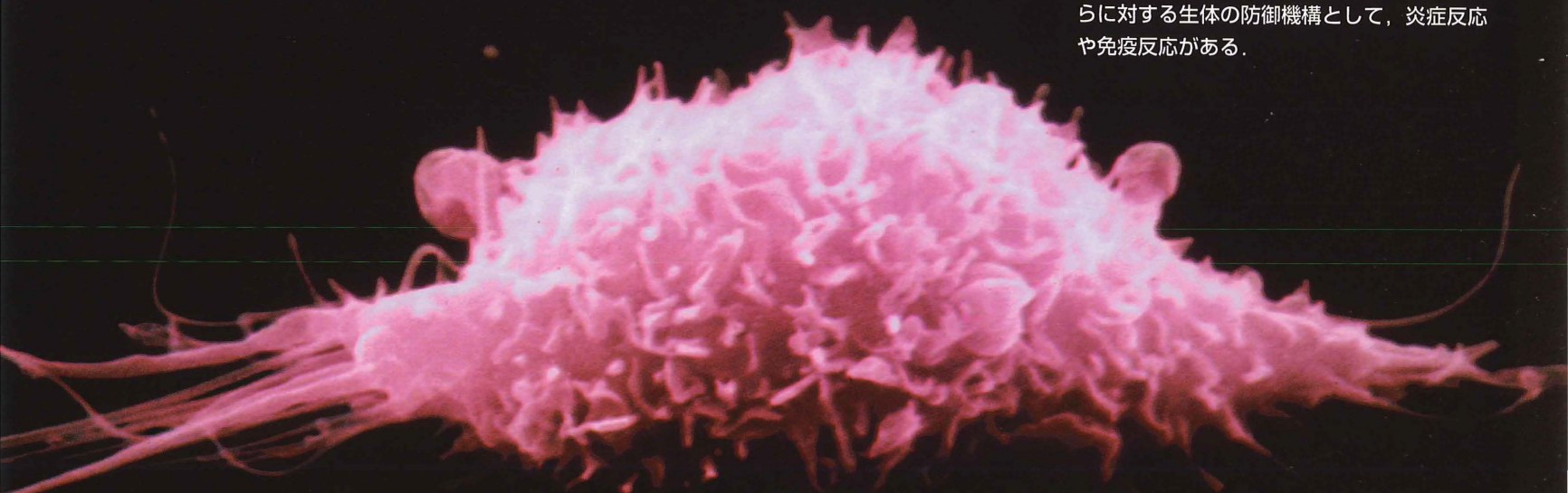


Section 6

感染・炎症・免疫

私たちを取り巻く環境には無数に近い微生物が存在し、そのあるものは生体内に侵入して増殖し、生体に重大な危害を及ぼすことがある。また、体内では、老廃化した細胞や組織がいつまでも残存して新陳代謝に支障をきたしたり、細胞分裂に際して一部の細胞が癌細胞に変異して生命を脅かすことがある。これらに対する生体の防御機構として、炎症反応や免疫反応がある。



電子顕微鏡で見たマクロファージ

感染・炎症・免疫

感染 infection

1 感染の成立

病原体が生体(宿主)に侵入し、宿主の抵抗力に打ち勝ち増殖することを感染という。病原体と宿主の代謝拮抗の結果、宿主に対してその病原体特有の異常反応を起こさせたときに感染が成立する。

1 病原体側の因子

感染の成立に関与する病原体側の因子としては、次の2つがある。

① **病原体の病原性** 菌体外毒素は細菌が増殖する際に分泌するタンパク質で、生体に対して毒性和抗原性を示す。毒素産生菌に感染した際に、毒素量(抗原量)が微量であれば生体が産生する抗体によって免疫反応的な中和が起こり、治癒に向かう。一方、菌体内毒素はグラム陰性細菌に共通する細胞壁成分で、多糖体-脂質-タンパク質の複合体である。毒素としての主作用は、リポ多糖(lipopolysaccharide: LPS)成分による。リポ多糖は抗原性を示すほかに、補体反応の副経路を介して補体系を活性化する。また骨吸収促進作用を有する。

