

免疫学1

静岡社会健康医学大学院大学

木下和生

ノーベル賞からみた 免疫学入門

石田寅夫 著



immunity



化学同人

2002年出版
現在絶版

ノーベル賞からみた 免疫学入門

石田寅夫 著



化学同人

20XX年改訂版?

免疫関連

27

117

1901~2025 間の生理学・医学賞

免疫が関与する病気／医療行為

- プrintの疾患名に○×をつけてください。
- 答え合わせは第3回講義で！

免疫 immunity

- 疫病を免れる、二度無し
- 語源は「課税(munis)を免除(in)する」

(New Oxford American Dictionary)

免疫の記憶

1 回目
抗原投与

2 回目
抗原投与

クラススイッチ

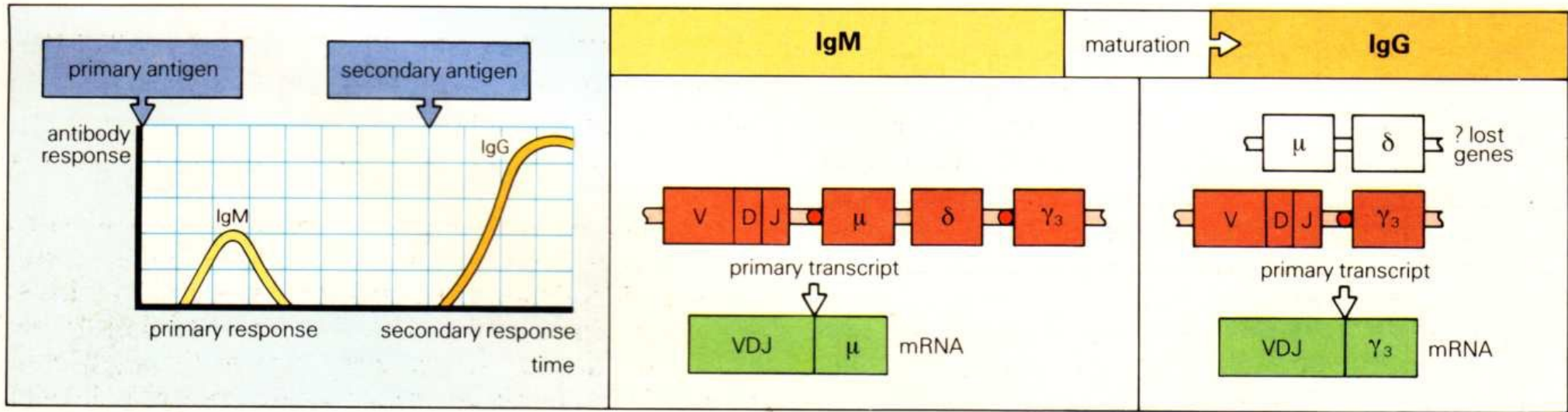


Fig. 6.20 Maturation of the immune response and class switching. As shown in the graph, following a primary antigen injection there is an antibody response which consists mostly of IgM whereas the response following a secondary challenge is mostly IgG. The underlying cellular mechanism for this class switch is shown on the right. In the primary response the VDJ region is transcribed with a μ gene and,

after removal of introns during processing, mRNA for secreted IgM is produced. During maturation, which involves T cell help, and possibly also the activation of a mutation mechanism for the VDJ segment, another C gene (here illustrated as $C\gamma_3$) is brought up to exchange with the μ gene at its switch region (red). The μ and δ genes are probably lost; transcription and processing produce mRNA for IgG3.

歴史

- BC431 ペロポネソス戦争
- 14世紀 ペスト流行
- 16世紀 中国 種痘の記録
- 1796 ジェンナー(英)の種痘
- 1885 パスツール (仏) の狂犬病ワクチン
- 1890 コッホ (独) のツベルクリン (結核の診断)



ジェンナー

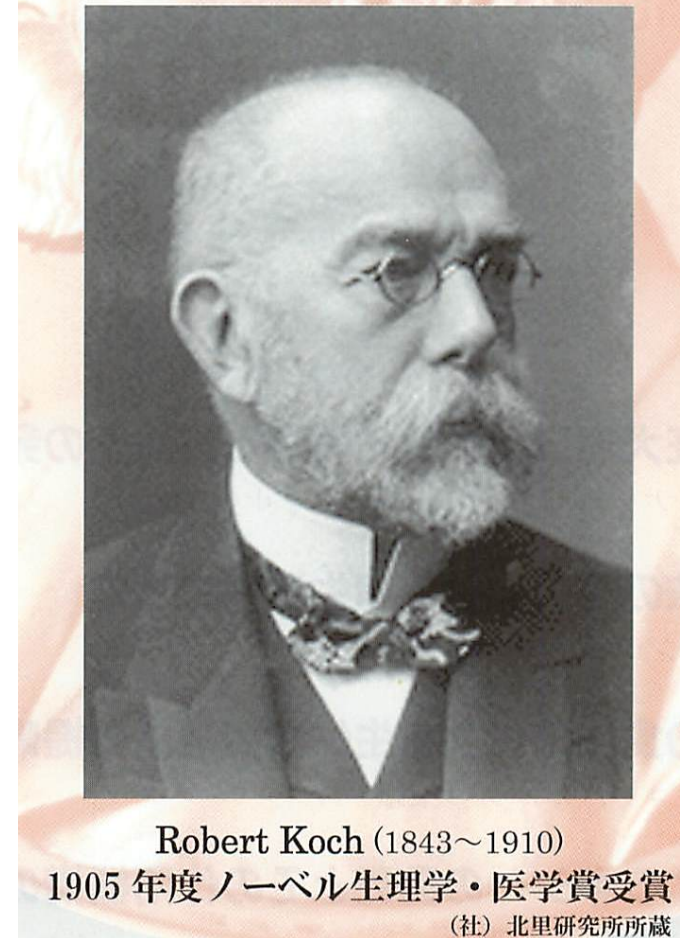
(Edward Jenner, 1749～1823)

1749



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



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

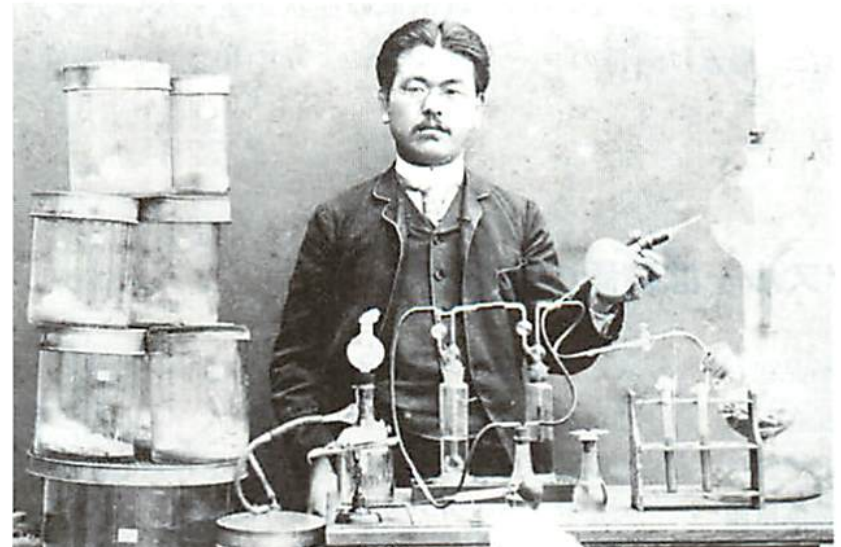
感染症の撲滅宣言

- 達成
 - **天然痘**（1977年ソマリア以降なし）
- ほぼ撲滅宣言、から遠のいている
 - **ポリオ** https://www.anzen.mofa.go.jp/info/pcwideareaspecificinfo_2025C004.html
- あと一息？
 - **麻疹（はしか）**：地域差あり
 - 南北アメリカ大陸：2016年根絶認定、その後取消
 - 日本：2015年排除認定、その後流行あり。
 - ヨーロッパ：流行中

抗体の発見

- ベーリングと北里

コッホ研で研究する二人は、1890年、ジフテリアと破傷風の毒素を中和する成分を血清中に見いだし、抗毒素と名付けた。これが抗体であった。



北里柴三郎(1853~1931)

(社)北里研究所所蔵

<https://www.rikasuki.jp/memorial/hiwa/Japanese/inspired/report4.html>

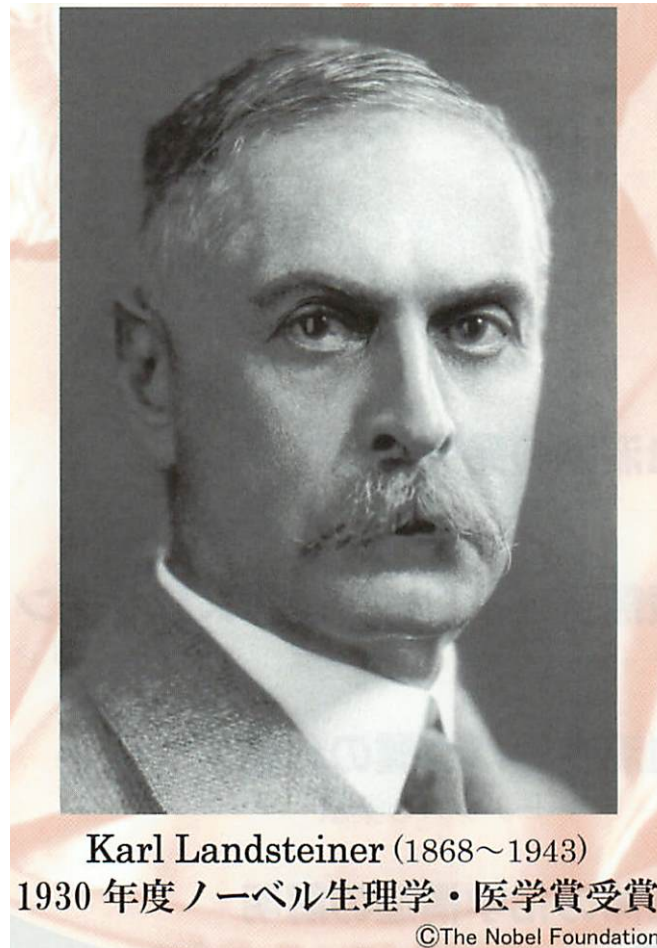
Dr. Shibasaburo KITASATO
北里 柴三郎 博士



2024年発行

血液型

- ラントシュタイナー(奥)による ABO血液型の発見



出典：「ノーベル賞からみた免疫学入門」石田寅夫 著

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
 - 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

これだけ覚える：タイムスケールに注目

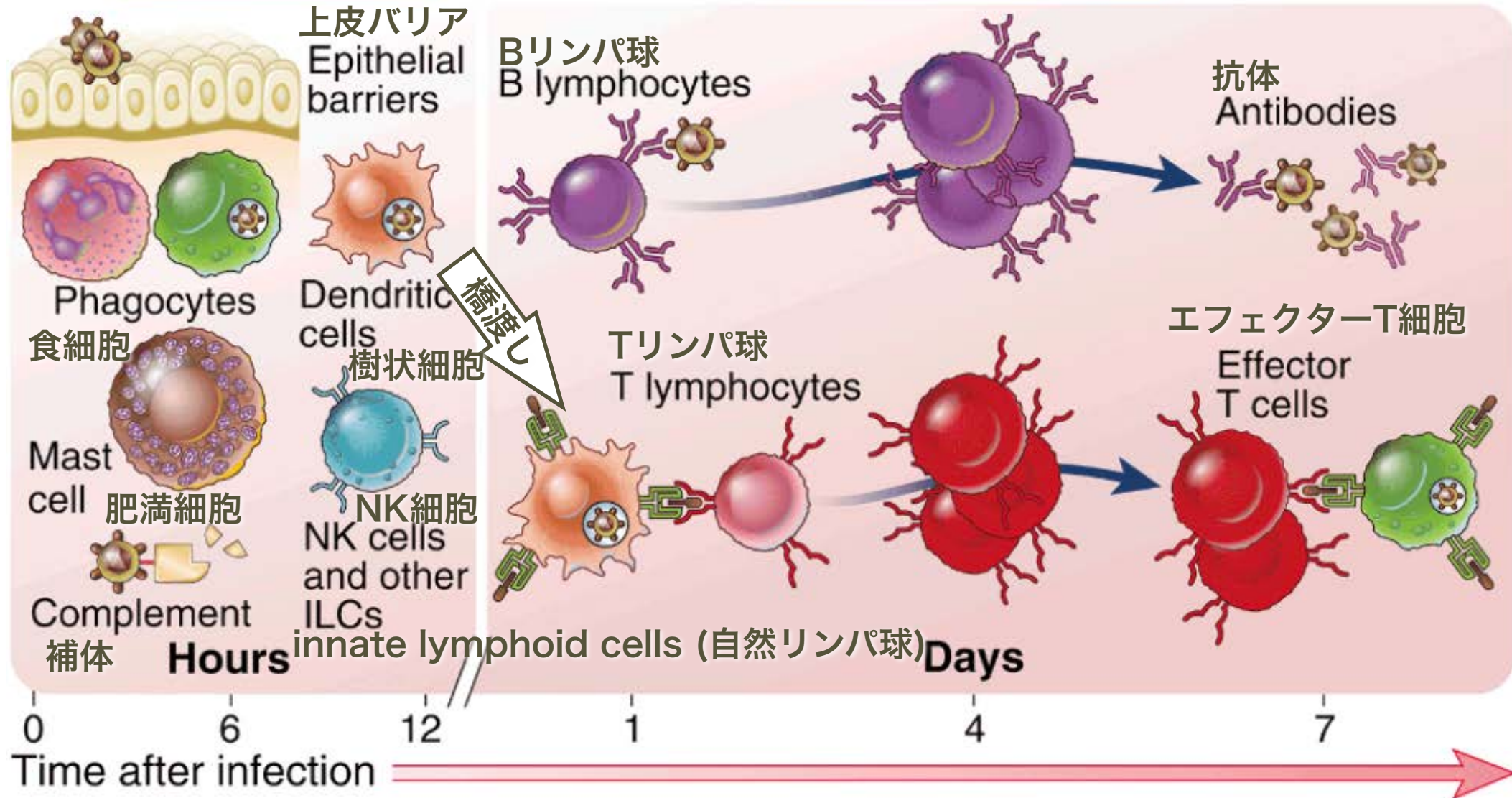
微生物
Microbe

1st line

2nd line

Innate immunity 自然免疫

Adaptive immunity 適応免疫

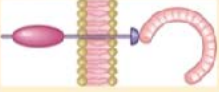


講義の構成

- 第1回 (11/6) 自然免疫 innate immunity
- 第2回 (11/13) 適応免疫 adaptive immunity
- 第3回 (11/20) 免疫学と社会との関わり

