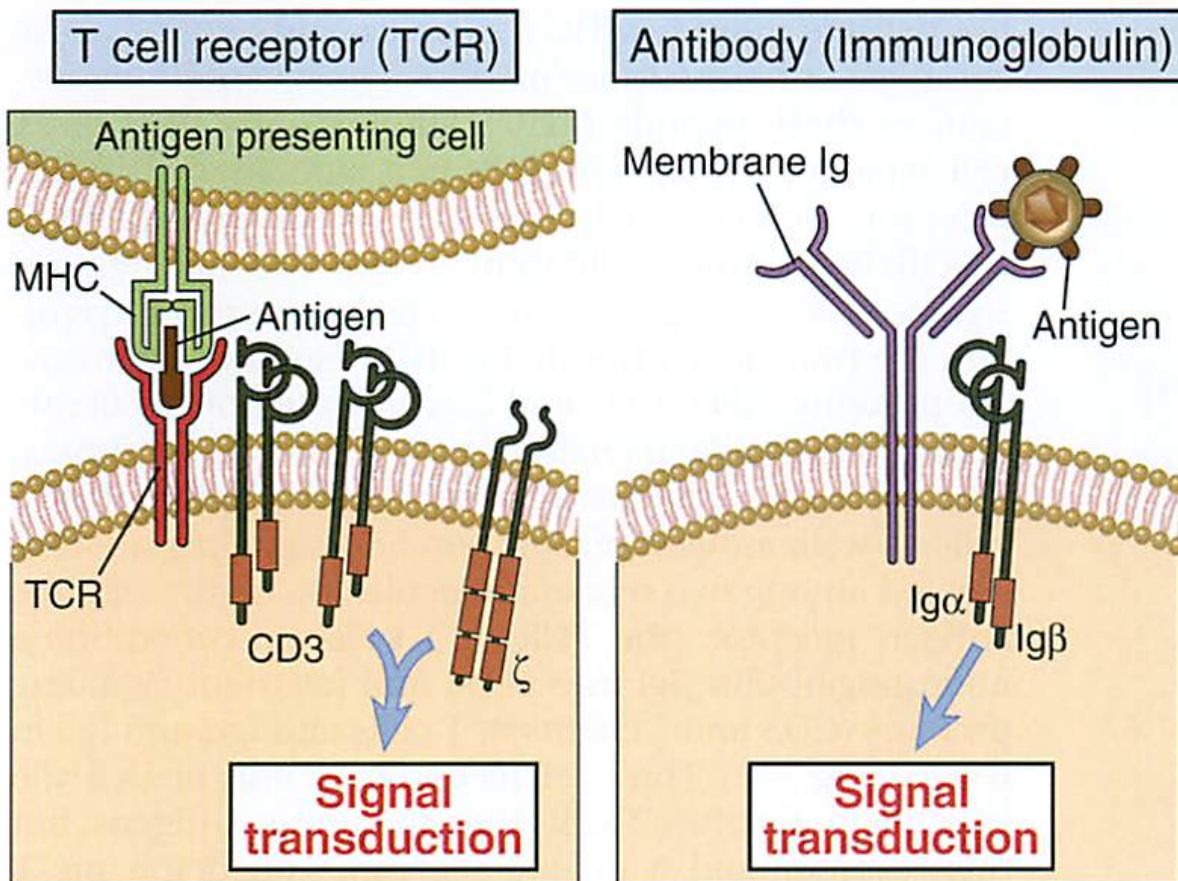
**本庶 佑 (1942~)**

**2018年度ノーベル生理学・医学賞受賞**

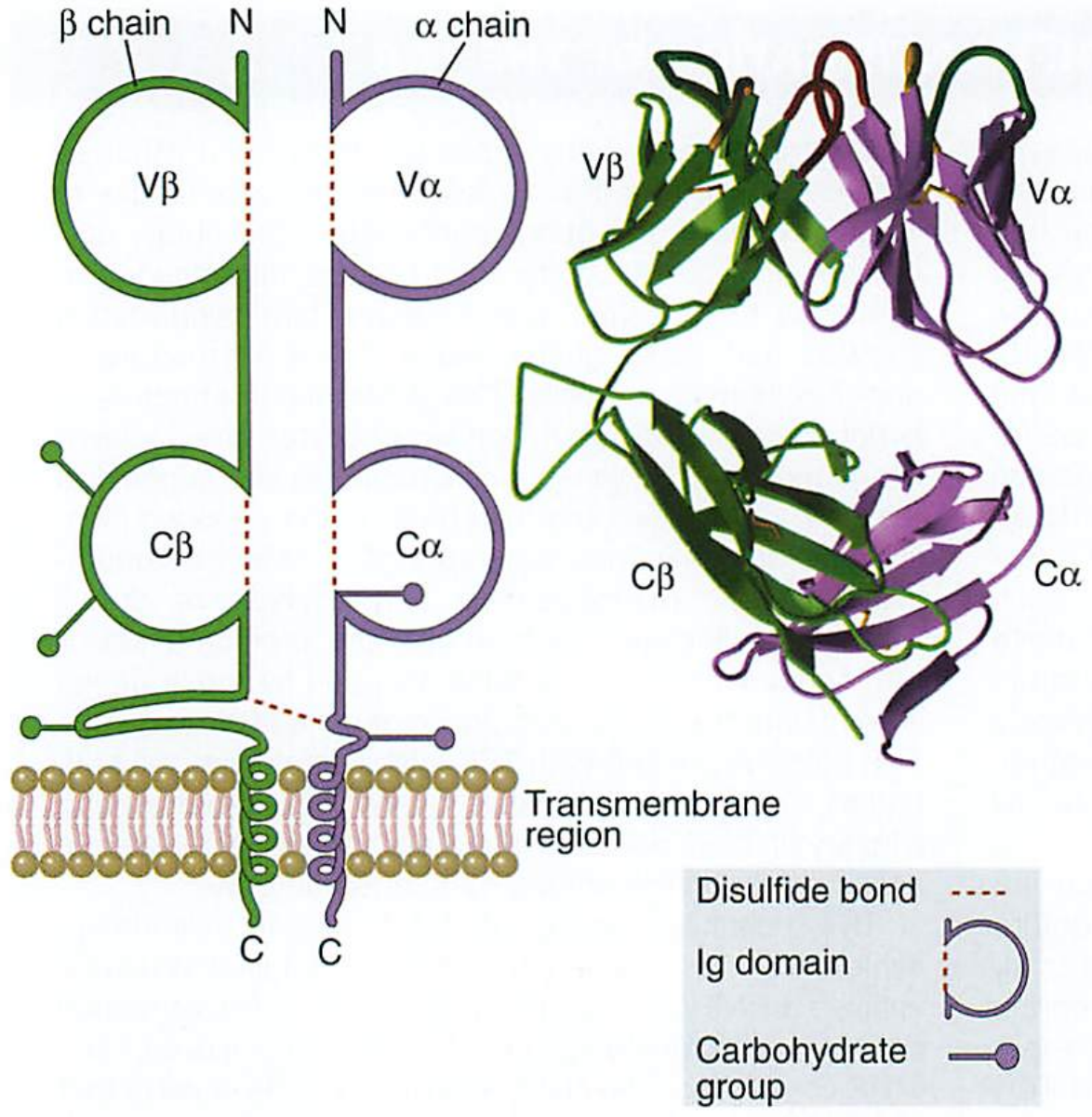


# T 細胞抗原受容体

- お皿(MHC)の上に抗原を載せて認識する。
- 体細胞突然変異、クラススイッチはない！
- 分泌型もない！



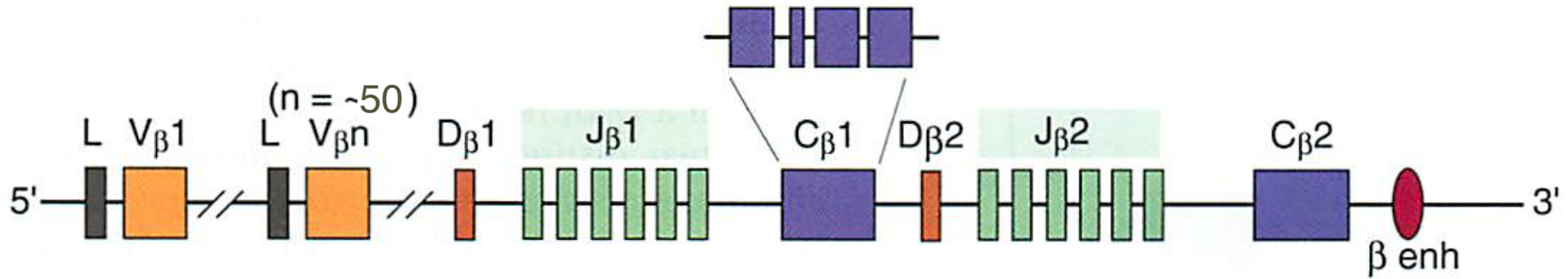
**FIGURE 7-2 Antigen recognition and signaling functions of lymphocyte antigen receptors.** The antigen recognition and signaling functions of antigen receptors are mediated by distinct proteins of the antigen receptor complex. When TCR or Ig molecules recognize antigens, signals are delivered to the lymphocytes by proteins associated with the antigen receptors. The antigen receptors and attached signaling proteins form the T and B cell receptor complexes. Note that single antigen receptors are shown recognizing antigens, but signaling requires the cross-linking of two or more receptors by binding to adjacent antigen molecules.