② **病原体の侵襲力** 通常、細菌が生体内に侵入すると、多形核白血球やマクロファージの貪食作用によって食菌される。細菌の侵襲力は、食菌されたのちに消化されて死滅するか、あるいは宿主内に生存して増殖できるかによって決まる。

2 物理化学的バリア

人体には、病原体の侵入・増殖を抑える防御機構が備わっており、種々の病原体に対して非特異的に作用する機構と、特定の病原体に特異的に作用する機構がある。前者は皮膚や粘膜によって構成される物理化学的バリア、正常細菌叢、自然免疫であり、後者は獲得免疫である。

物理化学的バリアの具体例を以下に述べる。

① **体表** 表皮は固い角質細胞で覆われ、微生物が真皮層や血中に入るのを物理的に阻止する。また、表皮細胞は常に更新され剥がれ落ちてい

るため、皮膚に付着した微生物も除去される。汗や皮脂は酸性であり、その成分(特に脂肪酸)とともに微生物の増殖を抑える働きがある。

② **鼻腔・気道** 気道粘膜表面は、杯細胞(goblet cell)が分泌する粘液の層で覆われている。この粘液は、気道上皮の線毛の働きで口側へ向かって押し流されており、これに付着した微生物は体外に排出される。鼻毛も微生物の侵入を防ぐフィルターとして機能する。気道粘膜に異物が付着したとき反射的に起こるくしゃみや咳は、異物を排出する働きがある。

③ **口腔・消化管** 口腔や消化管の表面も粘液に覆われており、微生物が直接上皮細胞に接触するのを防ぐ。唾液や消化液は微生物を洗い流すだけでなく、それに含まれる種々の加水分解酵素や胆汁酸、胃酸などが微生物を不活性化する。

④ **眼球** 結膜を覆う粘膜は、微生物の接触を防ぐ。涙は微生物を洗い流すだけでなく、細菌の細胞壁を壊すリゾチムや、抗菌作用を有するラクトフェリンを含んでいる。

⑤ **尿路** 排尿時の尿の流れは、外尿道口付近に生息する細菌が逆行性に侵入するのを防ぐ。

3 正常細菌叢による生物学的バリア

胎児は無菌状態に保たれているが、出生後ただちに外界の微生物にさらされ、皮膚、口腔咽頭、腸管、その他の粘膜の順に微生物が定着してゆく。このようにして健康人の体内に形成される細菌の分布を正常細菌叢と呼ぶ。

正常細菌叢は、食物代謝やビタミン供給などの役に立つだけでなく、病原微生物に対する防御機構としても重要な働きをしており、生物学的バリアを構成している。すなわち、種々の細菌がバランスよく分布しているために、それらと競合する病原細菌は定着しにくい。また、特定の病原細菌だけが増殖することもない。

正常細菌叢が乱れると疾患を引き起こすことがある。たとえば、抗菌薬の使用によって腸内細菌叢が乱れると *Clostridium difficile* が増殖し、下痢や腸炎を起こす。また、成人女性の膣内はエストロゲンの作用で弱酸性に保たれているが、閉経その他の原因でエストロゲンが減少すると膣内pHが上昇するために、正常細菌叢を構成する乳酸桿菌が減少し、カンジダやトリコモナス原虫が増殖しやすくなる。

④ 正常細菌叢

| 部位 | 正常細菌叢を構成する主な細菌 |
|-------|--|
| 皮膚 | ブドウ球菌(<i>Staphylococcus</i>)、 <i>Propionibacterium acnes</i> (いわゆるニキビ菌) |
| 眼球結膜 | ブドウ球菌 |
| 鼻腔 | ブドウ球菌、連鎖球菌(<i>Streptococcus</i>)、 <i>Corynebacterium</i> |
| 口腔 | 連鎖球菌、 <i>Veillonella</i> 、 <i>Fusobacterium</i> 、 <i>Leptotrichia</i> |
| 咽頭 | 連鎖球菌、 <i>Corynebacterium</i> 、 <i>Neisseria</i> |
| 小腸 | 乳酸桿菌、連鎖球菌、腸球菌(<i>Enterococcus</i>)、 <i>Veillonella</i> |
| 大腸 | <i>Bacteroides</i> 、腸内細菌科(<i>Enterobacteriaceae</i>)、 <i>Clostridium</i> |
| 泌尿生殖器 | 乳酸桿菌、 <i>Corynebacterium</i> 、連鎖球菌、ブドウ球菌 |