自然免疫

- パターン認識する受容体
 - Toll-like receptor (TLR), C-type レクチン, scavenger 受容体, cGAS, NLR, RLR など多数
- 構成要素
 - 上皮バリア、貪食細胞と炎症、NK細胞、血中タンパク、サイトカイン
- 適応免疫への橋渡し

Pattern Recognition Receptors	Location	Specific Examples	Ligands (PAMPs or DAMPs)
Cell-Associated			
TLRs 	Plasma membrane and endosomal membranes of DCs, phagocytes, B cells, endothelial cells, and many other cell types	TLRs 1–9	Various microbial molecules including bacterial LPS, peptidoglycans, viral nucleic acids
NLRs 	Cytosol of phagocytes, epithelial cells, and other cells	NOD1/2	Bacterial cell wall peptidoglycans
		NLRP family (inflammasomes)	Intracellular crystals (urate, silica); changes in cytosolic ATP and ion concentrations; lysosomal damage
RLRs 	Cytosol of phagocytes and other cells	RIG-1, MDA-5	Viral RNA
CDSs 	Cytosol of many cell types	AIM2; STING-associated CDSS cGAS	Bacterial and viral DNA
CLRs 	Plasma membranes of phagocytes	Mannose receptor, DC-SIGN	Microbial surface carbohydrates with terminal mannose and fucose
		Dectin-1, Dectin-2	Glucans present in fungal and bacterial cell walls
Scavenger receptors 	Plasma membranes of phagocytes	CD36	Microbial diacylglycerides
<i>N</i> -Formyl met-leu-phe receptors 	Plasma membranes of phagocytes	FPR and FPRL1	Peptides containing <i>N</i> -formylmethionyl residues

Soluble			
Pentraxins 	Plasma	C-reactive protein	Microbial phosphorylcholine and phosphatidylethanolamine
Collectins 	Plasma	Mannose-binding lectin	Carbohydrates with terminal mannose and fucose
	Alveoli	Surfactant proteins SP-A and SP-D	Various microbial structures
Ficolins 	Plasma	Ficolin	<i>N</i> -Acetylglucosamine and lipoteichoic acid components of the cell walls of gram-positive bacteria
Complement 	Plasma	Various complement proteins	Microbial surfaces
<i>AIM2</i>, Absent in melanoma-2; <i>CDSS</i>, cytosolic DNA sensors; <i>CLRs</i>, C-type lectin-like receptors; <i>DAMP</i>, damage-associated molecular pattern; <i>DC</i>, dendritic cells; <i>MDA</i>, melanoma differentiation-associated gene; <i>NLRs</i>, NOD-like receptors; <i>NOD</i>, nucleotide oligomerization domain; <i>PAMP</i>, pathogen-associated molecular pattern; <i>RLRs</i>, RIG-like receptors; <i>SP-D</i>, surfactant protein D; <i>STING</i>, stimulator of IFN (interferon) genes; <i>TLRs</i>, Toll-like receptors.			

PAMP / DAMP

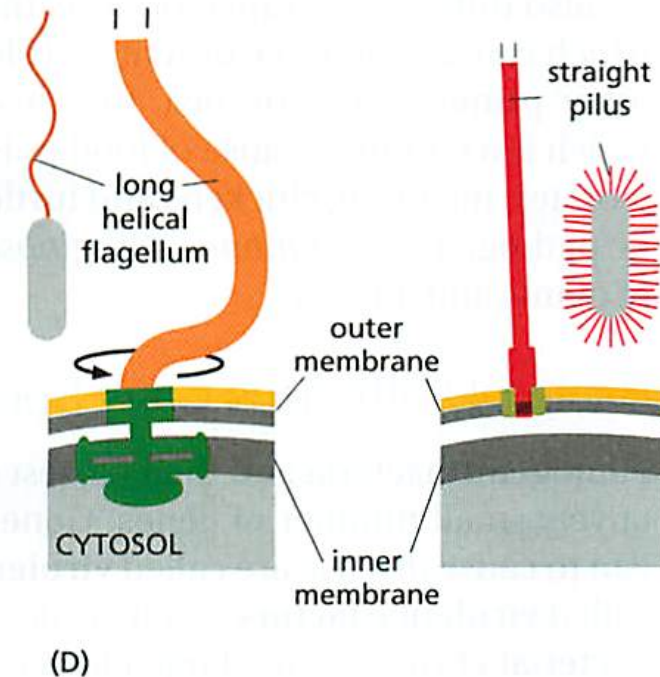
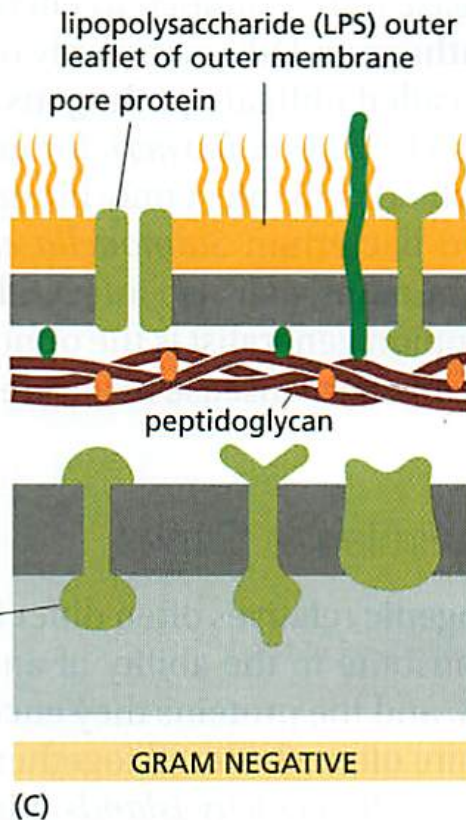
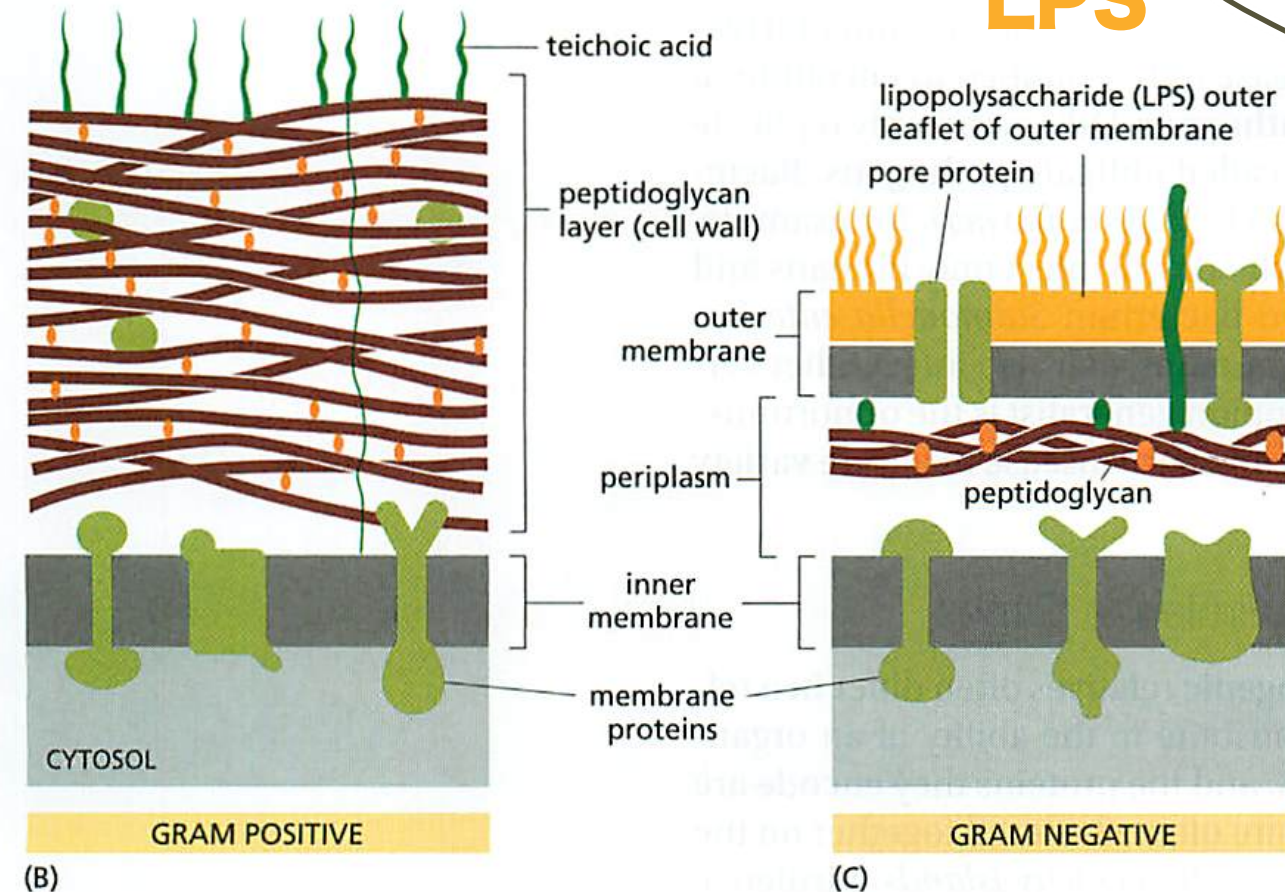
- pathogen-associated molecular pattern
 - バクテリアの DNA, lipopolysaccharide (LPS:細胞壁成分), 鞭毛
 - ウイルスの表面タンパク, RNA, DNA
- damage-associated molecular pattern
 - 細胞破壊にともない流出する自己成分
 - heat shock protein

細菌の細胞壁



LPS

鞭毛



Toll-like receptors (TLRs)

- もともとショウジョウバエの胚発生における背腹軸の決定に関わる分子として発見、後に抗菌反応に関与することが示された。
- 脊椎動物にも存在し、自然免疫を司る。
- ヒトでは10種類。

	リガンド	局在
TLR1/TLR2	lipopeptides	表面
TLR2	peptidoglycan	表面
TLR3	二本鎖RNA	細胞内小胞
TLR4	LPS	表面
TLR5	flagellin	表面
TLR2/TLR6	lipopeptides	表面
TLR7	一本鎖RNA	細胞内小胞
TLR8	一本鎖RNA	細胞内小胞
TLR9	CpG DNA	細胞内小胞

ヒトの細胞には無い物質か、本来の場所以外にある物質

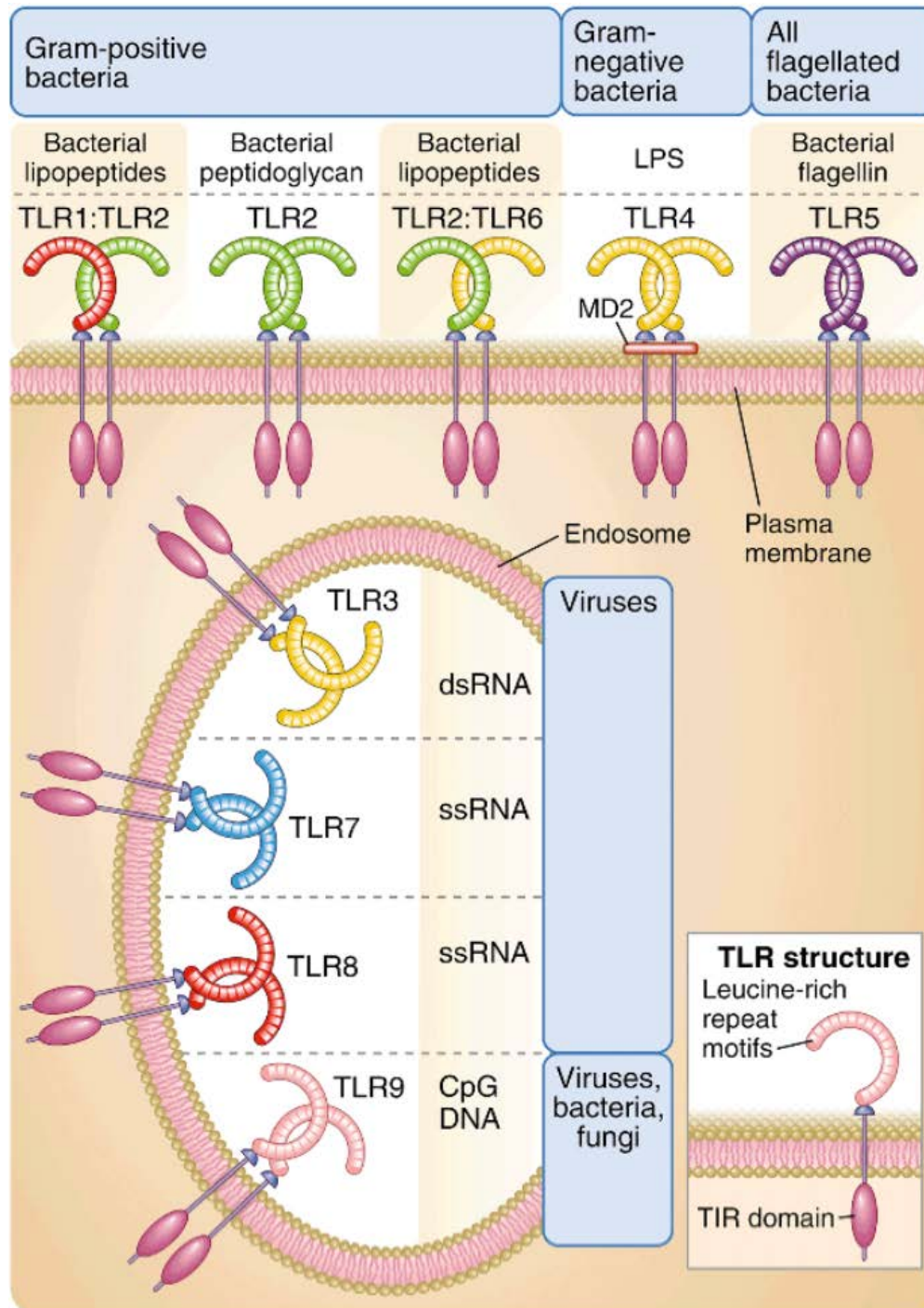


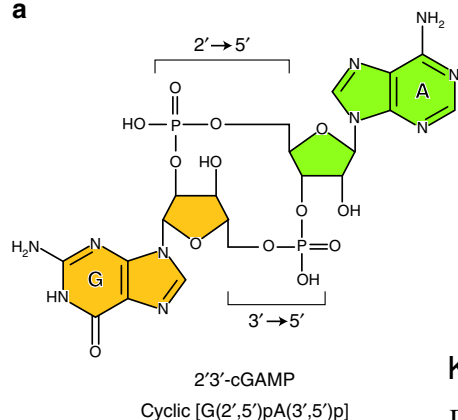
Figure 4.2: Structure, location, and specificities of mammalian Toll-like receptors.