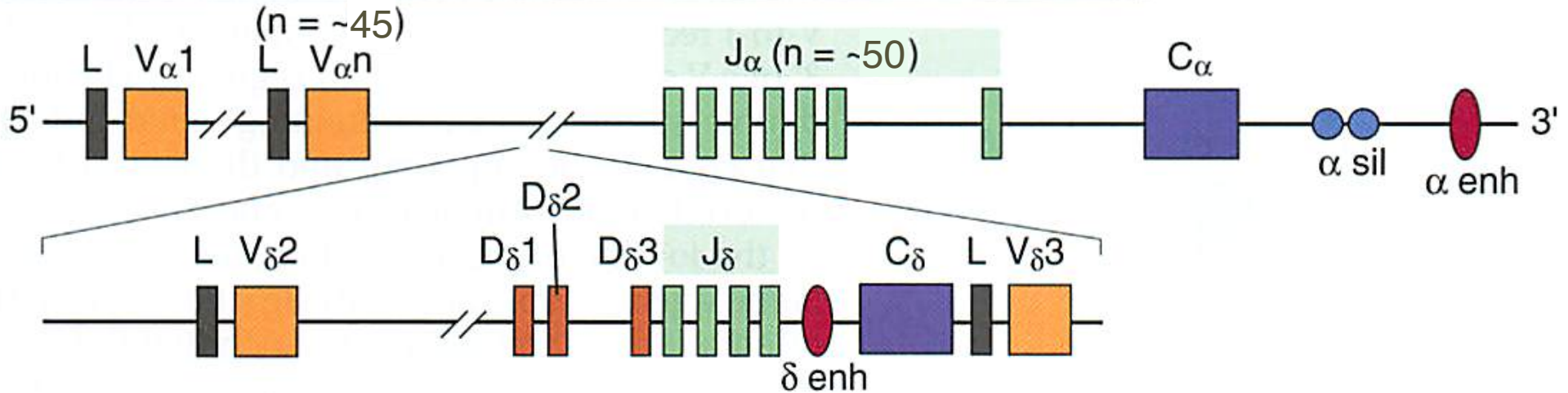
**FIGURE 7-3 Structure of the T cell receptor.** The schematic diagram of the  $\alpha\beta$  TCR (*left*) shows the domains of a typical TCR specific for a peptide-MHC complex. The antigen-binding portion of the TCR is formed by the V $\alpha$  and V $\beta$  domains. The ribbon diagram (*right*) shows the structure of the extracellular portion of a TCR as revealed by x-ray crystallography. The hyper-variable segment loops that form the peptide-MHC binding site are at the top. (Adapted from Bjorkman PJ. MHC restriction in three dimensions: a view of T cell receptor/ligand interactions. *Cell* 89:167–170, 1997. Copyright Cell Press.)



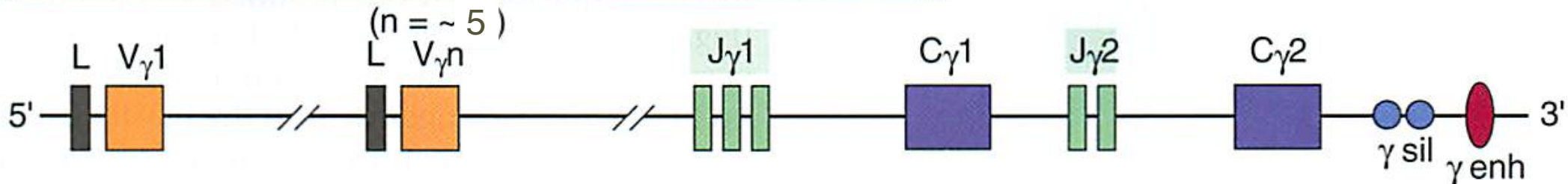
### Human TCR $\beta$ chain locus (620 kb; chromosome 7)



### Human TCR $\alpha$ , $\delta$ chain locus (1000 kb; chromosome 14)



### Human TCR $\gamma$ chain locus (200 kb; chromosome 7)





# 対立アレル排除

**allele = 遺伝子座**

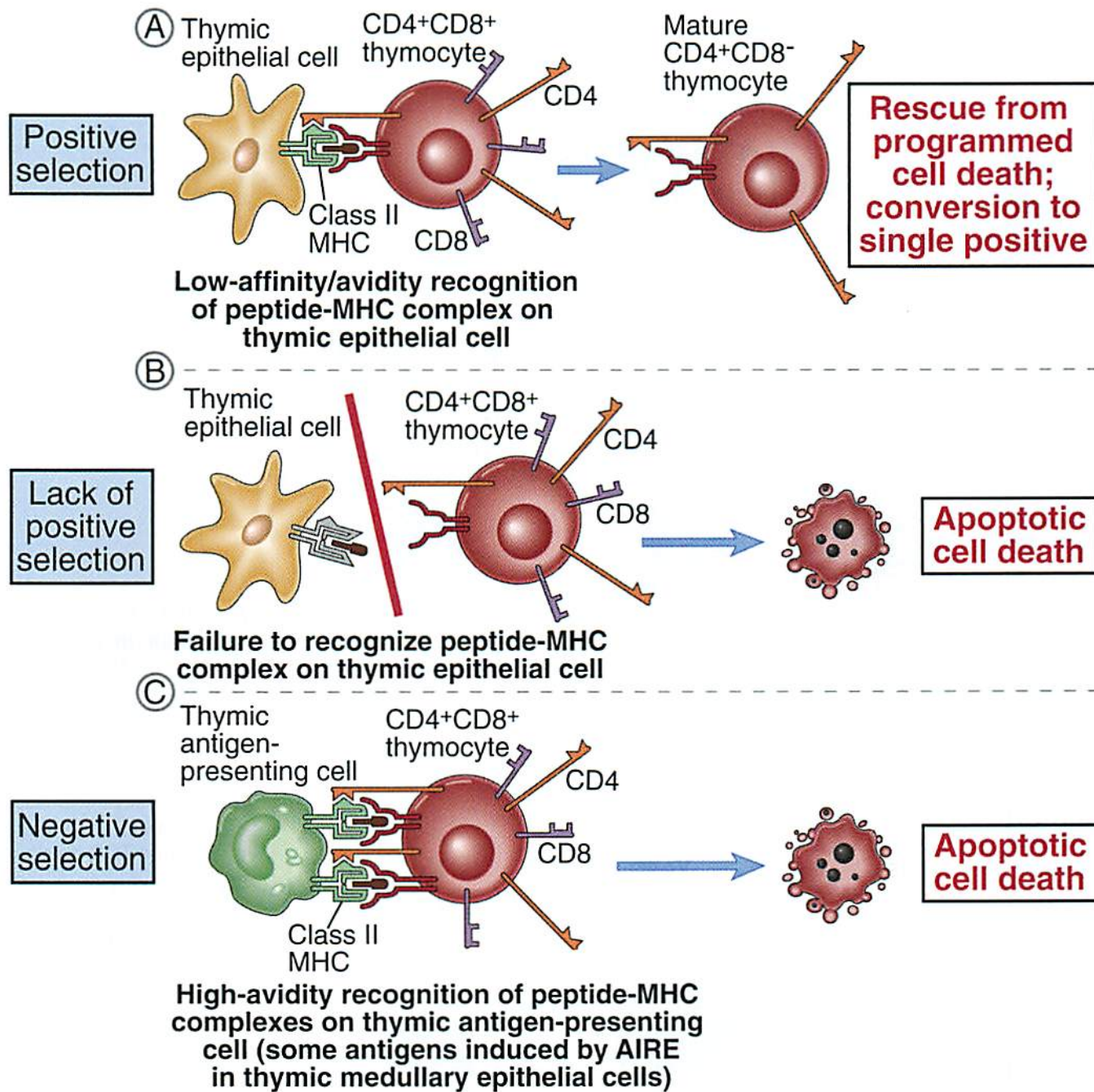
- IgH, IgL とともに父方母方 2 アレルのうち、1 アレルしか発現しない。BおよびT細胞はただ 1 種類の抗原受容体しか発現しない。
- 細胞の選択が、即ち、抗原受容体の選択に直結する。
- その機構は複雑で、かなり解明が進んでいるが、謎も残されている。

# 免疫寛容 immune tolerance

- 自己に反応しないように、自己を認識するリンパ球を抑制する仕組み。
- Tリンパ球の免疫寛容が大切。
- 2種類ある。
  - 中枢性 central
    - 自己反応性Tリンパ球を生まれた直後に殺す。
  - 末梢性 peripheral
    - 自己反応性Tリンパ球を抑制する。

# 正の選択と負の選択

- 胸腺で自己の MHC を程よく認識できるものが選ばれる。(正の選択)
- 自己の MHC と強く反応するものは除去される。(負の選択)



**FIGURE 8-24 Selection processes in the thymus.** A. Positive selection. If the thymocyte TCR engages in a low-affinity interaction with a self MHC molecule on a thymic epithelial cell, it is rescued from programmed cell death and continues to mature. B. Lack of positive selection. If the thymocyte TCR does not engage in any interactions with peptide-MHC molecule complexes on thymic epithelial cells, it will die by a default pathway of programmed cell death. C. Negative selection. If the thymocyte TCR binds peptide-MHC complexes on a thymic antigen-presenting cell with high affinity or avidity, it is induced to undergo apoptotic cell death.