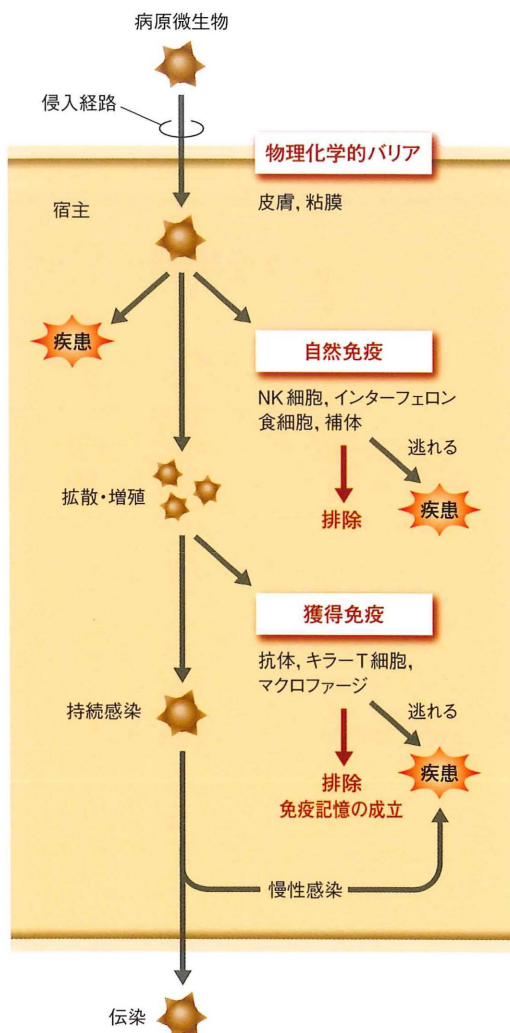
感染・炎症・免疫

炎症 inflammation

2 炎症反応機構

炎症とは、生体組織に何らかの有害な刺激を起こす物質（起炎物質）が作用したときに生体が示す局所の反応であり、生体の防御反応の一過程である。

① 感染の成立



炎症反応機構

炎症反応は本質的には共通の基本様式を示す。すなわち、①組織の傷害と変性、②体液成分と細胞の滲出、③組織の修復と増殖であり、局所の血管透過性の亢進がこれらを引き起こす重要な初期反応である。

臨床的には炎症の5徴候、すなわち局所の疼痛、発熱、発赤、腫脹、機能障害がみられる。通常、急性炎症は炎症反応が急激に始まり、炎症の5徴候が認められるが、慢性炎症は経過が長く5徴候は明らかでない。

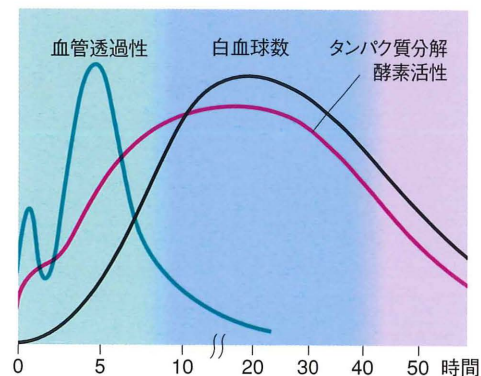
炎症反応の経過は、右図のように通常3期に分けて考えられている。

第1期 血管透過性の亢進は2相性であり、第1相（即時型）、第2相（遅延型）と呼ばれる。第1相では生体アミン類によるケミカルメディエーターが主体になるのに対し、第2相ではキニン類、アラキドン酸から合成される PGE_2 やロイコトリエン、補体などが関与する。

第2期 ロイコエグゼンや補体などの白血球走化性因子の作用により血管外に遊走した多形核白血球、リンパ球、マクロファージなどは、局所に浸潤し、それらの貪食作用やリソソーム酵素によって異物は処理される。またこの時期には、免疫担当細胞の出現によって免疫応答が起こり、防御反応を果たす。