Note that some TLRs are expressed on the cell surface and others in endosomes. TLRs may form homodimers or heterodimers. dsRNA, Double-stranded RNA; LPS, lipopolysaccharide; ssRNA, single-stranded RNA; TIR, Toll IL-1 receptor; TLR, Toll-like receptor.

cGAS-STING 経路

- ウイルス由来 DNA に反応
- 自己 DNA に反応 (自己炎症性疾患)
- cGAS が感知して、cGAMP を生成
- cGAMP を結合した STING が小胞体からゴルジ体へ移動、 インターフェロン経路をオンに

a



2'3' cyclic GMP-AMP (cGAMP)

Kato et al., Nature Communications 9: 4424 (2018)

DOI: 10.1038/s41467-018-06922-7

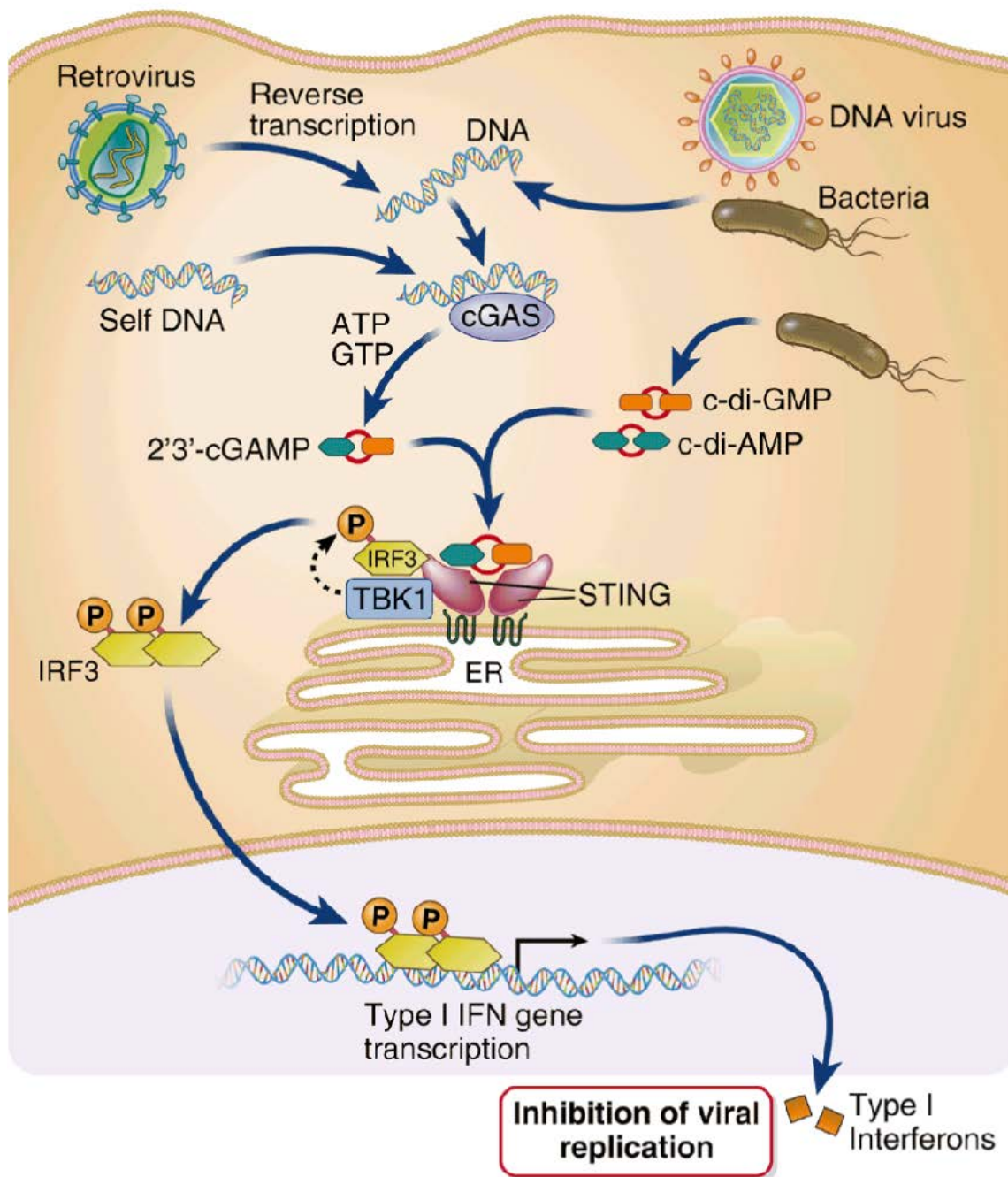


Figure 4.5: The STING cytosolic DNA sensing pathway.

Cytoplasmic microbial DNA and self DNA that accumulates in the cytosol activate the enzyme cGAS, which catalyzes the synthesis of cyclic GMP-AMP (cGAMP) from ATP and GTP. cGAMP binds to STING in the endoplasmic reticulum membrane, causing STING to translocate to the Golgi (not shown), and then STING recruits and activates the kinase TBK1, which phosphorylates IRF3. Phospho-IRF3 moves to the nucleus, where it induces type I IFN gene expression. Self DNA may be produced as a result of genomic or mitochondrial damage or from turnover of DNA. The bacterial second messenger molecules cyclic di-GMP (c-di-GMP) and cyclic di-AMP (c-di-AMP) are directly sensed by STING. ATP, Adenosine triphosphate; cGAS, cyclic GMP-AMP synthase; ER, endoplasmic reticulum; GTP, guanosine triphosphate; IFN, interferon; IRF3, interferon response factor 3.

cGAS-STING 経路

- がん免疫 (STINGアゴニストを抗がん剤へ?)
- 老化における炎症 (transposons?)
- ALS など神経変性疾患 (transposons?)

自然免疫の構成要素

- 上皮バリア
- 血液中エフェクター細胞
- 血液中エフェクタータンパク
- サイトカイン

上皮バリア

- 微生物（外界）と生体の間の物理的な障壁
- 皮膚と粘膜（消化器・呼吸器）から成り、上皮 epithelium で覆われる。
- 抗菌タンパクや上皮内リンパ球も含まれる。

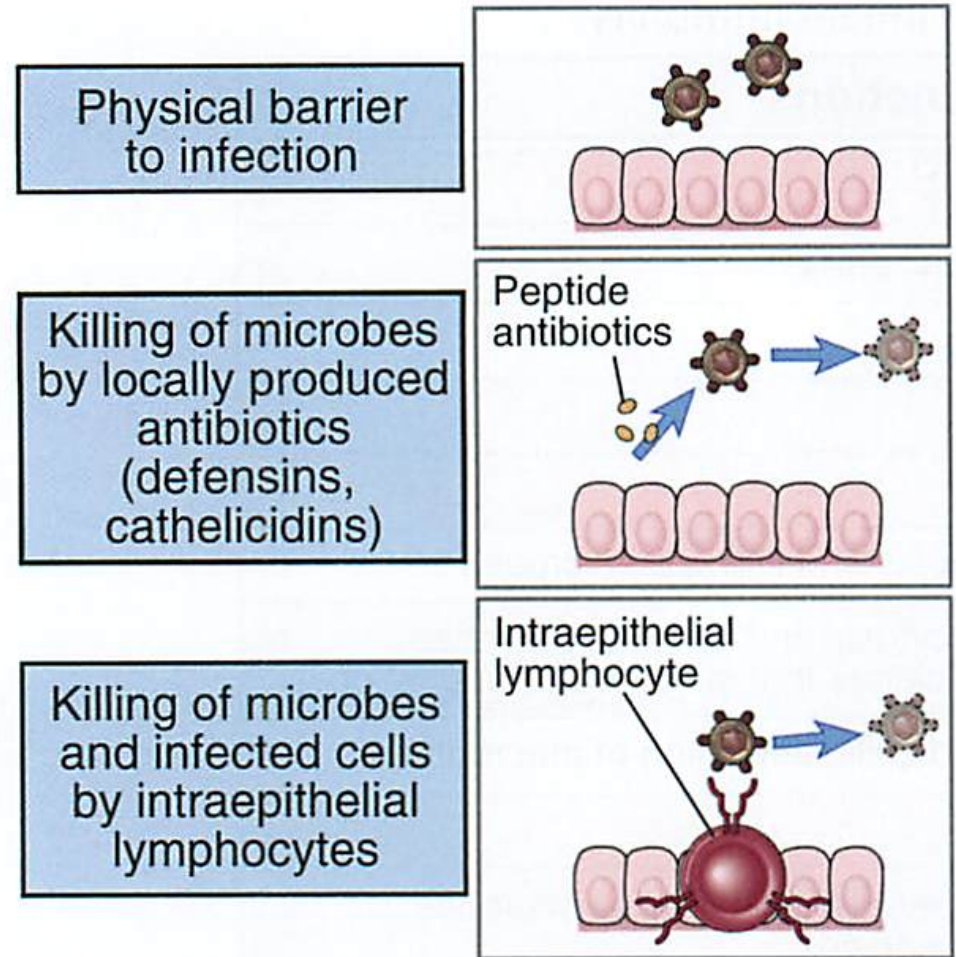


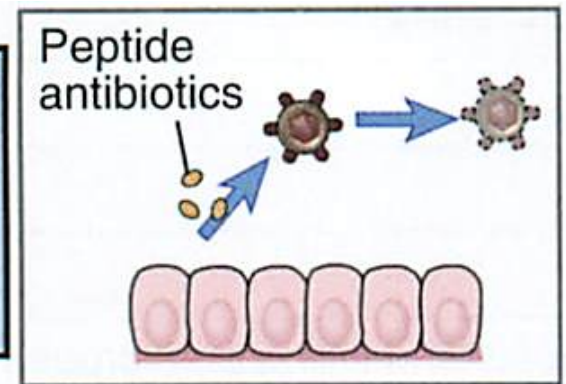
FIGURE 2-3 Epithelial barriers. Epithelia at the portals of entry of microbes provide physical barriers, produce antimicrobial substances, and harbor intraepithelial lymphocytes that are believed to kill microbes and infected cells.