# リンパ球の活性化

- Tリンパ球の抗原認識／活性化は抗原提示細胞を要する。
- Bリンパ球の抗原認識には抗原提示細胞は不要。
  - Bリンパ球の活性化にはTリンパ球のヘルプが必要（ヘルパーT細胞）。

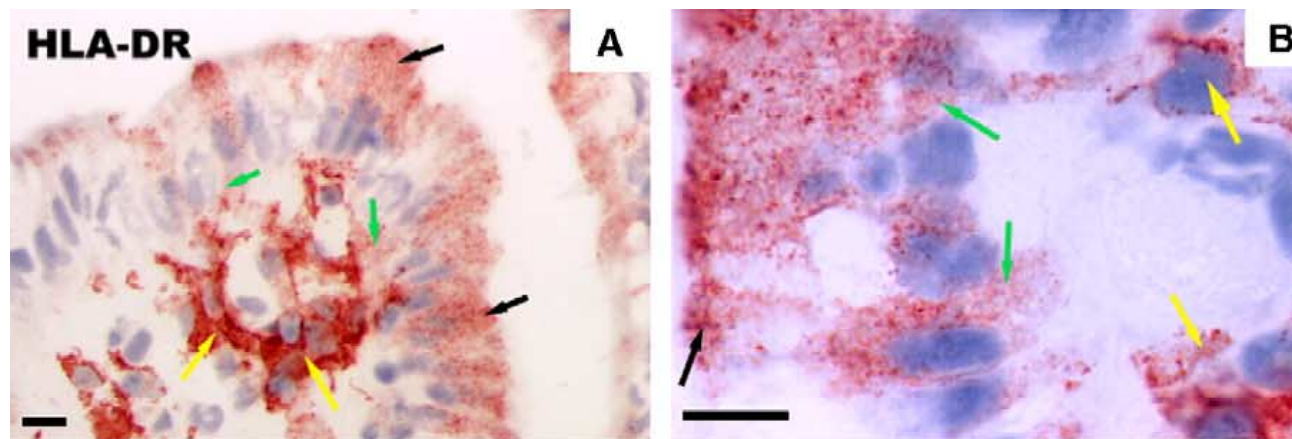
# 抗原提示細胞

- 微生物／抗原を貪食し、消化する。その断片を class II MHC というお皿に載せて T 細胞に提示する。
  - 樹状細胞
  - マクロファージ
  - Bリンパ球
  - 上皮細胞の一部



# 小腸絨毛先端の上皮は MHC class II を発現している

- CD4 陽性の T 細胞 (ヘルパー T 細胞あるいは制御性 T 細胞) に抗原提示している。



上皮頂端側

上皮側底側

樹状細胞

Lin et al., "Human small intestinal epithelial cells constitutively express the key elements for antigen processing and the production of exosomes", *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 35 (2005) 122 – 128  
doi: 10.1016/j.bcmed.2005.05.011

総説 : doi: 10.3389/fimmu.2018.02144

# 普通の細胞の抗原提示

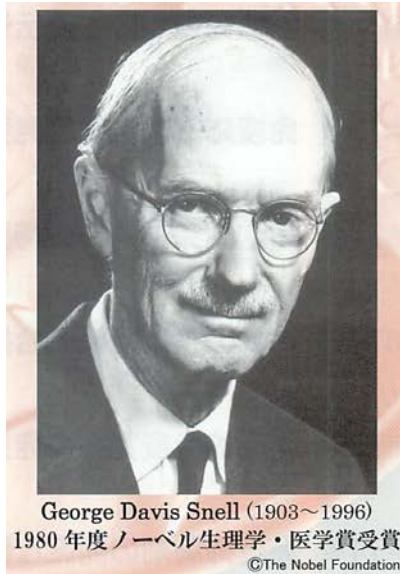
- 赤血球を除くすべての細胞は細胞質（自分自身またはウイルス由来）のタンパクの断片を class I MHC にのせて T 細胞に提示する。
- 免疫寛容機構の働きで T 細胞は自分の細胞の抗原には反応しない。
- T細胞はウイルスに感染した細胞を認識し殺す。
  - ある種のウイルス／腫瘍細胞はclass I MHC が表面にでないようにできる。T 細胞はこれを認識できない。その場合は……

# 主要組織適合性複合体 (MHC)

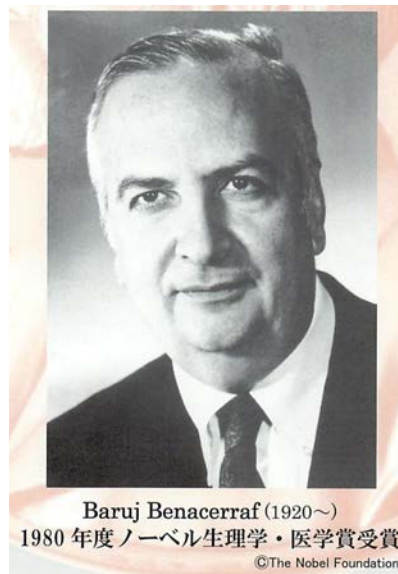
- major histocompatibility complex の翻訳。主要組織適合性抗原とも。
- ヒトでは human leukocyte antigen (HLA)とも呼ばれる。
- 2種類ある。
  - class I: キラーT細胞により認識される。CD8 を補助受容体とする。
  - class II: ヘルパーT細胞により認識される。CD4 を補助受容体とする。

# MHC関連のノーベル賞

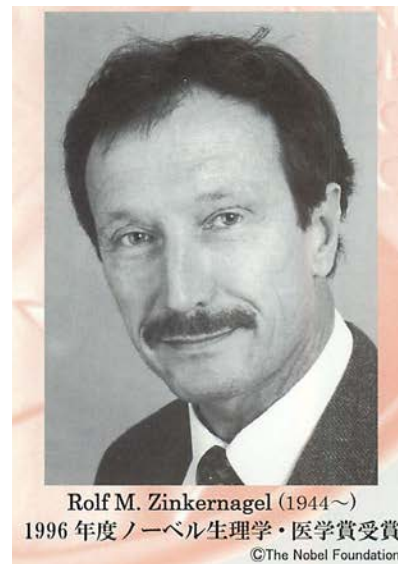
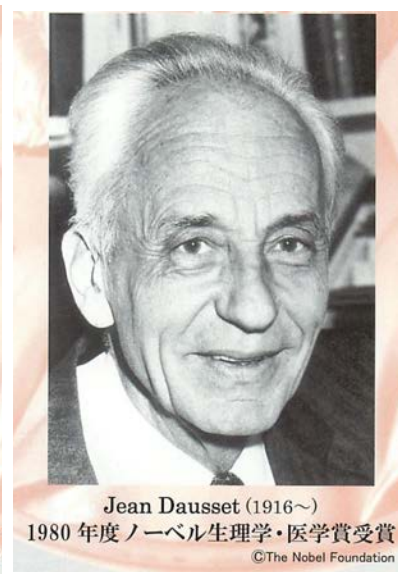
マウスclass I  
MHCの発見



マウスclass II  
MHCの発見



HLAの発見



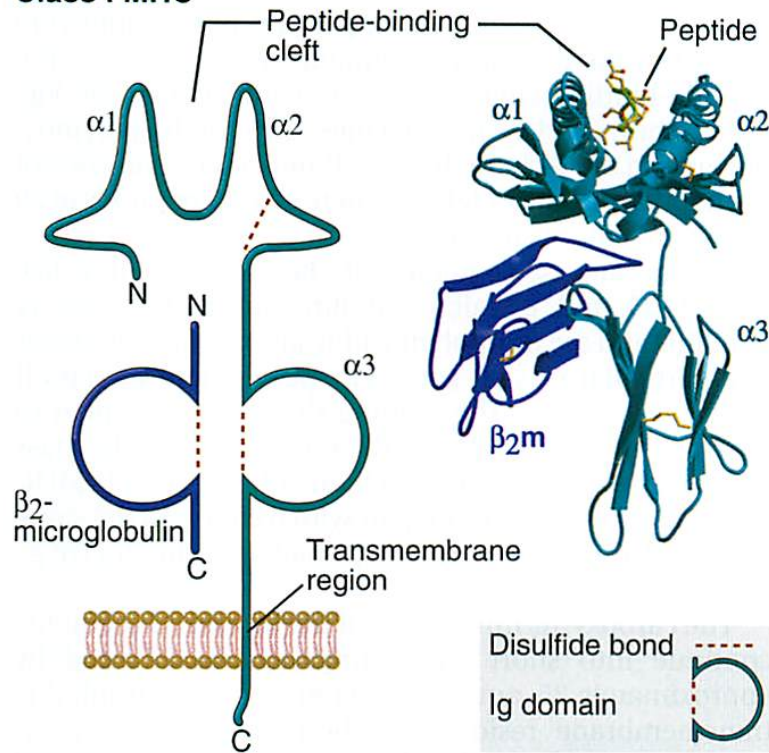
キラーT細胞の  
抗原認識機構を解明



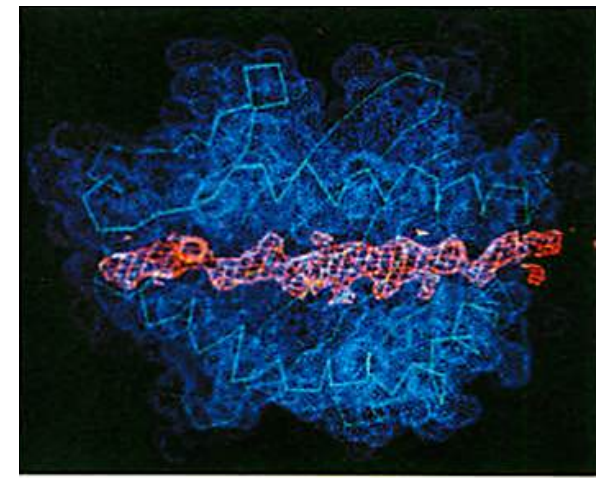
# MHCの構造



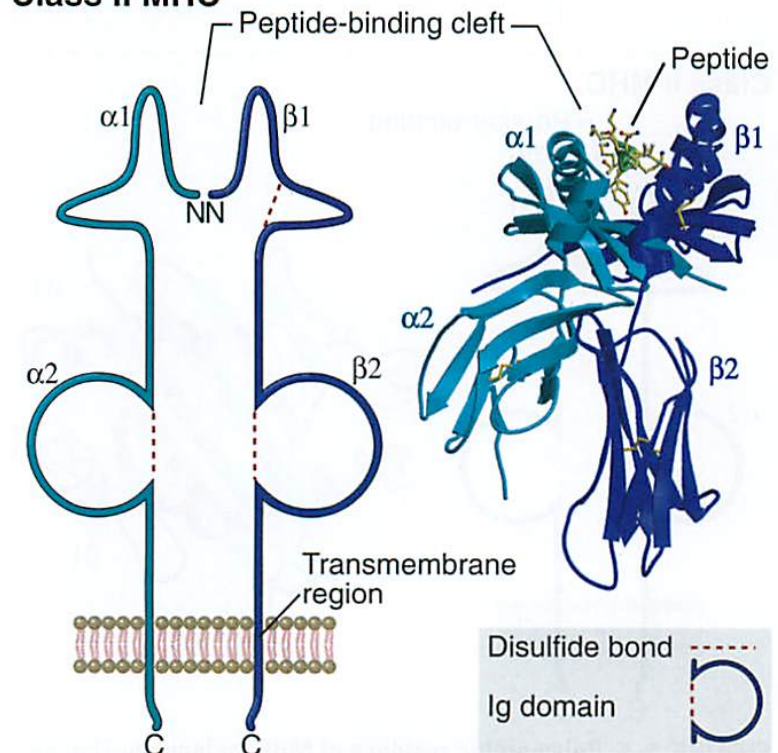
Class I MHC



**FIGURE 5-4 Structure of a class I MHC molecule.** The schematic diagram (*left*) illustrates the different regions of the MHC molecule (not drawn to scale). Class I molecules are composed of a polymorphic  $\alpha$  chain noncovalently attached to the nonpolymorphic  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2m$ ). The  $\alpha$  chain is glycosylated; carbohydrate residues are not shown. The ribbon diagram (*right*) shows the structure of the extracellular portion of the HLA-B27 molecule with a bound peptide, resolved by x-ray crystallography. (Courtesy of Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena, California.)