第3期 線維芽細胞の増殖が盛んに起こり、毛細血管が新生し、肉芽組織が形成される。肉芽組織はやがて実質組織に置き換えられて、炎症組織の再生修復は完了する。

② 炎症の経過と、血管透過性、多形核白血球の浸潤、タンパク質分解酵素活性の推移



感染・炎症・免疫

炎症 inflammation

3 炎症のケミカルメディエーター

急性炎症反応は、炎症の初期にみられる血管の変化と、通常少し遅れて現れゆっくり進行する細胞性変化の2つの基本的な現象を特徴とする。これらの変化は、数多くの内因性のケミカルメディエーターと白血球遊走因子によって誘発される。

1 生体アミン類

ヒスタミンやセロトニンによって代表される生体アミンは、炎症第1期の即時型血管透過性を亢進させるケミカルメディエーターである。これらのアミンは肥満細胞や好塩基球の顆粒中に貯蔵されている。これらの細胞表面にはIgE抗体が結合しやすく、抗体のFab部に抗原が結合すると、脱顆粒現象によって細胞外にアミンが放出される。(130ページ参照)

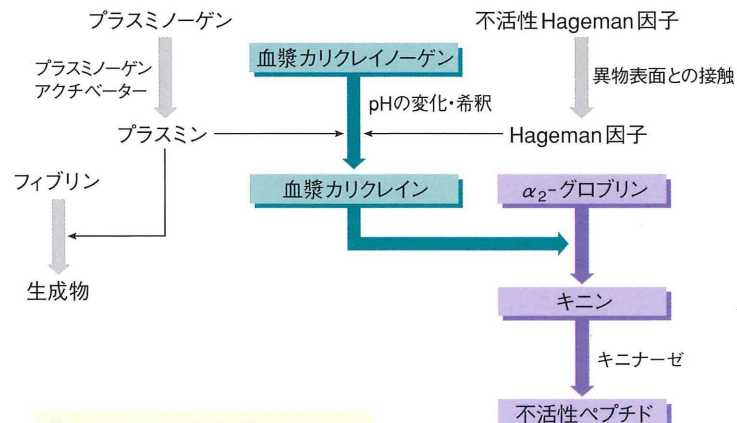
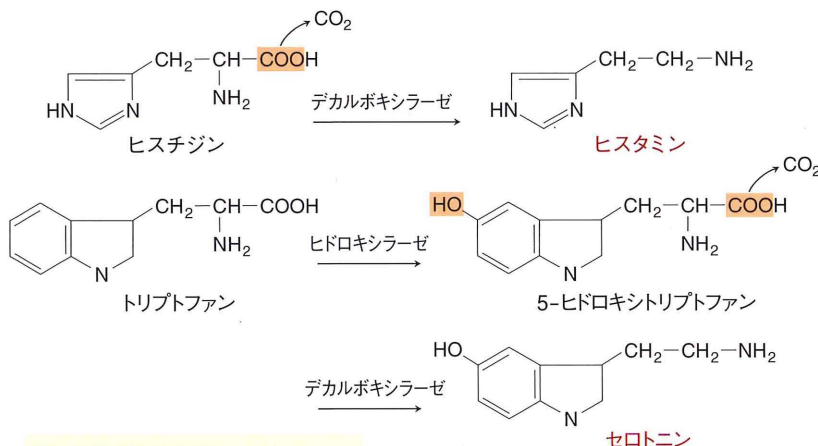
2 キニン物質

キニンは血管作動性のペプチドで、ブラジキニン、カリジン、メチオニル-リシル-ブラジキニンがある。その作用は、強い血管透過性亢進作用(ヒスタミンの約15倍)、平滑筋収縮作用、末梢血管拡張作用、白血球遊走作用、発痛作用である。

キニンは、血清の α_2 -グロブリン分画に存在するキニノーゲンから、カリクレインなどのタンパク質分解酵素の作用によって生成される。キニンの分解はキニナーゼによって行われる。キニナーゼはpH 6.0~6.5で活性が強く阻害されるので、炎症局所のpHが6.0付近になるとキニンの分解が強く抑制され、その結果キニンが蓄積して、その作用が顕在化する。