抗菌ペプチド

- 上皮やある種の白血球が産生する抗菌活性があるペプチド。恒常的に産生されているが、細菌の刺激により分泌が亢進するものもある。

- defensins
- cathelicidins

Killing of microbes by locally produced antibiotics (defensins, cathelicidins)

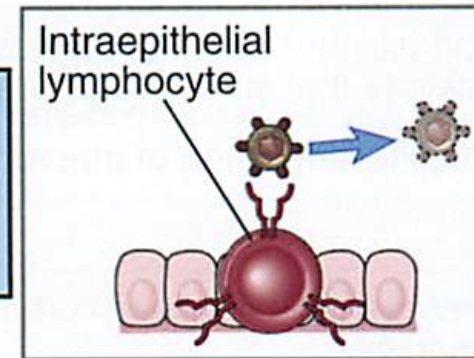


上皮のリンパ球

- 抗原認識の多様性が限られた特殊なリンパ球が PAMP を認識し、病原体の侵入に備えている。

- 上皮内 T リンパ球 (IEL, intraepithelial lymphocyte)

Killing of microbes and infected cells by intraepithelial lymphocytes



- B-1 細胞（腹腔）

- リンパ球ではないが肥満細胞 mast cell も上皮の直下で待機している。

自然免疫のエフェクター細胞

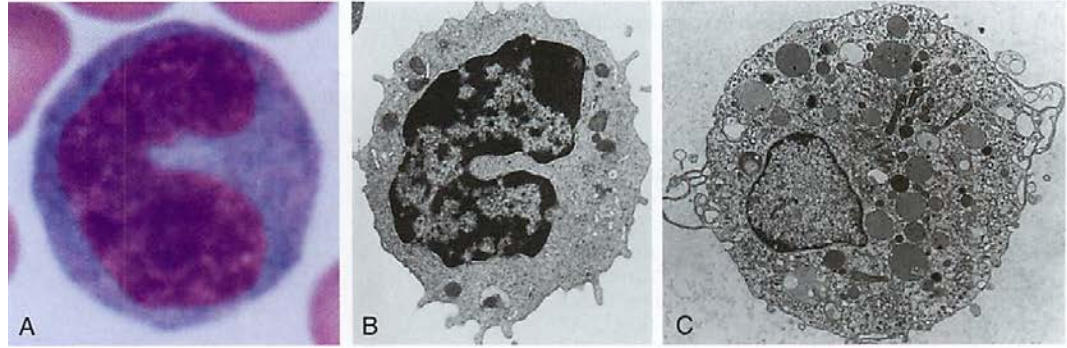
- 好中球 neutrophils
- 単核貪食細胞 mononuclear phagocytes
- 樹状細胞 dendritic cells
- ナチュラルキラー細胞 natural killer (NK) cells
- 自然リンパ球 innate lymphoid cells (ILC)

好中球

- 貪食能を持つ、白血球中最多の細胞。
- 白血球の50-70%。顆粒球の90-95%。
- 分葉した核をもつ。
- 寿命は6時間。毎日 1×10^{11} 個 (100ml) が作られる。
- 細胞質には2種類の顆粒が含まれる。
 - specific granule 塩基性・酸性染料で染まらない。
 - lysozyme, collagenase, elastase etc.
 - azurophilic granule
 - defensins, cathelicidins



単核貪食細胞



- 微生物や死細胞の貪食が主な仕事。
- 単球 monocyte より分化。組織によって様々な名称で呼ばれる。好中球より長生きで、感染後期に活躍。

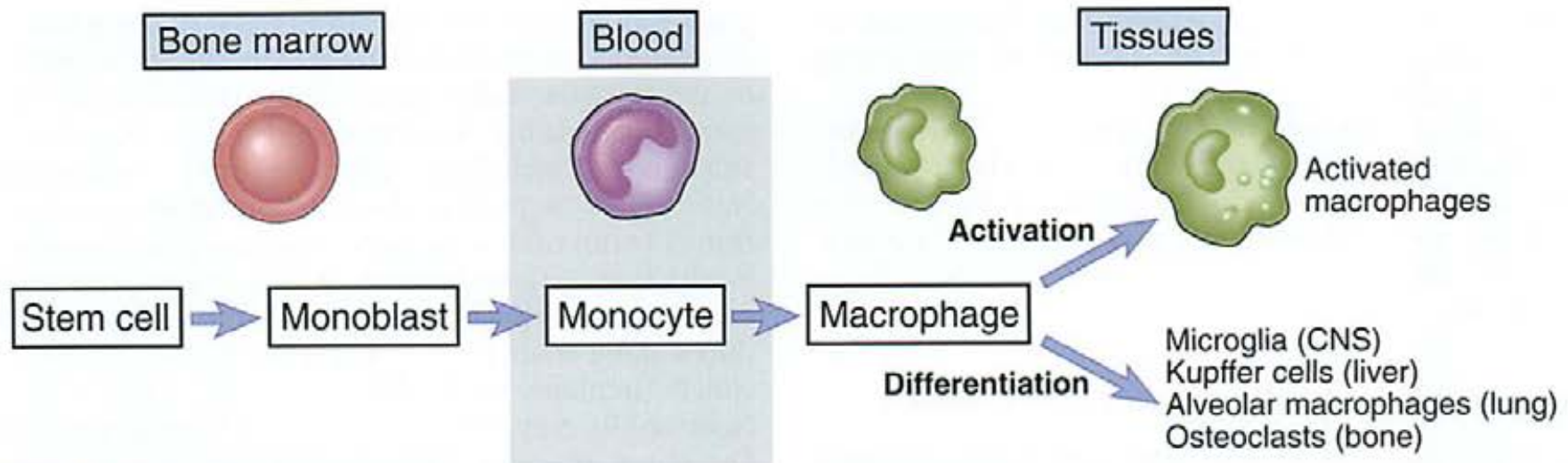
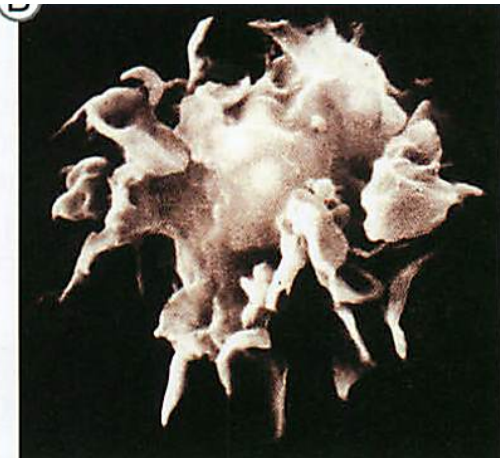
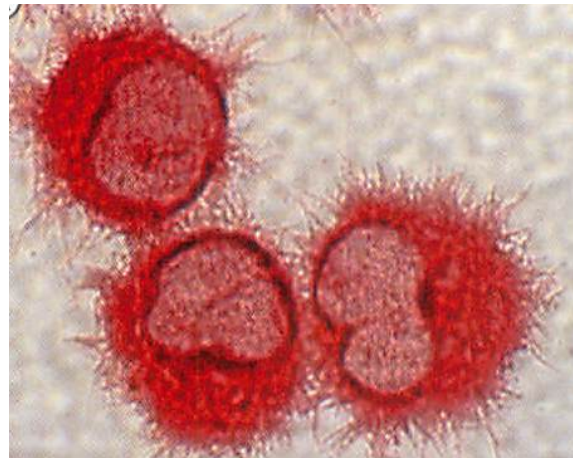


FIGURE 2-5 Maturation of mononuclear phagocytes. Mononuclear phagocytes develop in the bone marrow, circulate in the blood as monocytes, and are resident in all tissues of the body as macrophages. They may differentiate into specialized forms in particular tissues. CNS, central nervous system.

樹状細胞



- 単球と共通の前駆細胞から分化。
- 長い突起を多数持ち、貪食能をもつ。
- 微生物を貪食し、サイトカインを分泌。
- 微生物の分解産物を抗原として T 細胞に提示。
- 形質細胞様樹状細胞 plasmacytoid dendritic cell はウイルス感染に特化した細胞。interferon (IFN)を産生。
- 皮膚上皮（表皮）のランゲルハンス細胞は胎児期に移動を終えた樹状細胞。

白血球の組織への移動

- 好中球や単球は血流から感染した組織へと移動する。
- 血管内皮 endothelium の接着分子 adhesion molecule との結合、および、感染に伴って作られる化学走化性因子 chemoattractants によって制御される。

白血球動員のメカニズム

1. ローリング (セレクチン)
2. ケモカインによるインテグリンの活性化
3. 強固な接着 (インテグリン)
4. 内皮間隙の通過

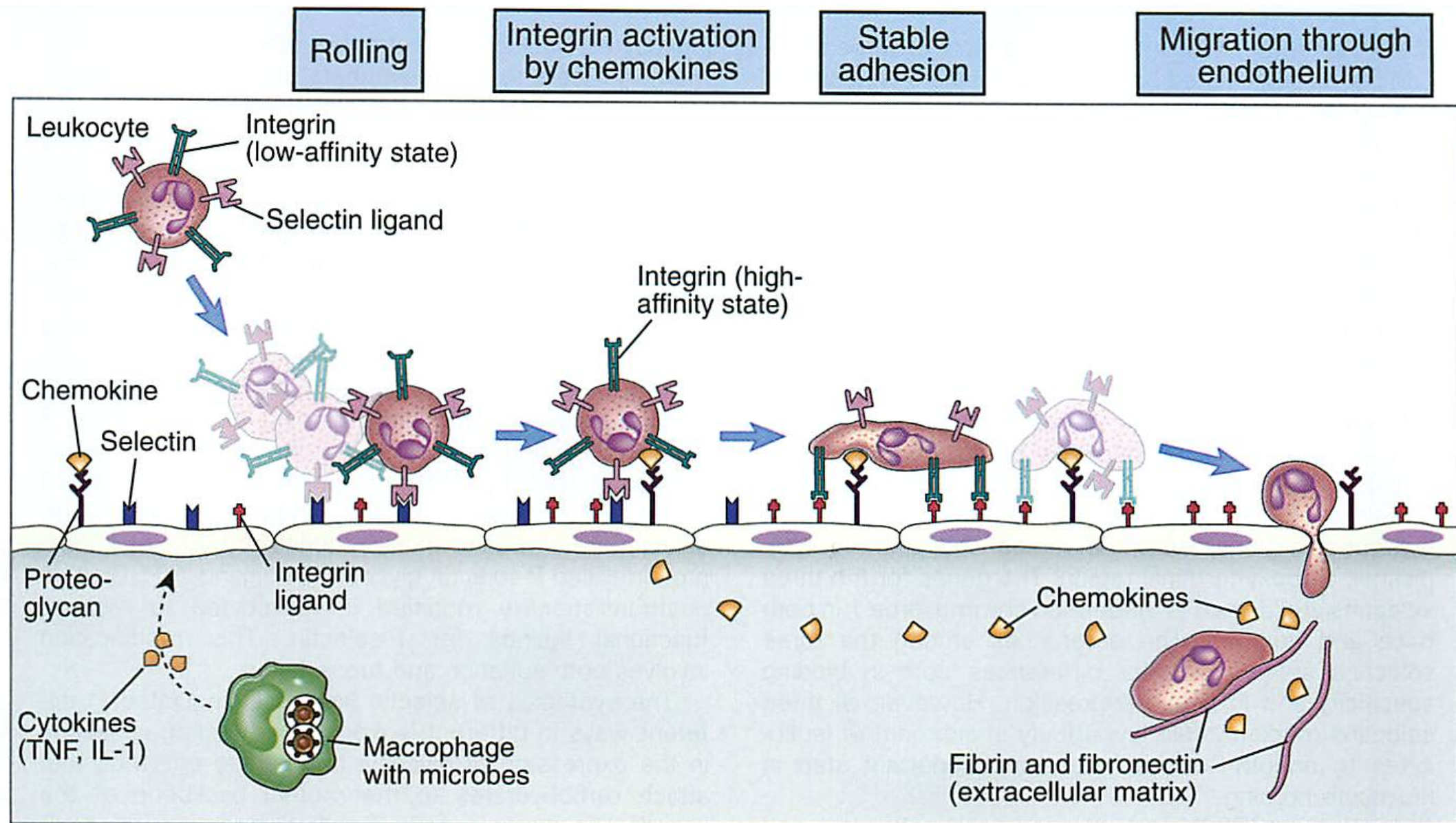
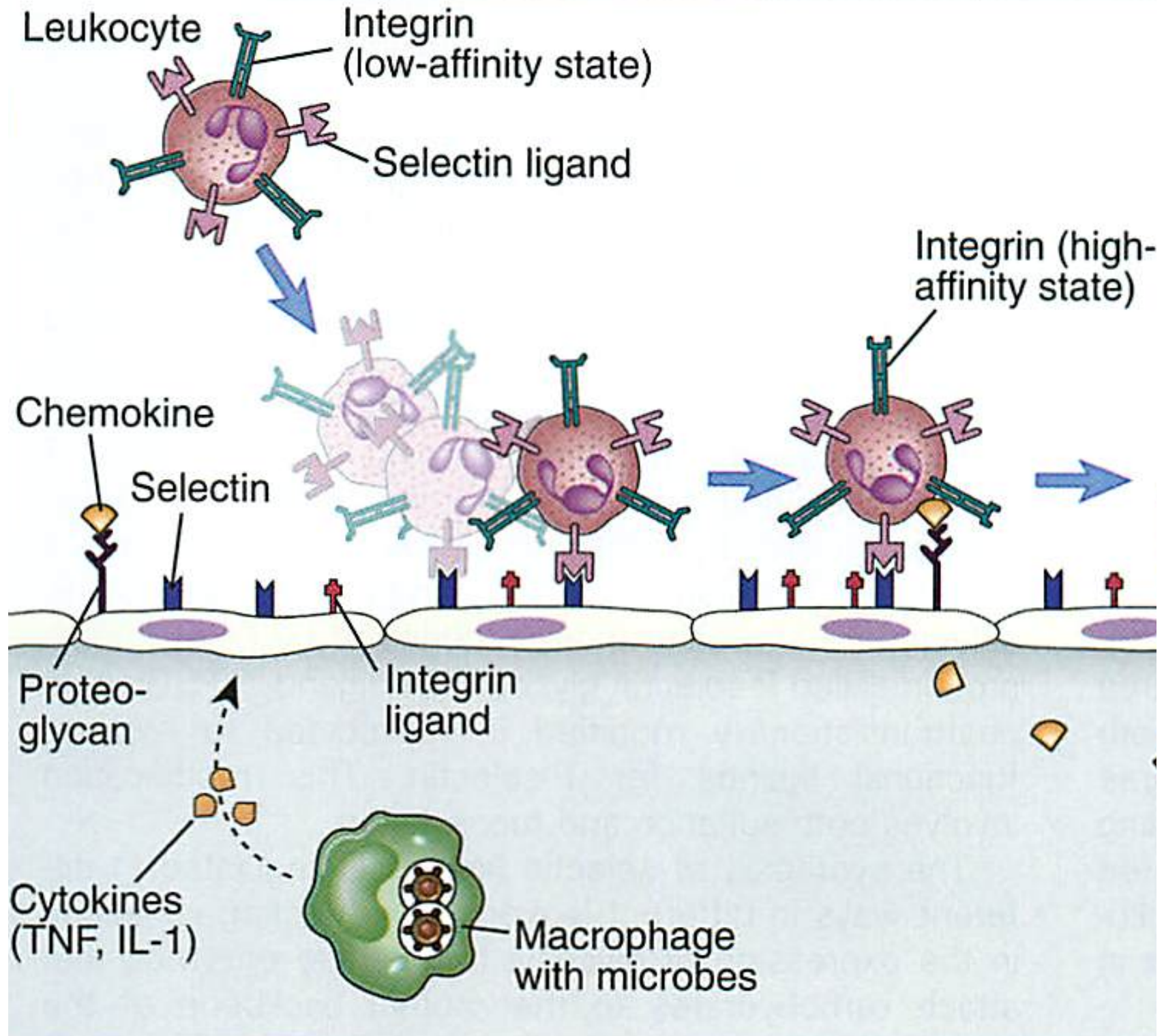


FIGURE 2-7 Recruitment of leukocytes. At sites of infection, macrophages that have encountered microbes produce cytokines (such as TNF and IL-1) that activate the endothelial cells of nearby venules to produce selectins, ligands for integrins, and chemokines. Selectins mediate weak tethering and rolling of blood leukocytes, such as neutrophils on the endothelium; integrins mediate firm adhesion of neutrophils; and chemokines increase the affinity of neutrophil integrins and stimulate the migration of the cells through the endothelium to the site of infection. Blood neutrophils, monocytes, and activated T lymphocytes use essentially the same mechanisms to migrate to sites of infection.