Class II MHC

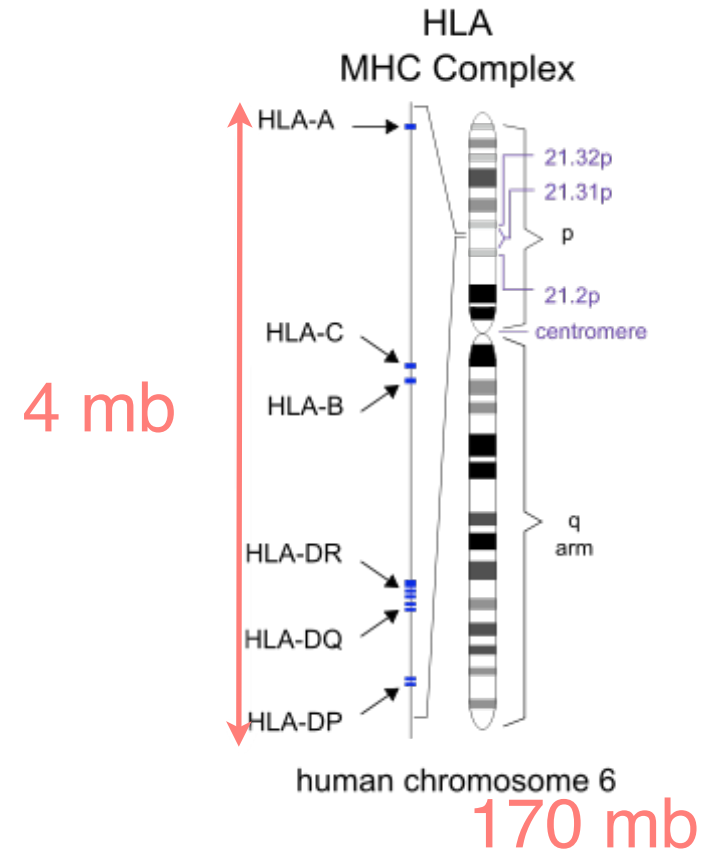


**FIGURE 5-6 Structure of a class II MHC molecule.** The schematic diagram (*left*) illustrates the different regions of the MHC molecule (not drawn to scale). Class II molecules are composed of a polymorphic  $\alpha$  chain noncovalently attached to a polymorphic  $\beta$  chain. Both chains are glycosylated; carbohydrate residues are not shown. The ribbon diagram (*right*) shows the structure of the extracellular portion of the HLA-DR1 molecule with a bound peptide, resolved by x-ray crystallography. (Courtesy of Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena, California.)



# MHCの多様性

- HLA class I: 3種類 (A, B, C)
- HLA class II: 3種類 (DP, DQ, DR)
- 多型によって頻度に違いがあり、日本人上位10アレルの合計頻度は A: 97%, B 74%, C 95%, DPA1 100%等。 [http://hla.or.jp/med/frequency\\_search/ja/allele/](http://hla.or.jp/med/frequency_search/ja/allele/)



	多型の種類
A	4,450
B	5,471
C	4,218

	多型の種類( $\alpha : \beta$ )
DP	223 : 1321
DQ	255 : 1463
DR	5 : 2823

# なぜMHCは多様なのか？

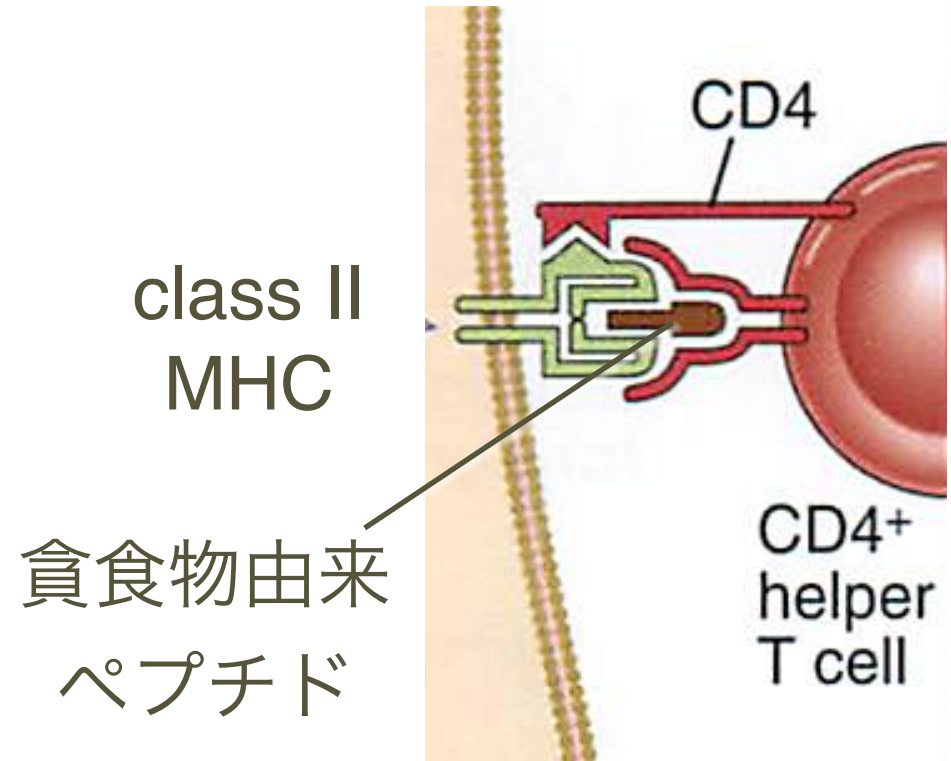
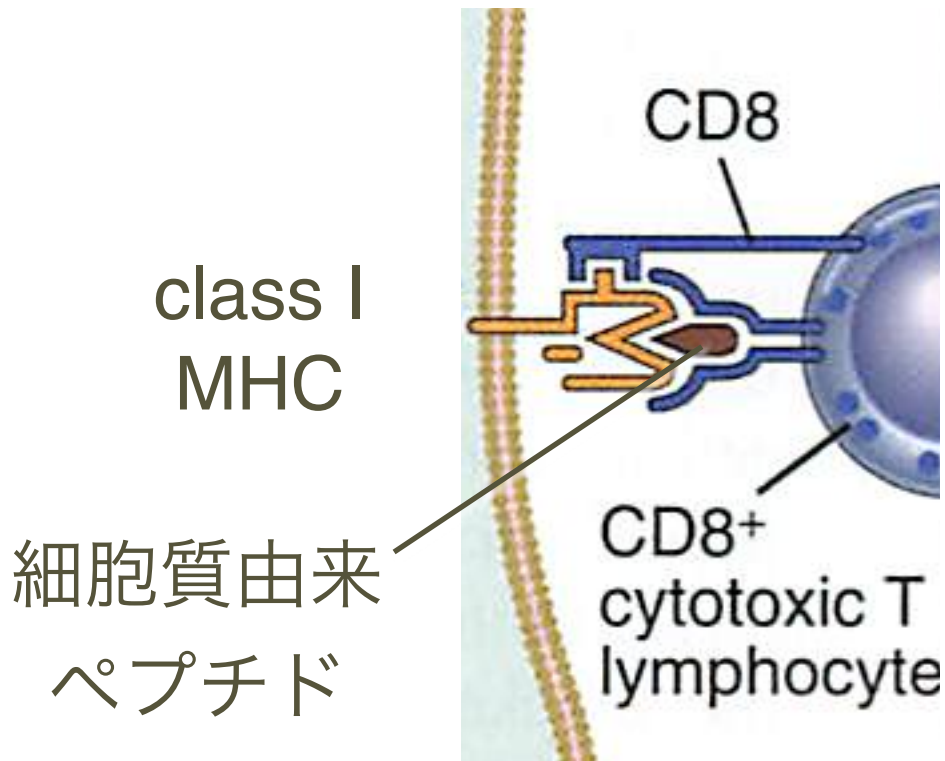
- パンデミックによる絶滅の回避
- 伝搬性腫瘍の回避
  - タスマニアデビル 顔面腫瘍
  - イヌ 可移植性性器腫瘍 1万1000歳！

# CD抗原

- CD (cluster of differentiation)
- 細胞の分化段階を区別するための表面マーカータンパク。
- 最低3つのモノクローナル抗体によってCD番号が与えられる。
- 現在 CD 1~371 (<http://www.hcdm.org>)