① 炎症に関与するメディエーター

| 血管透過性因子 | 白血球走化性因子 | 白血球貪食因子 |
|--|--|---|
| アミン類 ヒスタミン セロトニン キニン物質 ブラジキニン カリジン メチオニル-リシル-ブラジキニン プロスタグランジン PGE ₁ , PGE ₂ PGG ₂ PGI ₂ ロイコトリエン (SRS-A) トロンボキサンA ₂ バズエキシン 補体 (C3a, C5a) | ロイコエグレシン 補体 (C5a, C5b67) リンホカイン 単球遊走因子 好中球遊走因子 好酸球遊走因子 リソソーム酵素 プロスタグランジン PGE ₂ トロンボキサンB ₂ | オプソニン 補体 (C3b, C4b) |
| | | タンパク質分解酵素 カリクレイン プラスミン 炎症性プロテアーゼ |



3 プロスタグランジンとロイコトリエン

細胞膜のリン脂質を構成するアラキドン酸から生成されるプロスタグランジン(PG)には多数の同族体があり、さわめて多様な生理活性を有する。

アラキドン酸は、ホスファチジルコリンなどの細胞膜リン脂質の2位の炭素にエステル結合しており、ホスホリパーゼA₂によって特異的に加水分解されて遊離する。遊離したアラキドン酸からは、シクロオキシゲナーゼ経路によってPGとトロンボキサン(TX)が、リポキシゲナーゼ経路によってロイコトリエン(LT)とヒドロキシエイコサテトラエン酸(HETE)が生成される。

PGE₁とPGE₂は血管拡張作用、血管透過性亢進、発痛作用を、PGI₂は血管拡張作用、血小板凝集阻止作用を持つ。TXA₂には血管収縮作用、血小板凝集作用がある。LTは白血球によって作られ、現在までにLTA₄、B₄、C₄、D₄、E₄、F₄の6種類が知られている。これらのうち、LTC₄、D₄、E₄の3種は、従来からSRS-A(slow reacting substance of anaphylaxis)と呼ばれていた喘息誘発物質の本体である。これらのLTは、強い平滑筋収縮に伴う気管支の収縮作用のほか、血管透過性亢進や白血球遊走作用などを有し、即時型、特にI型アレルギーのメディエーターの1つとして働く。

MEMO 抗炎症薬

アラキドン酸をリン脂質から遊離する酵素ホスホリパーゼA₂の合成は、コルチゾールやデキサメタゾンなどのステロイド系抗炎症薬によって阻害される。遊離したアラキドン酸からのPGG₂生成に関わるPGシクロオキシゲナーゼの活性は、アスピリンやインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症薬によって阻害される。

4 バゾエキシン

炎症組織、特に血管周囲の組織球で活性化された中性SHプロテアーゼが細胞タンパク質を分解することによって生成される分子量約7000のペプチドで、炎症第1期の第2相に関与する。

