

第6回 免疫応答

<抗体産生>

抗体(免疫グロブリン:Ig)産生による免疫応答を総称して**液性免疫・体液性免疫(humoral immunity)**とよぶ。

- ①体内に侵入した異物(外来性抗原)は、まず食細胞や補体などの**非特異免疫**によって処理される。
 - ②しかし異物が大量であったり病原性が強い場合、非特異免疫だけでは対処できないため、**特異免疫(体液性免疫、細胞性免疫)**が誘導される。
 - ③まずマクロファージなどの**抗原提示細胞**が、抗原を **MHC クラス II** に挟み込んで**ヘルパーT 細胞**に提示し、さらにリンパ球を活性化する**インターロイキン1(IL-1)**を分泌する。
 - ④一方、その抗原と特異的に反応する **B 細胞抗原レセプター(BCR)**をもつ **B 細胞**が、BCR で抗原を捕捉し細胞内に取り込み処理して、同様に抗原情報を **MHC クラス II** に挟み込んで細胞表面に提示する。
 - ⑤この MHC クラス II に挟み込まれた抗原に特異性を有する**ヘルパーT 細胞**が選出され、**T 細胞抗原レセプター(TCR)**を介して抗原認識を行うと同時に、他の**接着分子**からも刺激されて、種々の**サイトカイン**を分泌する。これによってB細胞が**形質細胞**に分化・増殖して抗体を産生し、**記憶細胞**への分化も促進される。
 - ⑥形質細胞が産生する抗体は、免疫応答の初期には**免疫グロブリン M(IgM:初期抗体)**であり、比較的少量産生されるが、1週間程度すると **IgG** を大量に産生するようになる。これを免疫グロブリンの**クラススイッチ(class switch)**とよぶ。
 - ⑦**一次応答(primary response)**…以上のような初めての抗原に対する免疫応答をさす。この結果産生された抗体は、異物(抗原)に特異的に結合して直接、あるいは補体、食細胞などを介して間接的にも異物排除に役立つ。一次応答で増殖したT細胞やB細胞の一部は、**記憶細胞**として個体内に長期間保持される。
 - ⑧**二次応答(secondary response)**…一次応答の後、しばらく期間をおいて再度同じ抗原が体内に侵入すると、一次応答よりも速やかにIgGを中心とした抗体産生が生じる。これは一次応答の際に残された**記憶細胞**が抗原情報を記憶しており、最初から**特異的IgG抗体**を迅速かつ大量に産生するためである。「感染症の二度なし」は、このような**免疫学的記憶(immunological memory)**による。
- (補足) 非特異免疫(自然免疫)は侵入異物に対して速やかにはたらくので、個体は特異免疫反応が誘導されるまで急場を凌ぐことができる。しかし特異性が低いため正常組織(自己)をも傷害することがある(炎症に伴う組織傷害)。一方、特異免疫(獲得免疫)は効率的に異物を排除できるが、初回感染(一次応答)では特異免疫が獲得されるまで時間がかかるので、その間(潜伏期間)に病原体が増殖し発症・重症化する場合もある。しかし一旦抗原情報が記憶されてしまえば、二回目以降の感染では迅速に二次応答が起こるため病原体は増殖できず、発症は未然に防がれる。**予防接種(vaccination)**はこの原理を応用したもので、**ワクチン(vaccine)** : ある病原体を弱毒化あるいは無毒化するが免疫原性は保存したもの)としてあらかじめ人為的に投与しておき、実際に病原体が侵入してきたときに備えてリンパ球にその抗原情報を記憶させる処置である。

<ヘルパーT細胞(Th)の分化>

- **ナイーブ細胞(naive cell)**…免疫応答をしたことのない、すなわち抗原に感作されたことのないリンパ球。**エフェクター細胞**(異物の排除に直接関わる細胞)や**記憶細胞**(既に対応抗原と反応した細胞)と区別される。
- **タイプ1ヘルパーT細胞(Th1細胞)**…IL-12によって誘導される。IFN- γ やIL-2を分泌してNK細胞、マクロファージ、細胞傷害性T細胞(Tc細胞)を活性化して**細胞性免疫を促進**し、ウイルス、細胞内寄生性細菌、腫瘍細胞の排除に寄与する反面、ある種の自己免疫疾患や移植時拒絶反応では生体傷害性にもはたらく。
- **タイプ2ヘルパーT細胞(Th2細胞)**…IL-4によって誘導される。大部分のB細胞は、Th2細胞が産生するIL-4、IL-5、IL-6によって活性化され、**体液性免疫が促進**される。またIL-5やIL-13も産生するため、IgE産生、肥満細胞や好酸球も活性化しアレルギー反応を起こすことがあり、種々のアレルギー疾患でTh2優位となる。
- **Th1/Th2バランス**…Th細胞は、サイトカインの産生パターンからTh1細胞とTh2細胞の2つの亜集団に分けられる。Th1とTh1サイトカイン(IFN- γ 、IL-2)はTh2の成熟とその機能を抑制し、逆にTh2とTh2サイトカイン(IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13)はTh1の成熟とその機能を抑制し、それぞれ機能的に**Suppressor T細胞**としてはたらく。

<細胞性免疫(cellular immunity, cell-mediated immunity)>

体液性免疫と対比される概念で、**免疫細胞自体がエフェクター**となる。細胞内に寄生するウイルス・細菌に対する感染免疫、腫瘍免疫、移植時拒絶反応、遅延型過敏反応、自己免疫疾患など様々な免疫現象に関与する。