# CD4とCD8

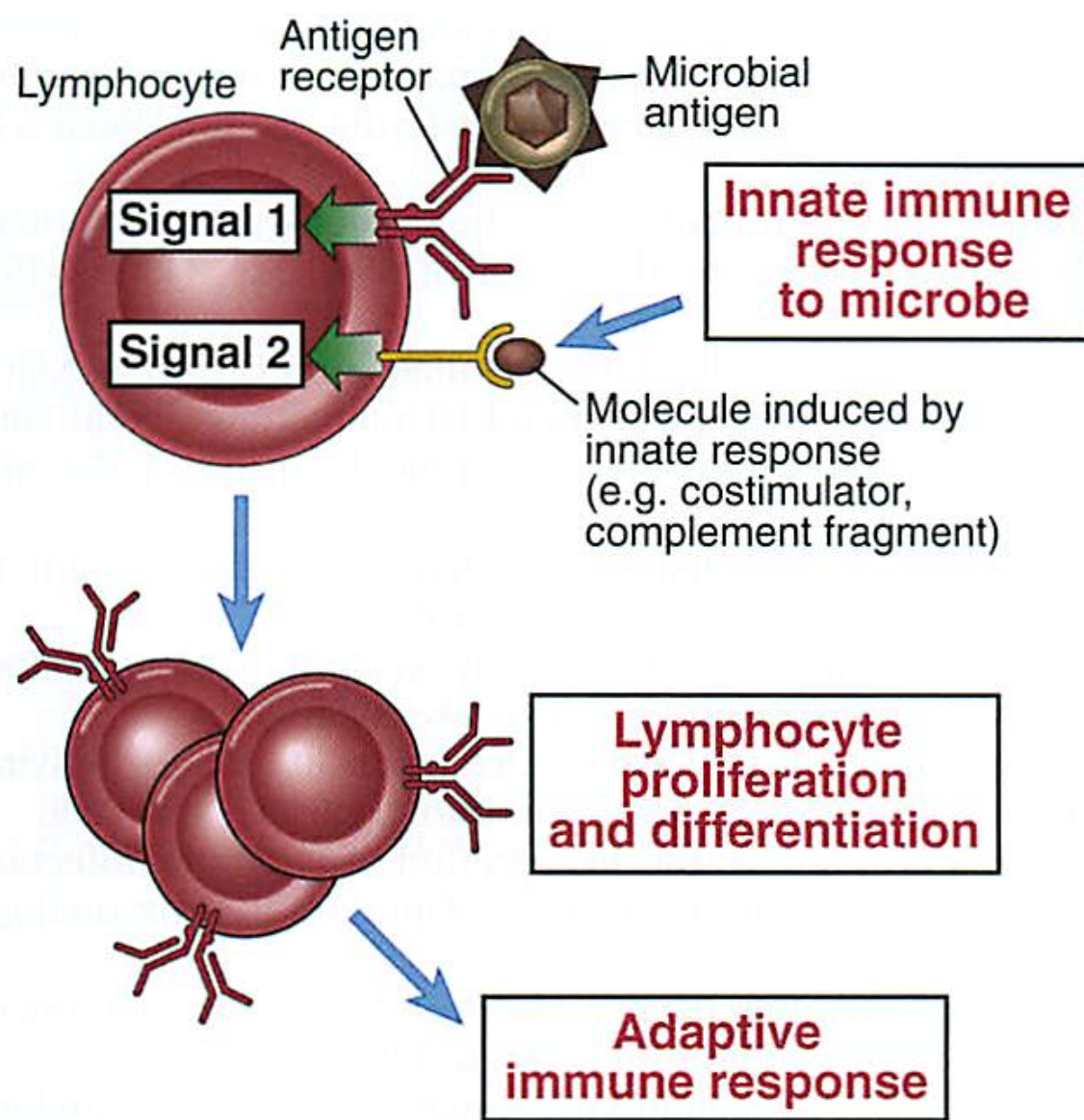
- 細胞傷害性 T 細胞 CD8 陽性
- ヘルパー T 細胞 CD4 陽性





# 補助刺激受容体

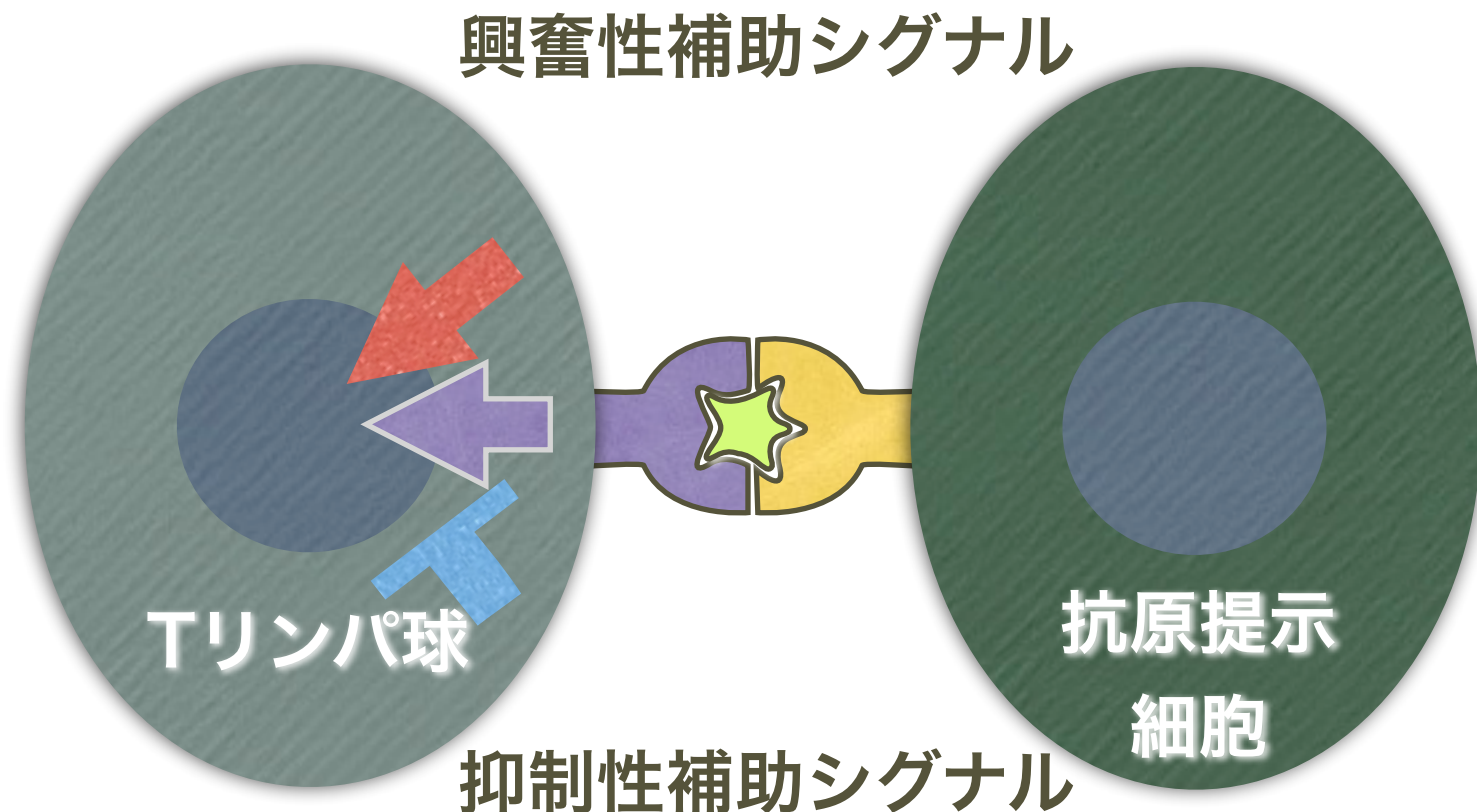
- 自然免疫からの入力（シグナル2）が無ければ、適応免疫は発動しない。
  - シグナル1：抗原受容体からのシグナル
  - シグナル2：自然免疫反応により誘導されるリガンドを認識する受容体（**補助刺激受容体**）からのシグナル



**FIGURE 2-13 Stimulation of adaptive immunity by innate immune responses.** Antigen recognition by lymphocytes provides signal 1 for the activation of the lymphocytes, and molecules induced on host cells during innate immune responses to microbes provide signal 2. In this illustration, the lymphocytes are B cells, but the same principles apply to T lymphocytes. The nature of second signals differs for B and T cells and is described in later chapters.