5 補体

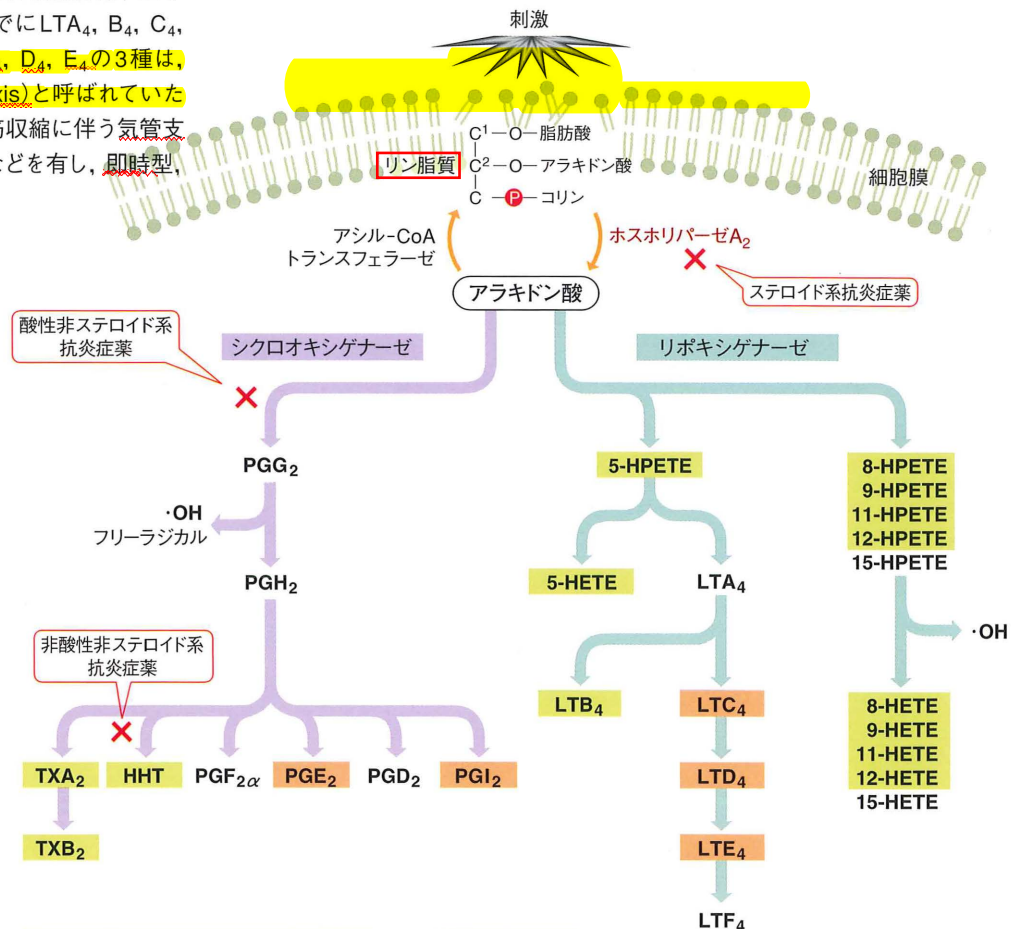
補体のうちC3aとC5aは、肥満細胞や好塩基球からヒスタミンを遊出させ、血管透過性を亢進させる。一方、C5aとC5b67複合体は、白血球遊走作用がある。

6 ロイコエグレスिन

ロイコエグレスिनは炎症組織に見出される分子量約14万のペプチドであり、炎症組織に滲出したIgGに中性プロテアーゼが作用して合成される。

7 リンホカイン

感作T細胞が抗原と接触したり、フィトヘマグルチニンなどで刺激されると、生物活性を持つ一連のタンパク質を産生分泌する。これらをリンホカインと呼び、多様な作用がある。リンホカインはT細胞だけでなく、分裂増殖の盛んなB細胞からも分泌される。単球やマクロファージが産生するものをモノカインといい、それらを合わせたものをサイトカインという(89ページ参照)。また、その中で単離同定され物質として確立されたものは、インターロイキン(IL)の名のもとに番号を付して呼ばれている。



アラキドン酸カスケード

細胞膜リン脂質から遊離したアラキドン酸を原料として、炎症に関与する多様な生理活性物質が生成され、細胞外に放出される。

血管透過性亢進に関与するもの
白血球遊走に関与するもの

📌 主なリンホカインとその作用

| リンホカイン | 作用細胞 | 作 用 |
|--|---------|---|
| マクロファージ活性化因子 (MAF) マクロファージ走化因子 (MCF) マクロファージ遊走阻止因子 (MIF) | マクロファージ | 殺菌作用, 抗腫瘍作用を高める (IFN- γ) 局所に遊走させる 遊走して局所を離れるのを抑える |
| リンパ球走化因子 (LCF) リンパ球増殖因子 (MF) | リンパ球 | 局所に遊走させる 増殖させる |
| 白血球遊走阻止因子 (LMIF) 好中球走化因子 (NCF) 好酸球走化因子 (ECF) 好塩基球走化因子 (BCF) | 顆粒球 | 遊走しないように局所に留める 局所に遊走させる 局所に遊走させる 局所に遊走させる |