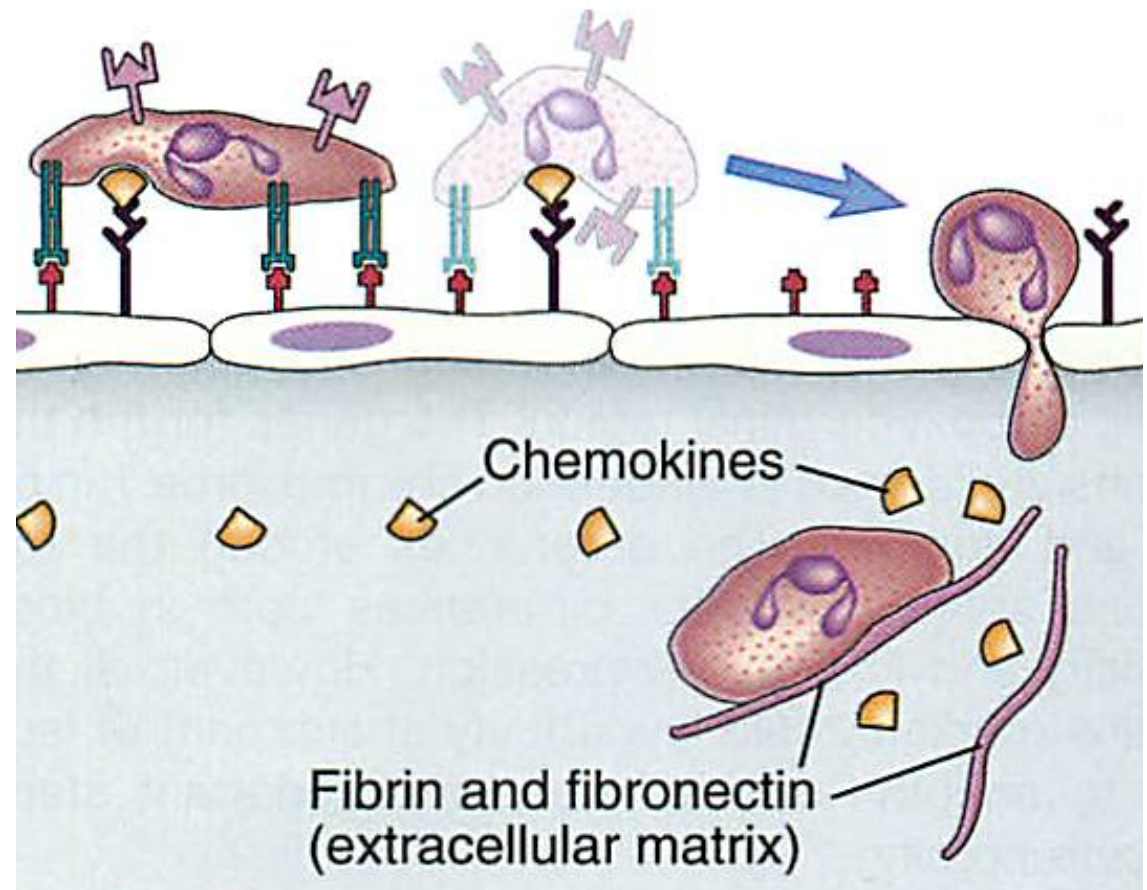
ケモカイン

- 感染巣近傍のマクロファージ、内皮が産生する細胞遊走を引き起こすサイトカイン。
- ローリング中の白血球に提示される。
- ケモカイン受容体が刺激された白血球の表面で、インテグリンが低親和性から高親和性状態へと変化する。
- 同時に内皮のインテグリンのリガンドの発現も増強され、白血球は内皮に強く結合する。



血管外への移動

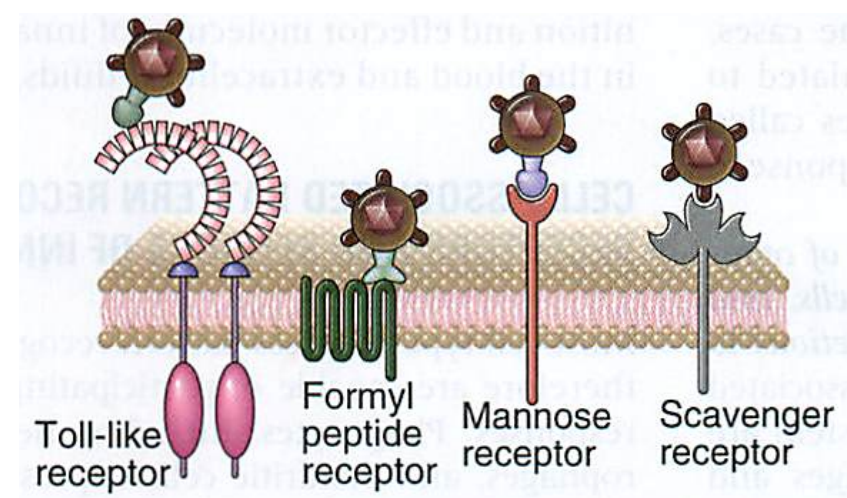
- 内皮に強く結合した白血球は酵素で内皮細胞の間に入り込み、血管の外へと移動する。



炎症部位への集積

- 白血球はケモカインの濃度勾配に従って炎症部位へと移動する。
- 炎症は微生物だけでなく、非感染性の刺激によっても引き起こされる。
- 呼び寄せられる細胞の種類とタイミングはインテグリンとケモカイン受容体の種類によって規定される（まず好中球、次に単球）。

微生物の貪食



- 好中球、マクロファージ、樹状細胞は微生物を貪食する。
- 微生物には正常細胞にはない目印がある
 - C-type lectinのリガンド(mannoseなど)
 - scavenger receptorのリガンド
 - オプソニン opsonins

オプソニン

- 細菌の表面に結合して、その貪食を促進する作用を有するタンパク

- 抗体

- 補体

- レクチン

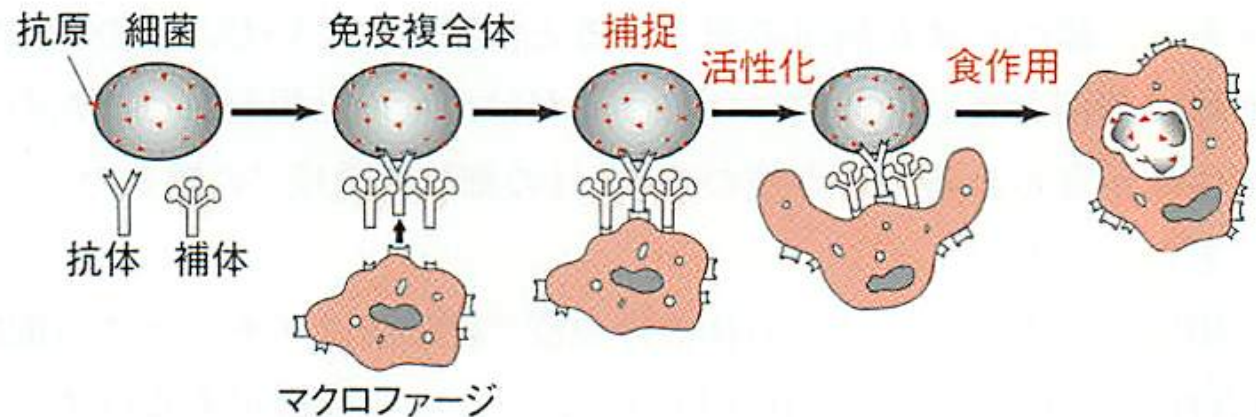
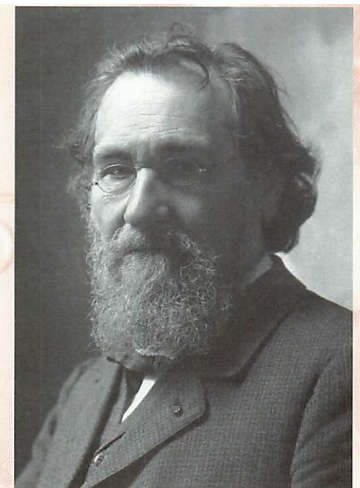


図 3.1 抗体，補体によるオプソニン作用とマクロファージの食作用

補体や抗体が異物に結合すると，この複合体は好中球やマクロファージに捕らえられやすくなり，食作用が促進される．これをオプソニン作用という．取り込まれた異物は，細胞内のリソソームなどによって分解されるか，低分子化され排出される．



Elie Metchnikoff (1845～1916)
1908 年度ノーベル生理学・医学賞受賞

出典：「ノーベル賞からみた免疫学入門」石田寅夫 著

貪食後の殺菌1

- 好中球、マクローファージ、樹状細胞の貪食によって形成される脂質二重膜で包まれた小胞はファゴゾーム phagosome といわれる。
- ライソゾーム lysosome と融合し、エラスターゼ、カテプシンGなどの**タンパク分解酵素**により消化される。
- 酵素 phagocyte oxidase によって作られる活性酸素 **reactive oxygen species (ROS)** が殺菌的に働く。
- inducible nitric oxide synthase (iNOS) によって作られる一酸化窒素 **NO** は ROS と結合して殺菌的に働く。

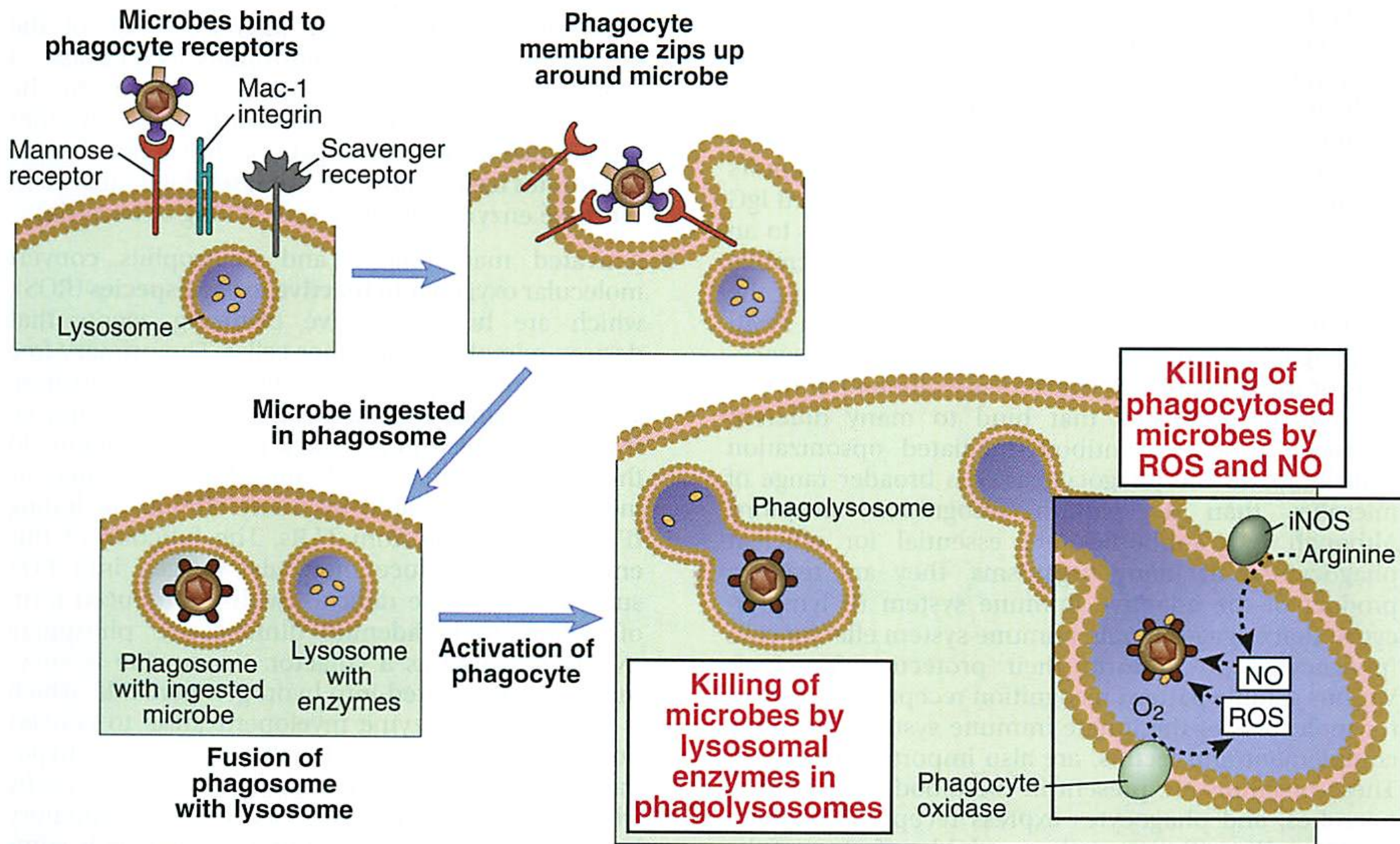
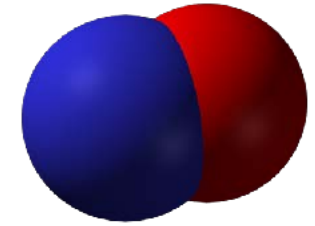


FIGURE 2-8 Phagocytosis and intracellular destruction of microbes. Microbes may be ingested by different membrane receptors of phagocytes; some directly bind microbes, and others bind opsonized microbes. (Note that the Mac-1 integrin binds microbes opsonized with complement proteins, not shown.) The microbes are internalized into phagosomes, which fuse with lysosomes to form phagolysosomes, where the microbes are killed by reactive oxygen and nitrogen intermediates and proteolytic enzymes. NO, nitric oxide; ROS, reactive oxygen species.