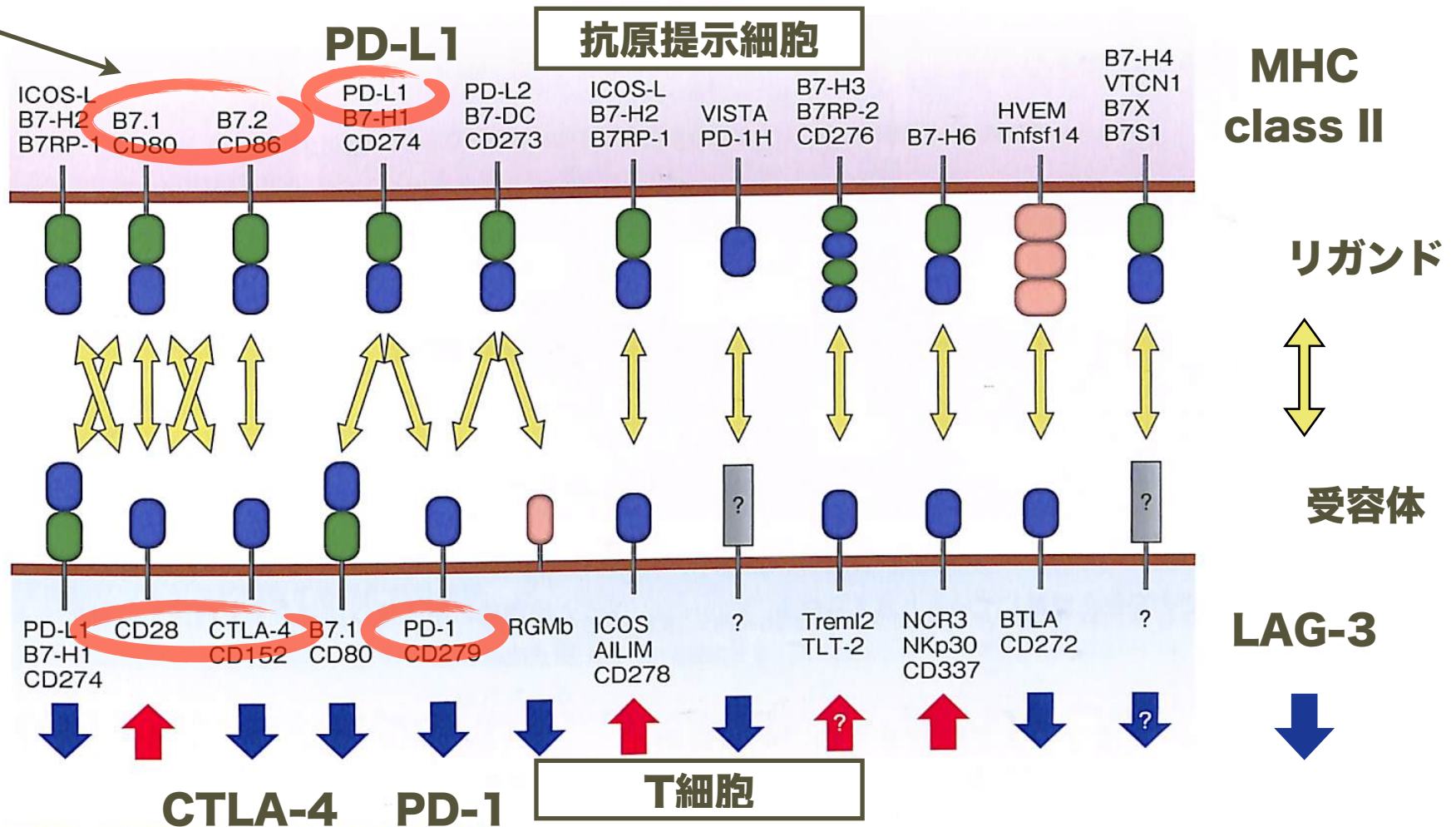
# 抑制性の補助シグナル

- 自己寛容（自己免疫の抑止） = 末梢性免疫寛容
- 感染時の炎症による組織障害の防止



# 補助刺激受容体とリガンド

有名どころ



■図1 B7/CD28ファミリーに属する分子

興奮性の補助シグナルを上向き(↑)の→, 抑制性の補助シグナルを下向き(↓)の→で示す。IgV様ドメインを●, IgC様ドメインを●で示す。

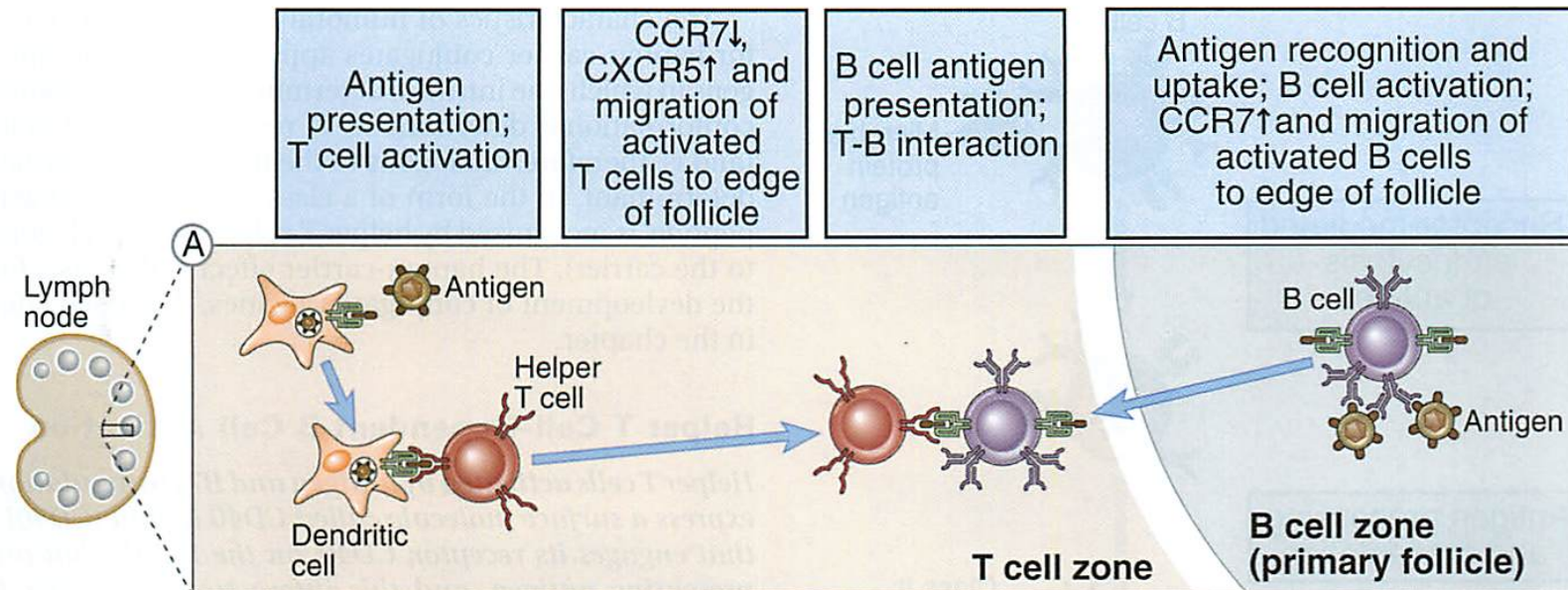


本庶 佑



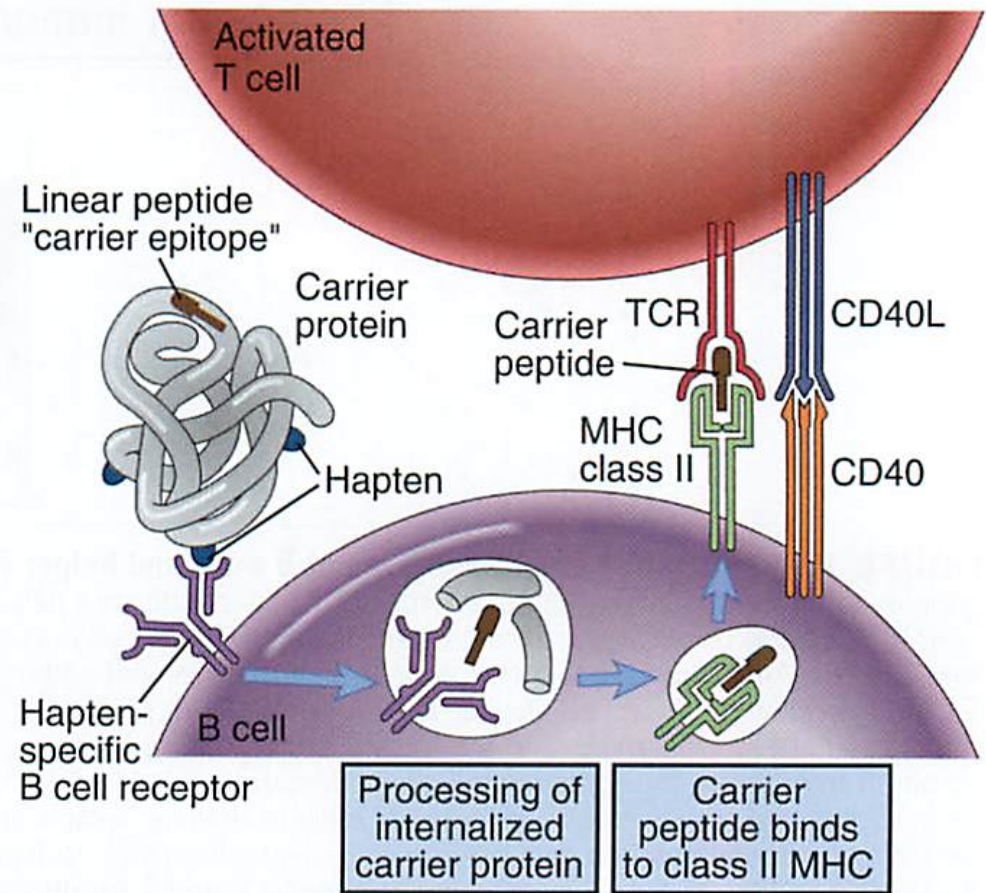
# 胚中心反応 germinal center reaction

- 抗原を貪食した樹状細胞は感染部位からリンパ節へ移動し、ヘルパーT細胞へ抗原提示する。
- 血液中の病原体は脾臓でマクロファージにより貪食され、ヘルパーT細胞へ抗原提示される。
- ヘルパーT細胞は B リンパ球と相互作用し、これを刺激する。B 細胞は分裂を開始し、AID を発現する。抗体可変領域の体細胞突然変異、定常領域のクラススイッチ組換えが起こる。



# T-B 相互作用

- B 細胞はB細胞受容体 (B-cell receptor = 膜型抗体) からの刺激 (signal 1) と同時に、T 細胞から補助シグナル (signal 2) を受けて初めて活性化される。
- その際、B 細胞は貪食した抗原を提示する。  
cognate interaction