- ①**マクロファージ**…結核菌、サルモネラ菌などの細胞内寄生性細菌は、マクロファージが Th1 や IFN- γ などのサイトカインで活性化され、**活性化マクロファージ**の段階となつてはじめて殺菌することができる。
- ②**細胞傷害性T細胞(Tc細胞=キラーT細胞)**…ウイルス感染防御、抗腫瘍活性、移植後拒絶反応において標的細胞を特異的に破壊する。エフェクター活性を発現するためには、抗原による感作と Th 細胞が分泌する IL-2 などによる補助が必要である。標的細胞にアポトーシスを誘導して細胞傷害作用を発現する。
- ③**NK細胞**…T細胞やB細胞のような特異的な抗原受容体をもたず、抗原刺激を受けていない個体でも既に機能的に成熟した状態で存在するが、ウイルス感染等でインターフェロンが産生されると、その活性(**NK活性**)はさらに強力となる。ウイルス感染初期や腫瘍に対する免疫学的監視(imune surveillance)において、標的細胞傷害に加え種々のサイトカインを産生し免疫応答を修飾する。病的細胞の膜表面の多糖類の変化などを **NK細胞受容体**で認識し、パーフォリン・グランザイム系で標的細胞にアポトーシスを誘導する。IgGを介する**抗体依存性細胞傷害活性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity:ADCC)**も行う。
- ④**NKT細胞(natural killer T cell)**…NK細胞受容体とT細胞抗原受容体(TCR)を両方発現し、細胞傷害活性を示すリンパ球亜群。ただし、TCRは多様性がなく均一であり(リガンドは α -ガラクトシルセラミドという糖脂質で、その投与で活性化可能)、個体内に均一な細胞集団(クローン)として特に肝臓、骨髄に多く存在する。NKT細胞は、Th1細胞、Th2細胞と異なり IFN- γ も IL-4 も両方産生できるが、Th1/Th2細胞の分化決定、移植免疫寛容の成立、癌の免疫学的監視、自己免疫疾患の発症制御などに関与している。
- (発展)NK細胞の異物認識に関わるNK細胞受容体には、活性化受容体と抑制性受容体があり、両者から伝達されるシグナルのバランスでNK活性が制御されると考えられている。活性化受容体は、例えばCD16(Fc γ RIII)にIgGが結合すると活性化のシグナルが伝達されADCCを起こす。一方、抑制性受容体は自己のMHCクラスIを認識するが、本来標的となるべき癌細胞やウイルス感染細胞ではMHCクラスIの発現が低下(消失)することが多く、そのためTc細胞の認識を逃れやすくなるが、NK細胞では抑制性受容体からの抑制シグナルが低下(消失)して活性化して、MHCクラスI陰性細胞を殺傷する。このように両キラー細胞の標的認識はMHCクラスIの発現状態により相補的になされる。しかしサイトメガロウイルスは、ヒトMHCクラスIと類似した遺伝子をもち、それを宿主細胞で発現させることによって、NK細胞からの攻撃を免れ持続感染を起こす。

<自然免疫と獲得免疫>

健康な人は常に微生物に曝されているにもかかわらず、感染症を発症することはまれである。これは、体内に侵入した微生物が、まず生体に生来備わっている**自然免疫**とよばれる抗原非特異的な防御機構により速やかに排除されるからである。この第一線防御を微生物が突破しても、抗体やT細胞など抗原特異的に対応する**適応免疫(獲得免疫)**が誘導され、生体は幾重にも防御されている。病原体を攻撃するエフェクター細胞は、病原体が排除された後はアポトーシスにて大部分が死滅し免疫応答は終息するが、一部のリンパ球は同じ病原体による再感染に対して迅速かつ特異的に対応する記憶細胞として残存し、「感染症二度なし」の防御機構が獲得される。

- **自然免疫(innate immunity)**…微生物等の異物侵入を防ぐ第一線のバリアーとして皮膚や粘膜があるが、これら乗り越えて組織内に侵入する異物の大部分は、好中球、単球、マクロファージなどの食細胞を中心とする細胞性防御因子や、補体、リゾチーム、デフェンシンなどの液性防御因子によって処理される。**デフェンシン(defensin)**は抗菌ペプチドの代表で、好中球や上皮細胞から放出され、細菌の膜に孔を形成して殺菌するほか、樹状細胞や記憶細胞の走化性因子としてはたらく。**リゾチーム(lysozyme)**はグラム陽性菌の細胞壁を破壊して殺菌するが、グラム陰性菌はLPS(グラム陰性菌の細胞壁構成成分)がリゾチームに抵抗性を有するため、殺菌されない。
- **早期誘導免疫(early induced response)**…感染やワクチン接種の際に自然免疫に続いて生じる非特異的な免疫応答(自然免疫に含まれることも多い)。ウイルス感染細胞や組織内マクロファージからサイトカインやケモカインが分泌されると、炎症反応、NK細胞、NKT細胞の活性化、急性期蛋白の産生などが誘導される。これらの反応は感染成立後数時間で起こり、続いてどの適応免疫が誘導されるかが決まる。例えば活性化されたNK細胞は、IFN- γ を産生してTh1細胞を分化誘導する。**急性期蛋白(acute phase protein)**は、感染や組織傷害時に産生される蛋白質で、例えばC-reactive protein(CRP)やマンノース結合レクチンはオプソニンとしてはたらく。
- **適応免疫(adaptive immunity)・獲得免疫(aquired immunity)**…病原性の強い微生物は、自然免疫に抵抗するエスケープ機構をもち、組織に定着して増殖し始め、さらに血行性やリンパ行性に全身に広がる。このような微生物に対しては抗原特異的なリンパ球による適応免疫がはたらくが、機能発現に数日を要し、この間に抗原特異的なナイーブT細胞やB細胞が感作されて増殖・分化し、エフェクター細胞となる。適応免疫が有効にはたらくと、感染源が排除されるだけでなく、再感染に対する抵抗力(免疫学的記憶)が獲得される。