NO 雑談



- 一酸化窒素は血管を拡張させる因子でもある。
- 鼻の粘膜でたくさん作られている。
- 鼻呼吸で血液循環改善?? 高血圧が改善??
- 手をグーパーするだけでも血中濃度上昇。

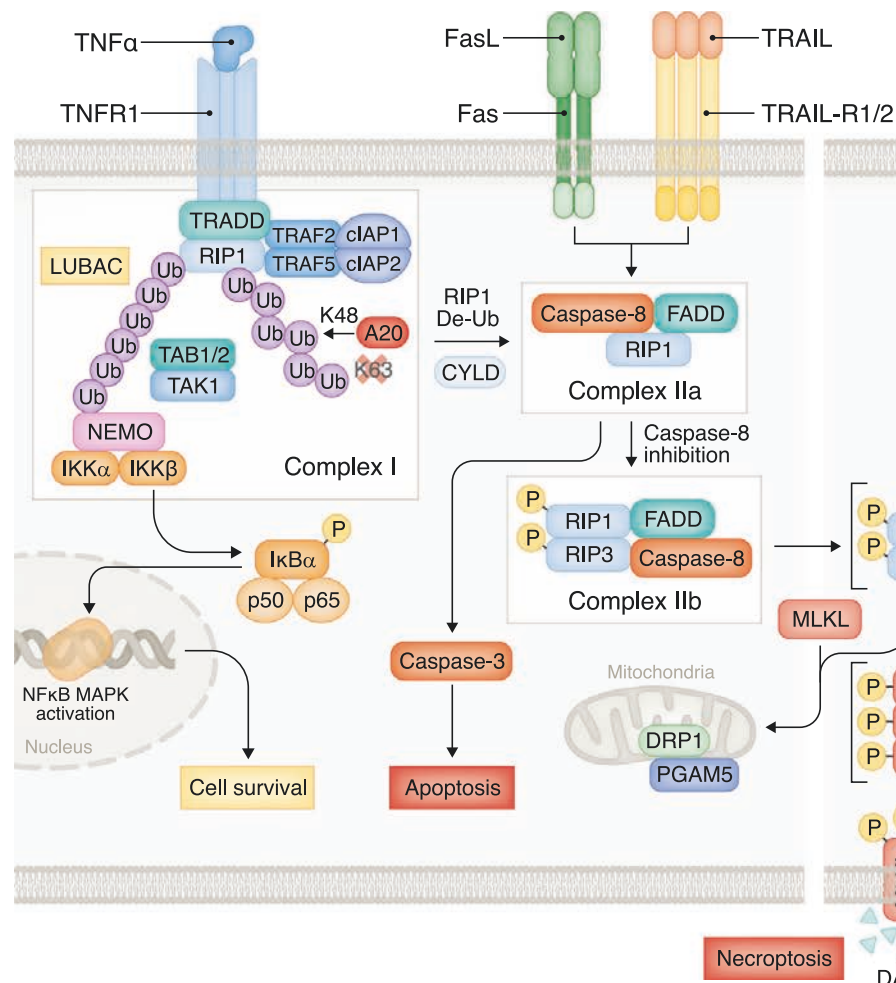
ナチュラルキラー(NK)細胞

- 感染細胞や腫瘍細胞が発現する様々なリガンドを認識し殺傷する（活性化シグナル）。
- perforin を分泌し、近傍細胞の膜に穴を開けて殺す。タンパク分解酵素を送り込む。
- 抑制性シグナルを伝える受容体の働きで正常細胞は攻撃しない。リガンドは MHC class I。

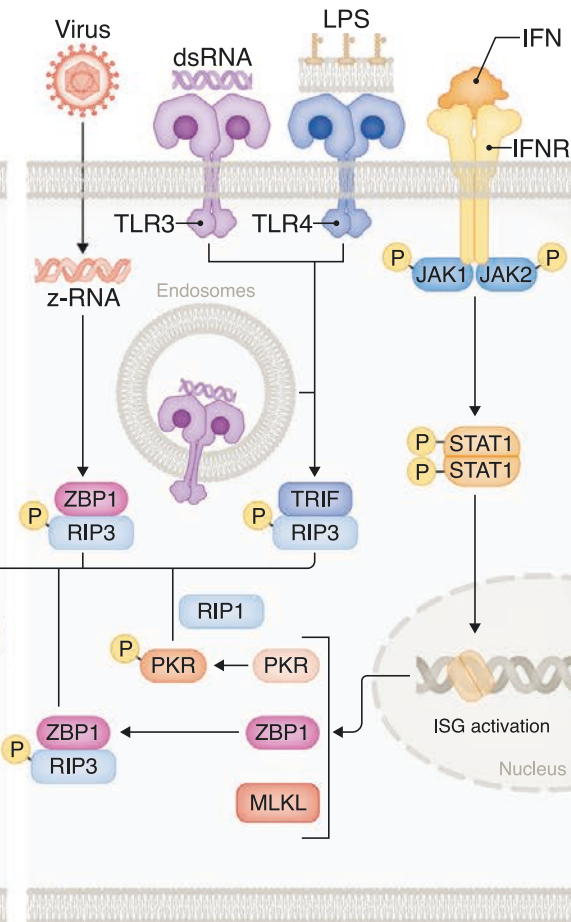
生化学会 2025 情報

- ネクロプトーシス（制御されたネクローシス=壊死[えし]）
- MLKL タンパクが複数集まって細胞膜に穴をあける。

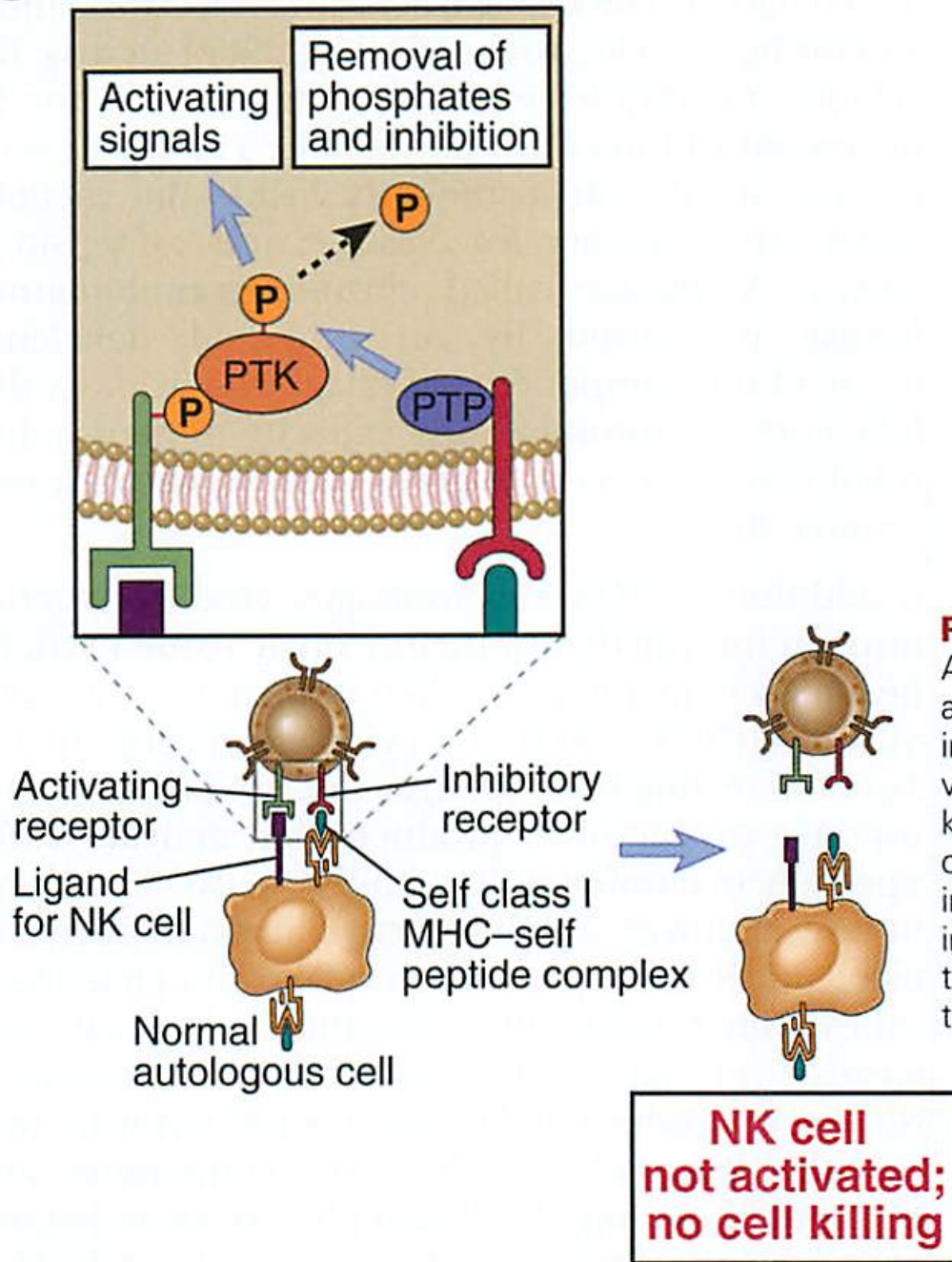
A. Classical necroptotic pathways



B. Non-classical necroptotic pathways



A Inhibitory receptor engaged



B Inhibitory receptor not engaged

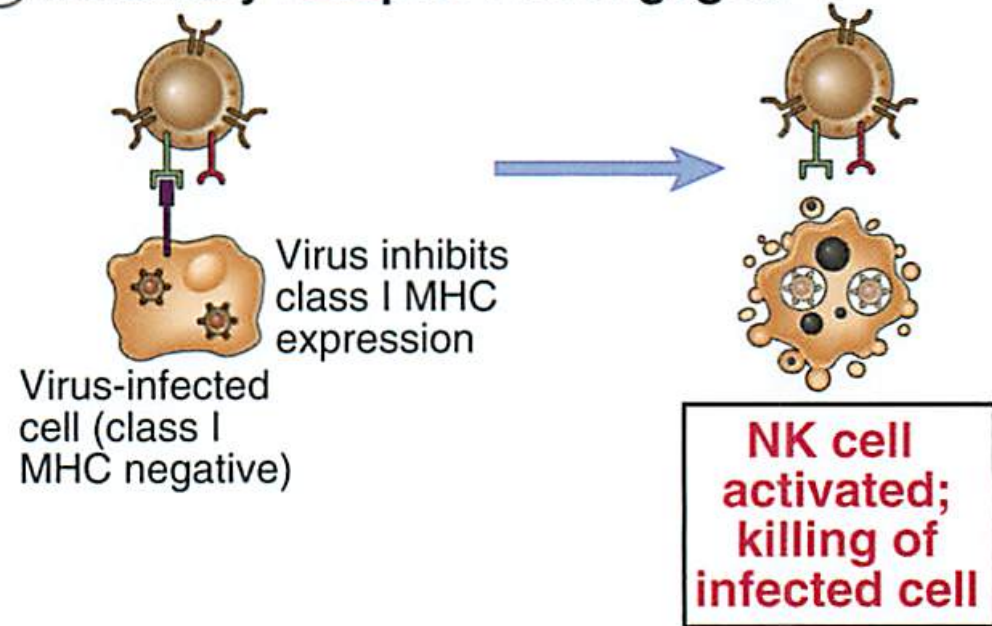


FIGURE 2-10 Activating and inhibitory receptors of NK cells. A. Activating receptors of NK cells recognize ligands on target cells and activate protein tyrosine kinase (PTK), whose activity is inhibited by inhibitory receptors that recognize class I MHC molecules and activate protein tyrosine phosphatase (PTP). NK cells do not efficiently kill class I MHC-expressing healthy cells. B. If a virus infection or other stress inhibits class I MHC expression on infected cells, and induces expression of additional activating ligands, the NK cell inhibitory receptor is not engaged and the activating receptor functions unopposed to trigger responses of NK cells, such as killing of target cells and cytokine secretion.