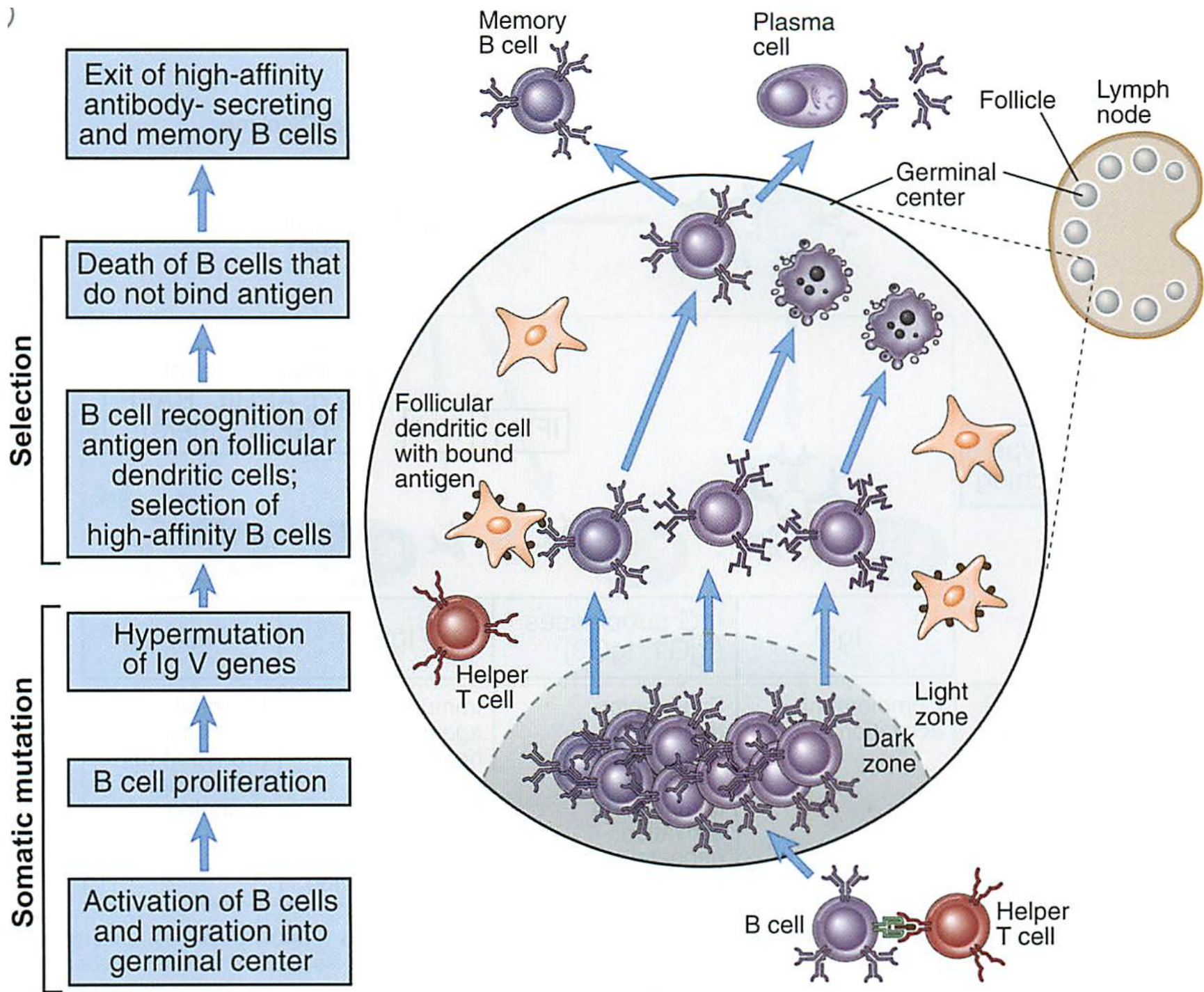


**FIGURE 10-10 T-B collaboration and the hapten-carrier effect.** A monovalent protein conjugated to a haptens is internalized by a haptens-specific B cell that processes the antigen and presents the linear peptide or "carrier determinant" on class II MHC molecules to an activated helper T cell, which then triggers the B cell via a CD40L-CD40 interaction.

# 親和性成熟 affinity maturation

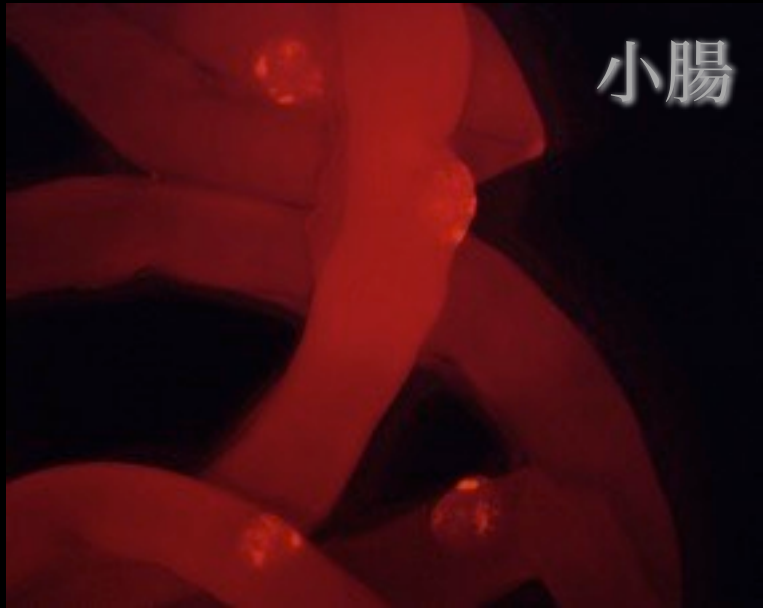
- AIDによる体細胞突然変異により多様化した抗体の中から、抗原により強く結合できるものを選択する機構。
- 抗原は濾胞性樹状細胞 follicular dendritic cell (FDC) によって捕捉され、貪食されずにそのままの形で B 細胞に提示する。
- B 細胞はFDC上の抗原を競い合う。抗原に結合できない B 細胞はアポトーシスを起こす。
- 胚中心は抗体が進化する場所である。







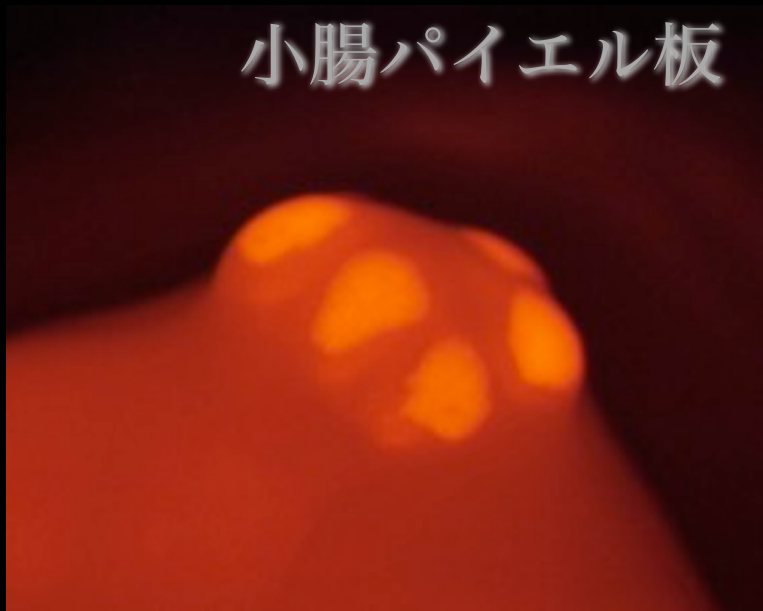
小腸



腸間膜リンパ節



小腸パイエル板



AID遺伝子座にRFPを挿入したノックインマウス

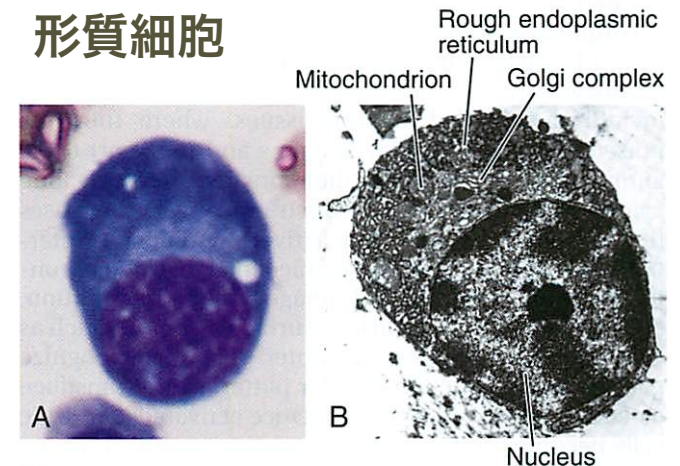
# 形質細胞とメモリーB細胞

- 胚中心反応を経てクラススイッチした高親和性抗体は以下のいずれかの運命をたどる。

- 形質細胞 plasma cell

- 大量の抗体を分泌
- 骨髄で長期生存するものも

形質細胞



**FIGURE 3-5 Morphology of plasma cells.** A. Light micrograph of a plasma cell in tissue. B. Electron micrograph of a plasma cell. (Courtesy of Dr. Noel Weidner, Department of Pathology, University of California, San Diego, California.)