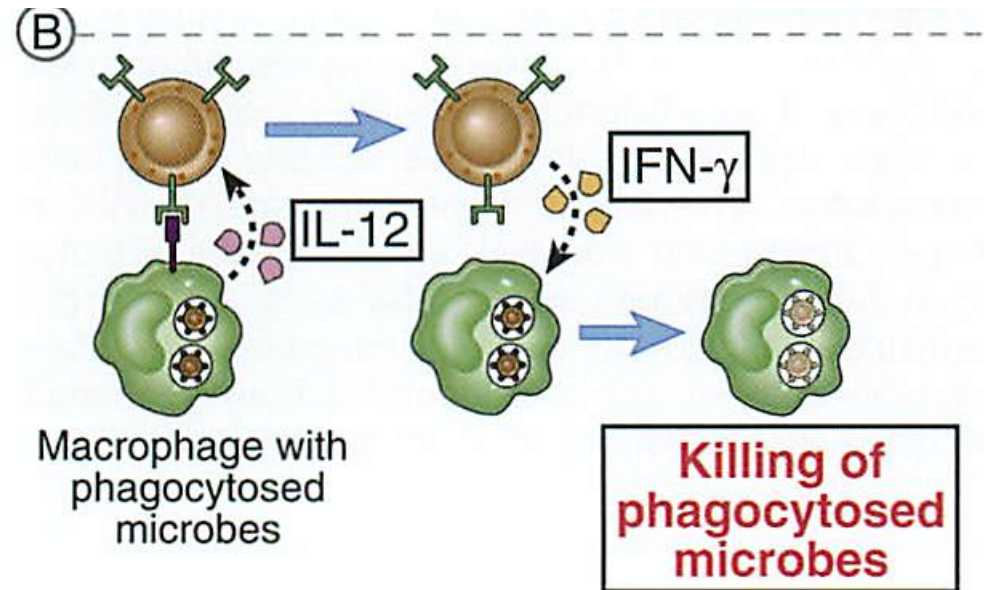
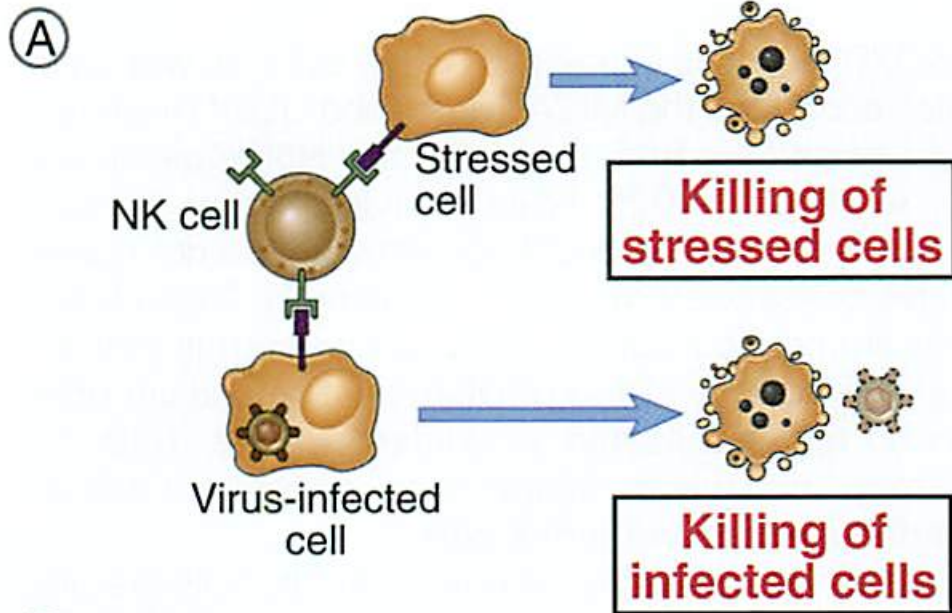
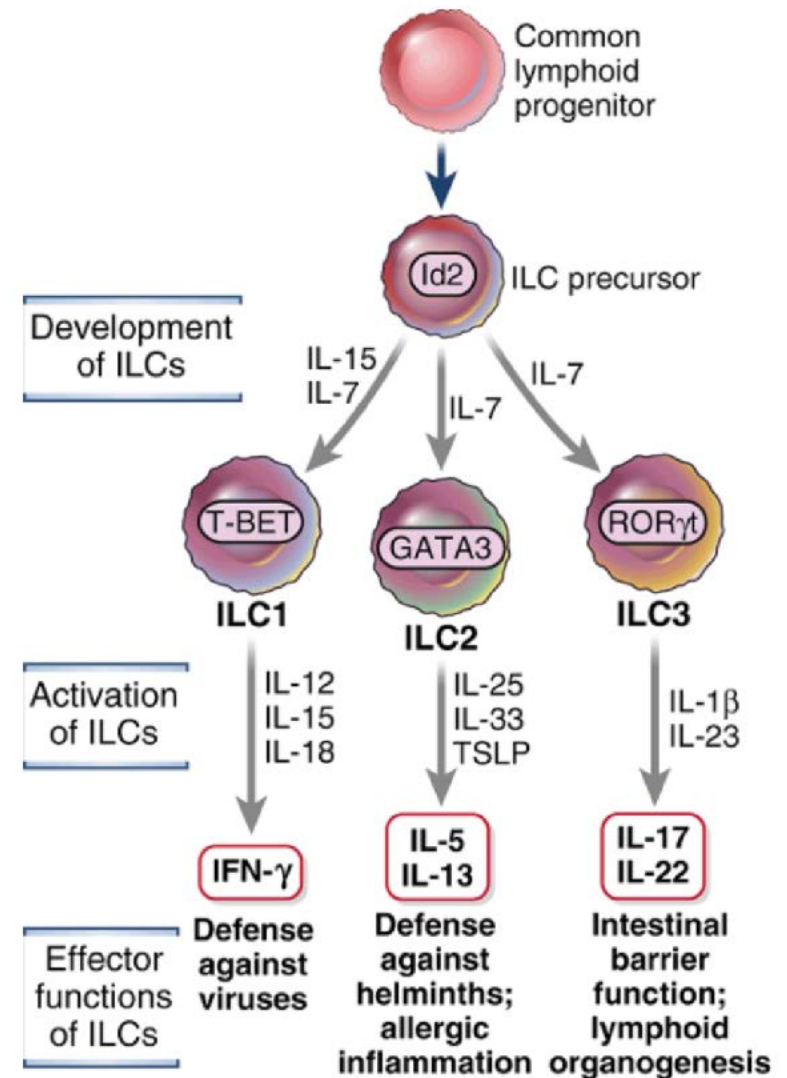


FIGURE 2-11 Functions of NK cells. A. NK cells recognize ligands on infected cells or cells undergoing other types of stress, and kill the host cells. In this way, NK cells eliminate reservoirs of infection as well as dysfunctional cells. B. NK cells respond to IL-12 produced by macrophages and secrete IFN- γ , which activates the macrophages to kill phagocytosed microbes.

自然リンパ球 ILCs

- サイトカインを産生するリンパ球様細胞。
- 抗原受容体を持たない。
- 数が少ない（リンパ球に比して）。
- 3つのサブセット
ILC1, ILC2, ILC3



血液中エフェクタータンパク

- 補体系 complement system
- ペントラキシン pentraxins
- コレクチン collectins
- フィコリン ficolins

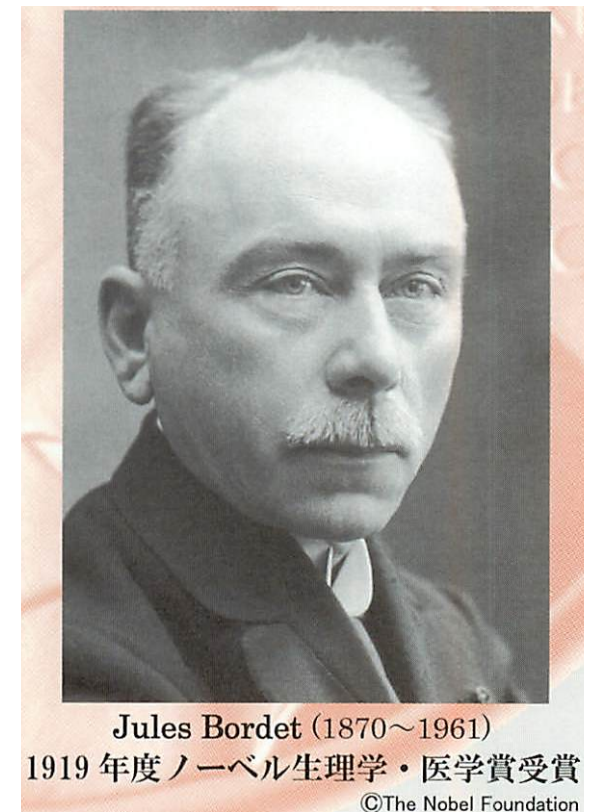
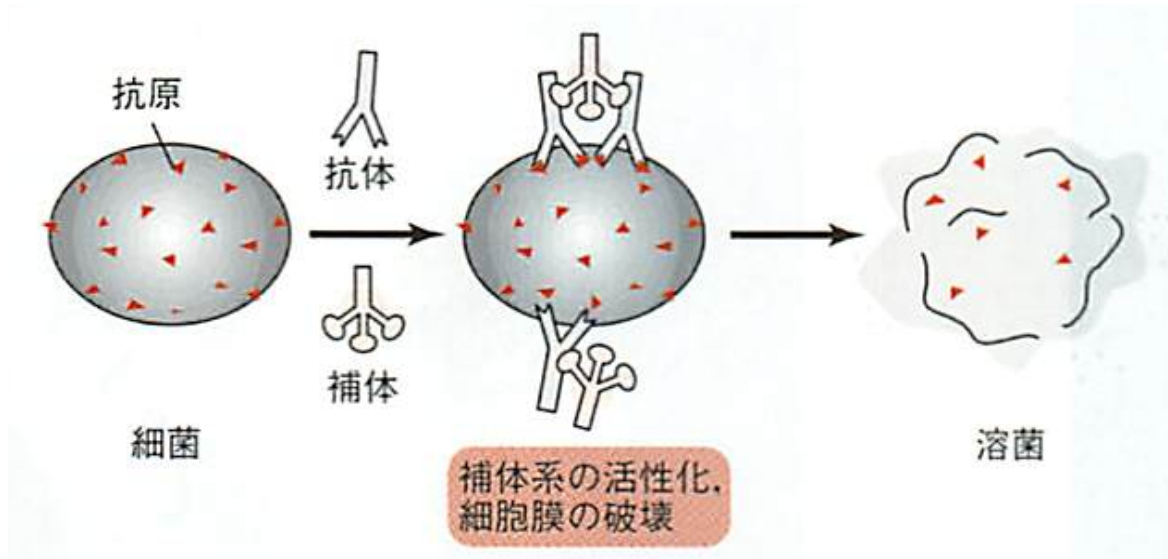
補体 complement

- メチニコフ（オプソニン発見者）の助手ボルデは56℃で失活する血清中の成分が抗体とともにウサギ赤血球を破壊することを発見した。

	実験0	実験 1	実験 2	実験 3
ウサギ赤血球	✓	✓	✓	✓
ウサギ赤血球で免疫した モルモットの血清		✓		
56℃加熱した上記血清			✓	✓
免疫していない動物の非加熱血清	✓			✓
結果	溶血 なし	溶血	溶血 なし	溶血

補体 complement

- 抗体は $5\sim 6^{\circ}\text{C}$ では失活しないので、抗体以外の補う何かが免疫前の血清にあると考え、補体と名付けた。



補体 complement

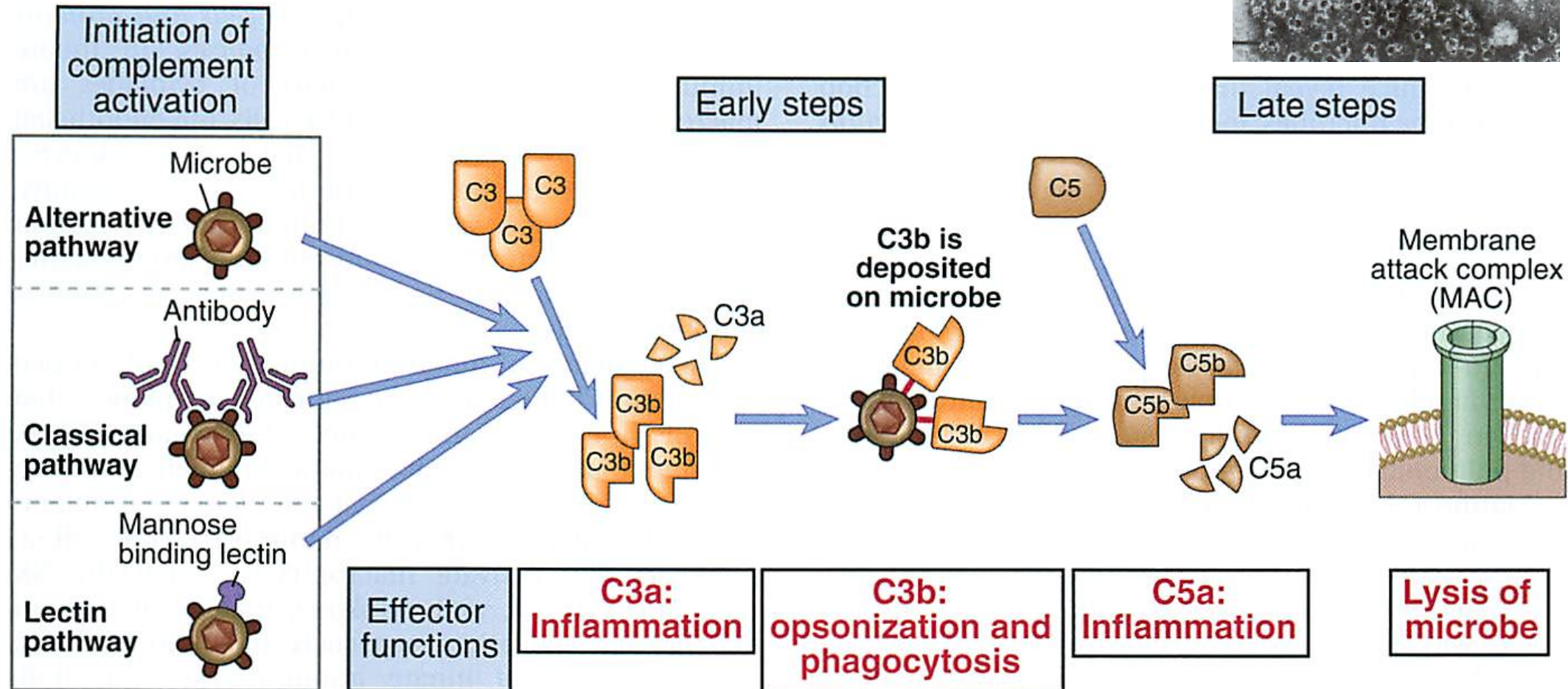
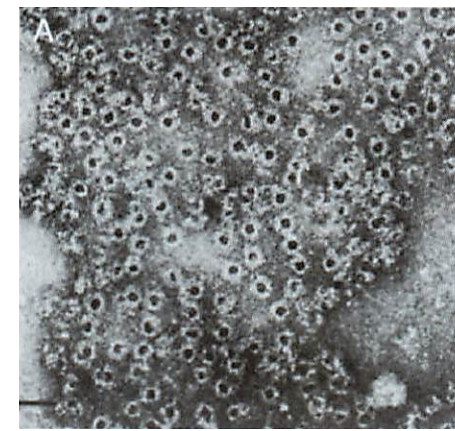
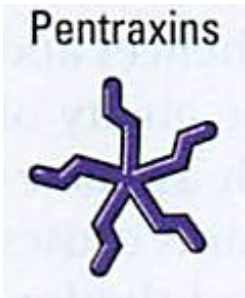


FIGURE 2-12 Pathways of complement activation. The activation of the complement system may be initiated by three distinct pathways, all of which lead to the production of C3b (the early steps). C3b initiates the late steps of complement activation, culminating in the production of peptides that stimulate inflammation (C5a) and polymerized C9, which forms the membrane attack complex, so called because it creates holes in plasma membranes. The principal functions of major proteins produced at different steps are shown. The activation, functions, and regulation of the complement system are discussed in much more detail in Chapter 14.

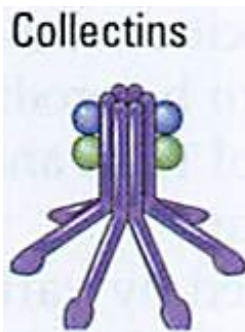
補体以外の血清エフェクター

- オプソニン作用や補体活性化作用を持つ。



- **ペントラキシン**

- IL-6, IL-1により肝臓や樹状細胞、内皮、マクロファージなどで産生される5量体形成タンパク。



- **コレクチン**

- コラーゲン様ドメインとレクチンドメインを持つ。肺胞の界面活性剤を兼ねるものもある。



- **フィコリン**

- フィブリノゲン様ドメインとコラーゲン様ドメインを持つ。

C-reactive protein (CRP)

- ペントラキシンの一種で炎症の指標として血液検査の項目に入っている。
- マクロファージが産生するIL-6やIL-1の刺激により肝臓で作られる。CRPは細菌やアポトーシス細胞の外側に存在するリン脂質 phosphorylcholine に結合し、オプソニン作用、および、補体の活性化を行う。

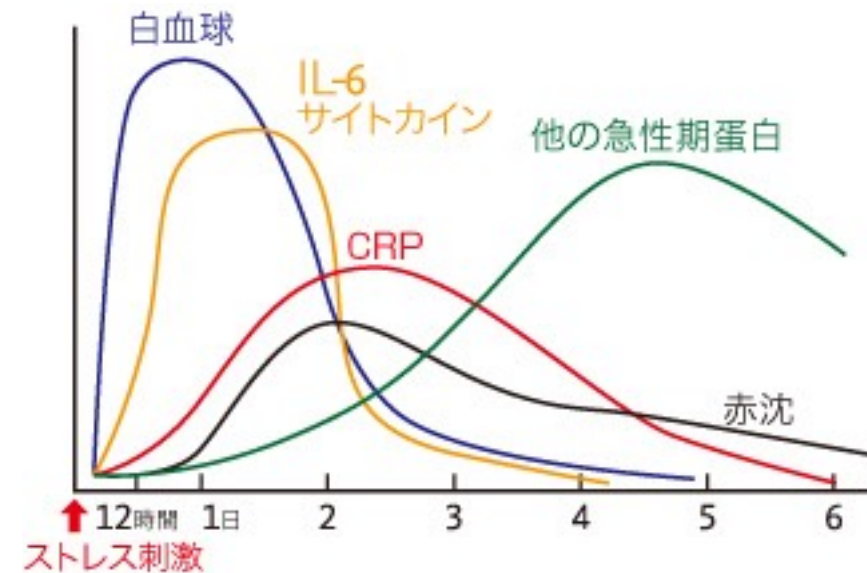


図1：炎症マーカーの経時変動

シスメックス社ウェブサイトより

http://primary-care.sysmex.co.jp/medical_support/product/proposal.html

サイトカイン

- 白血球の動員・活性化や抗菌タンパクの増産を引き起こす。IL-10のように抑制的に働くものもある。様々な細胞間の情報伝達に関与する。
 - IFN- α/β : ウイルス感染の制御
 - TNF, IL-1, ケモカイン: 炎症の促進
 - IL-15, IL-2: NK細胞の刺激
 - IFN- γ : マクロファージの刺激
 - IL-10: マクロファージの抑制
 - IL-6: 好中球の増産、CRPの増産

適応免疫への橋渡し

- 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

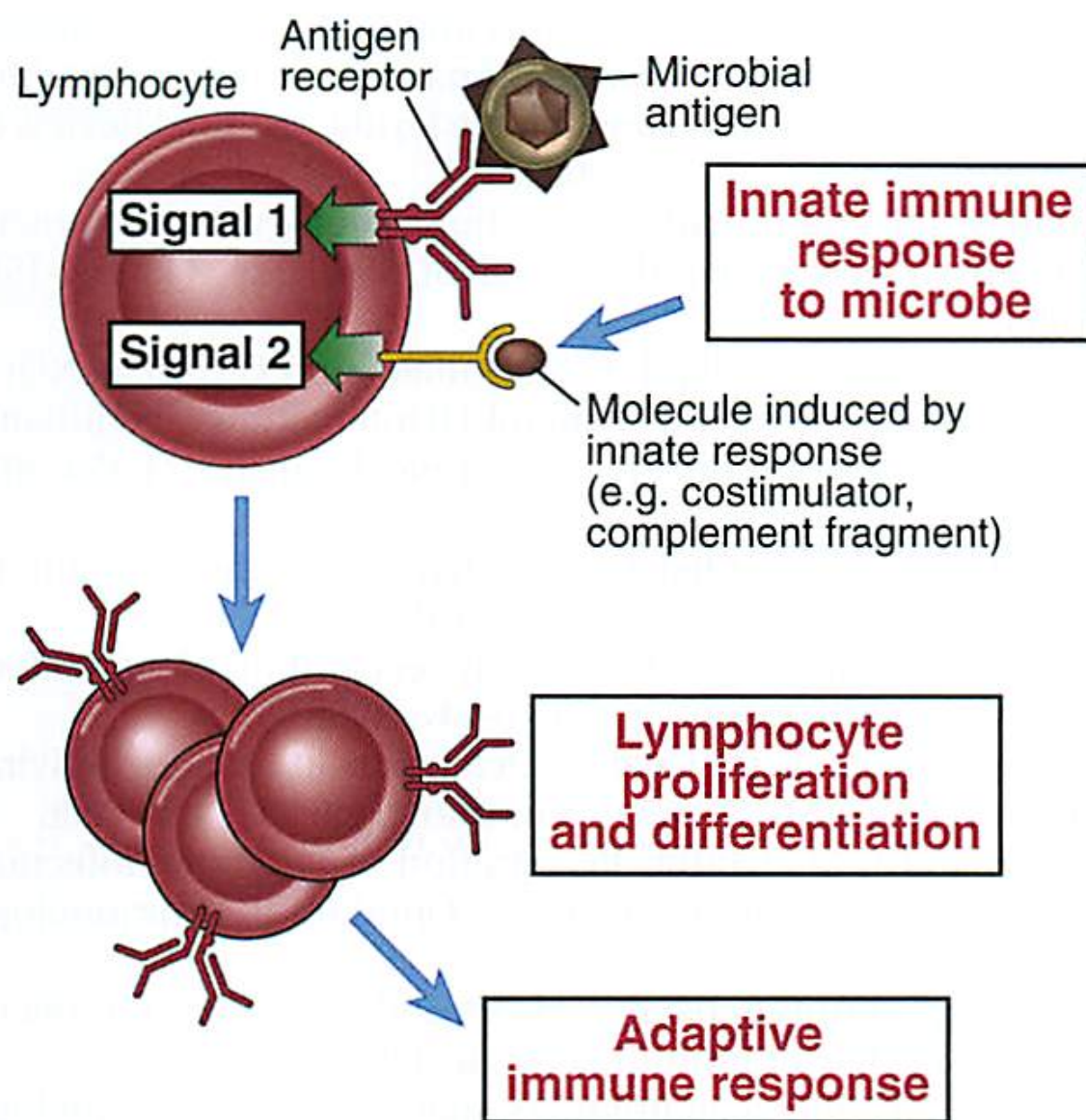


FIGURE 2-13 Stimulation of adaptive immunity by innate immune responses. Antigen recognition by lymphocytes provides signal 1 for the activation of the lymphocytes, and molecules induced on host cells during innate immune responses to microbes provide signal 2. In this illustration, the lymphocytes are 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.

Take Home Message

- 免疫は**自然免疫**と**適応免疫**に分けられる。
- 自然免疫は進化的に古く、感染後**即座**に反応する。
- **パターン認識受容体**は限られた多様性を持つ。
- 自然免疫は細菌の**貪食**、補体による**溶菌**、NK細胞による標的細胞の**破壊**が主役。
- 自然免疫と適応免疫は**連携**している。
 - 自然免疫は適応免疫が発動するために必要（シグナル2）。適応免疫が自然免疫を助けることもある（抗体のオプソニン作用）。

これだけ覚える：タイムスケールに注目

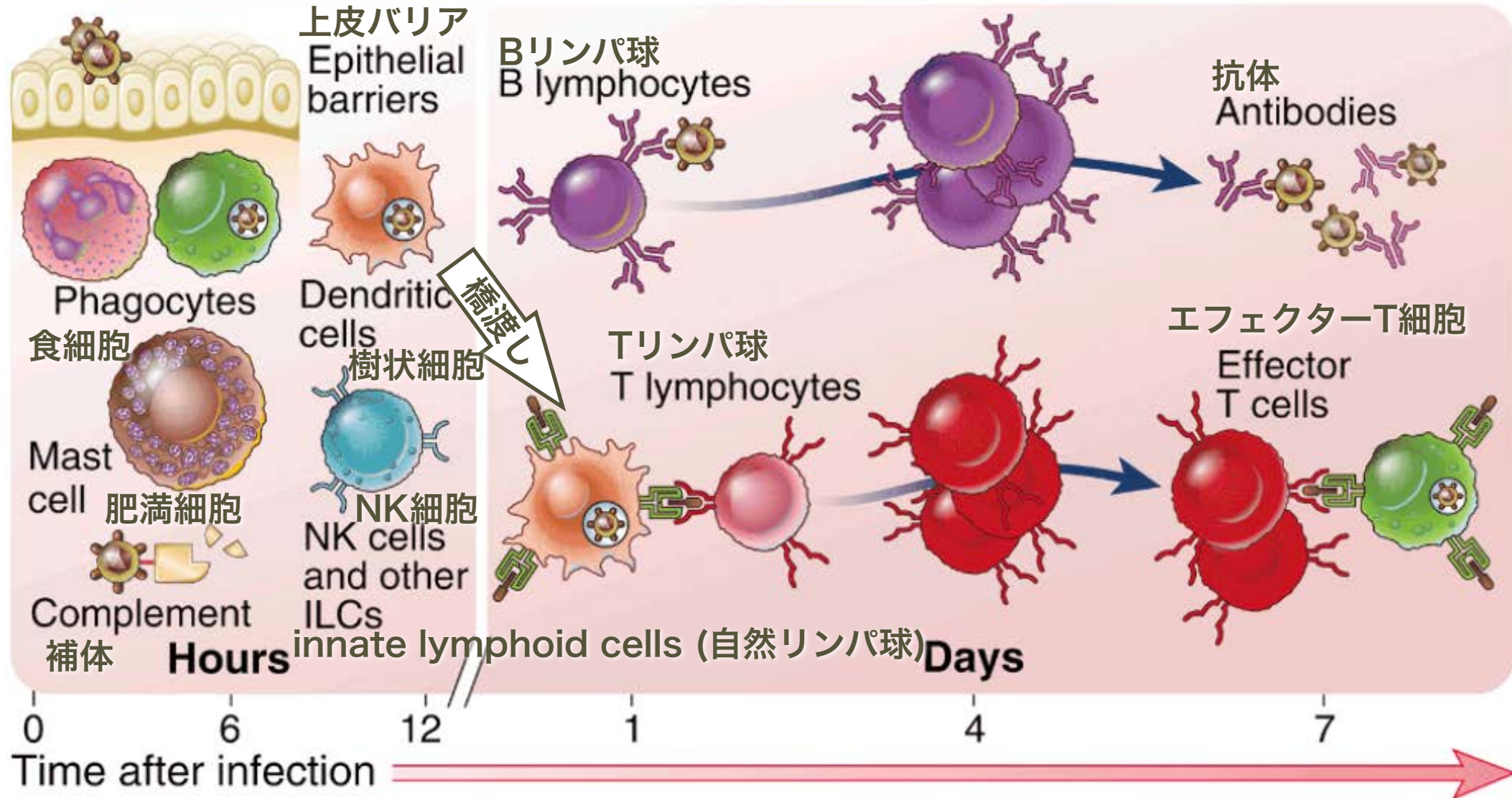
微生物
Microbe

1st line

2nd line

Innate immunity 自然免疫

Adaptive immunity 適応免疫



- 分子の名前は覚える必要なし！
- 細胞の名前を覚えて、概略をつかむべし！
- 次回は 11 / 13 日『適応免疫』について