- メモリーB細胞

- 次回の感染に備え、休止状態に入る

核の偏在

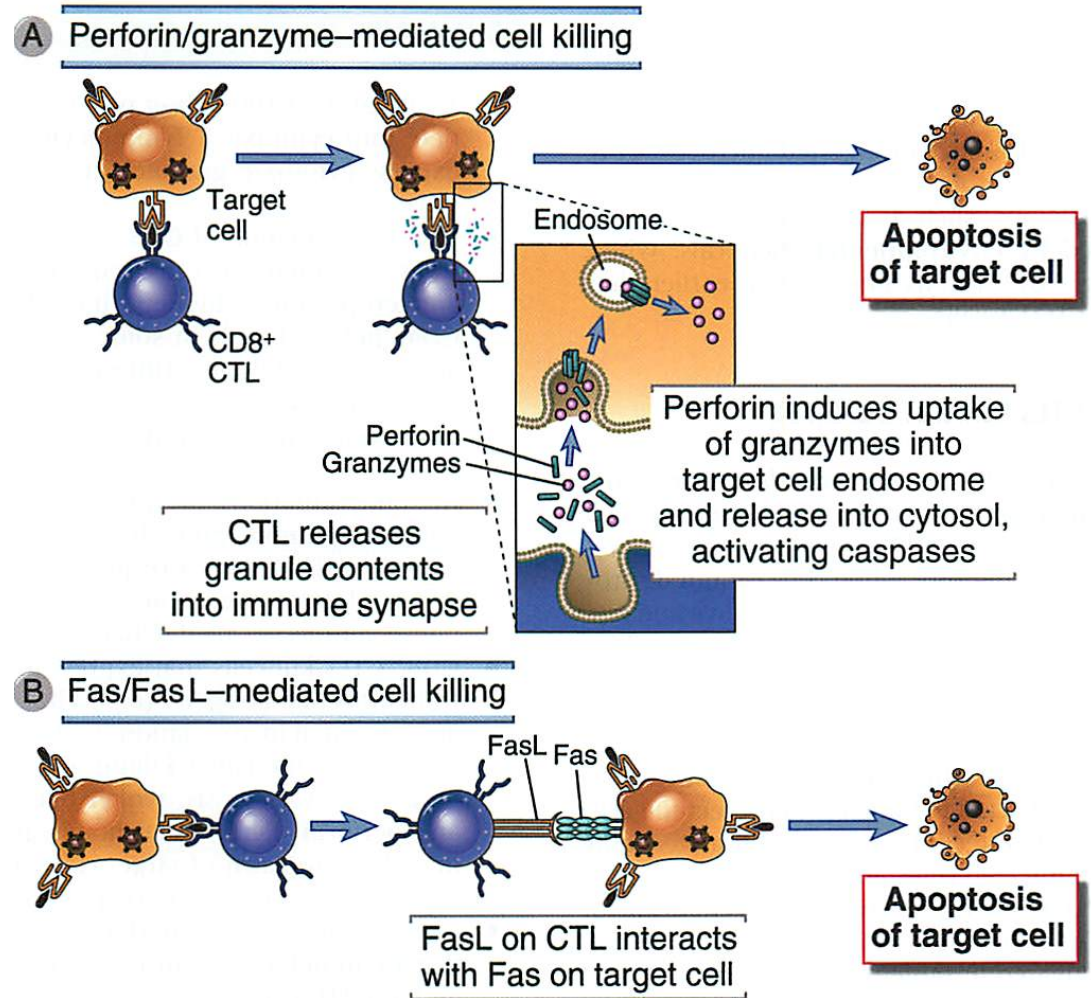
車軸様のクロマチン

# ヘルパー T 細胞

- CD4陽性のヘルパーT細胞はサイトカインの影響で3種類のサブセットに分化する
  - $T_H1$ 
    - IFN- $\gamma$ (NK細胞)が作用して誘導される。
    - 細胞性免疫（マクロファージ）を増強する。
    - IFN- $\gamma$ を大量に分泌。
  - $T_H2$ 
    - IL-4 (肥満細胞)が作用して誘導される。
    - 液性免疫（B細胞）を増強する。
    - IL-4 を大量に分泌。
  - $T_H17$ 
    - 細菌・真菌感染に対応。IL-17を分泌

# 細胞傷害性 T 細胞の必殺技

- CD8陽性のキラー T 細胞は標的細胞を殺す。
- granzyme / perforin タンパクを送り込む
- Fas
- NK細胞も同じやり方

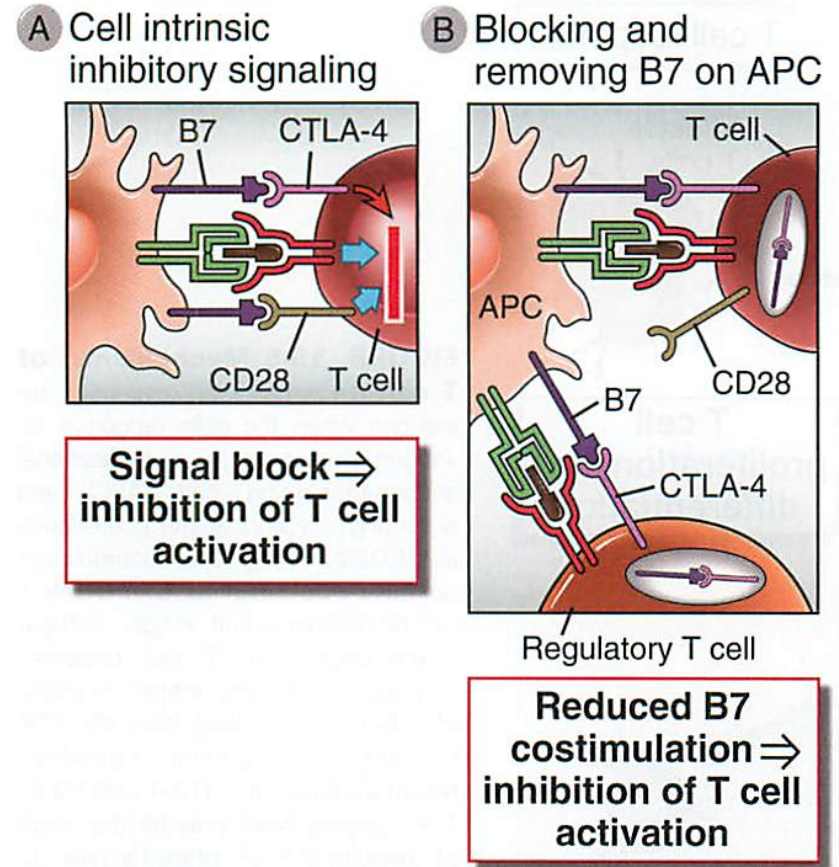


**FIGURE 11-6 Mechanisms of CTL-mediated killing of target cells.** CTLs kill target cells by two main mechanisms. **A**, Complexes of perforin and granzymes are released from the CTL by granule exocytosis and enter target cells. The granzymes are delivered into the cytoplasm of the target cells by a perforin-dependent mechanism, and they induce apoptosis. **B**, FasL is expressed on activated CTLs, engages Fas on the surface of target cells, and induces apoptosis.



# 制御性T細胞

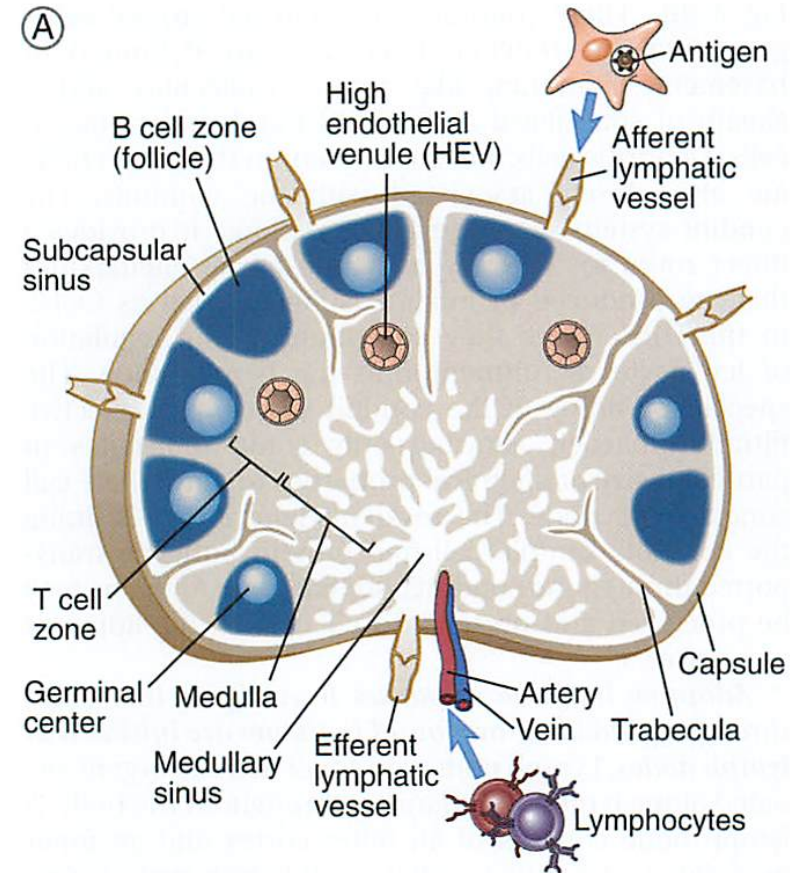
- 他のT細胞の活性化を抗原依存的に抑制する細胞で、中枢性免疫寛容の一翼を担う。
- 補助刺激のリガンド (B7) を奪うことにより補助刺激を入らなくさせる。



**FIGURE 15-6 Mechanisms of action of CTLA-4.** **A**, Engagement of CTLA-4 on a T cell may deliver inhibitory signals that terminate further activation of that cell (cell-intrinsic function of CTLA-4). **B**, CTLA-4 on regulatory or responding T cells binds to B7 molecules on APCs or removes these molecules from the surface of the APCs, making the B7 costimulators unavailable to CD28 and blocking T cell activation. CTLA-4-mediated inhibition by regulatory T cells is a cell-extrinsic action of this inhibitory receptor (since the responding T cells are suppressed by another cell).

# 細菌感染の経過

- 皮膚外傷 > 細菌侵入 > 樹状細胞による貪食 > 好中球による貪食 > マクロファージによる貪食 > 樹状細胞のリンパ節への移動 > T<sub>H</sub>細胞活性化
  - > B細胞活性化 > 胚中心反応 > クラススイッチ・高親和性抗体 > 中和・オプソニン作用・補体による溶菌 >
  - > キラーT細胞活性化 > perforin/granzymeを用いて感染細胞の破壊



# ウイルス感染の経過

- ウイルス侵入＞パターン認識受容体
  - ＞感染細胞の抗原提示＞キラーT細胞活性化
  - ＞感染細胞の破壊＞樹状細胞・マクロファージによる貪食＞以下細菌感染同様
- class I MHC を出さなくなった細胞は NK 細胞が殺す。

# Take Home Message

- 適応免疫はリンパ球を主体とする生体防御システム。
- T 細胞は胸腺で「教育」され、MHC上のペプチド抗原を認識するが、自己の抗原には反応しない。
- B 細胞は骨髄で成熟し、リンパ節で抗原刺激とヘルパー T 細胞の作用を受けて、高親和性抗体を生む胚中心を形成する。一部は形質細胞に分化し、抗体産生に特化する。
- T, B ともにメモリー細胞となり、長期間 2 度目の感染に備える。
- 免疫寛容には中枢性と末梢性のものがある。