📌 主な炎症性サイトカインとその作用

| サイトカイン | 分子量 | 産生細胞 | 作 用 |
|--------------------------------|-------------------------|--|---|
| IL-1 (インターロイキン) | 17500 | マクロファージ, B 細胞 NK 細胞, 好中球 線維芽細胞など | T 細胞・B 細胞の増殖および機能発現の補助 NK 細胞・マクロファージ・好中球の機能増強 骨吸収促進因子 |
| IL-2 | 15400 | T 細胞, NK 細胞 | T 細胞増殖因子, LAK の活性化 キラー T 細胞の発現補助, NK 細胞増殖促進 |
| IL-4 | 45000 | T 細胞, 肥満細胞 | B 細胞刺激因子 1 (休止期 B 細胞の活性化) |
| IL-6 | 21000 | T 細胞, 肥満細胞 マクロファージ, B 細胞 線維芽細胞など | B 細胞刺激因子 2 (B 細胞の分化促進) キラー T 細胞発現補助 骨吸収促進因子 |
| リンホトキシン | 25000 | キラー T 細胞 | 細胞傷害因子 TNF- β |
| TNF-α | 17000 | B 細胞, NK 細胞 マクロファージなど | 腫瘍壊死因子 |
| IFN (インターフェロン) | | | B 細胞の分化促進, キラー・NK 細胞作用増強 |
| IFN-α | 15000 ~ 24000 | 好中球, マクロファージ | クラス I MHC 分子の増加 |
| IFN-β | 23000 ~ 29000 | 線維芽細胞 | クラス I MHC 分子の増加 |
| IFN-γ | 15000 ~ 30000 (2 量体) | T 細胞, NK 細胞 | クラス I および II MHC 分子の増加 マクロファージ活性化因子 (MAF) |

感染・炎症・免疫

免疫 immunity

4 免疫担当細胞

すべての免疫細胞は、高分化能を有する造血幹細胞から分化する。造血幹細胞は胎生期には肝臓・脾臓にもあり、出生後は骨髄に局在する。

1 免疫の概念

生体は、自己の恒常性を保つために生体内に侵入した異物をとらえ、自己と非自己とを識別して、非自己のものを生体外へ排除する機構を備えている。生体が排除しなければならないのは、細菌やウイルスなど外界からの異物だけではなく、老廃組織や癌化した細胞など変異した自己の成分も含まれる。

生体には皮膚・粘膜などの障壁や食細胞による食作用などの非特異的防御機構があり、これを自然免疫と呼ぶ。これに対して、侵入した異物を非自己物質として識別して新たに獲得した異物排除のための特異的な防御機構を獲得免疫と呼ぶ。獲得免疫には、抗体を産生して免疫応答を起こす体液性免疫と、リンパ球が直接的に抗原と免疫応答を起こす細胞性免疫とがある。

2 T(thymus)細胞

T細胞に分化する未熟なリンパ球は胸腺に取り込まれ、胸腺ホルモンのコントロールの下で分化・成熟する。末梢血リンパ球の約65～80%を占める。分化によって生じたT細胞の種類と作用は以下のとおりである。

- ①キラー(細胞傷害性)T細胞 非自己と認識された細胞に作用して破壊する。
- ②ヘルパーT細胞 種々のサイトカインを産生し、Th2はB細胞の形質細胞への分化を、Th1はキラーT細胞の機能発現を補助する。
- ③サプレッサーT細胞 ヘルパーT細胞やB細胞の作用を抑制する。

3 B(bone marrow)細胞

抗体産生能を有する形質細胞に分化するリンパ球で、末梢血リンパ球の約5～15%を占める。細胞表面にIgM、IgD、IgGなどの免疫グロブリン分子を保持し、IgM産生細胞やIgG産生細胞などに分化する。

4 NK(natural killer)細胞

癌細胞やウイルス感染細胞を非特異的に傷害するが、このとき抗体の存在を必要としない。一方、Fcレセプターを介して抗体を認識して標的細胞を傷害することもでき、これをキラー細胞活性という。

5 マクロファージ

食作用の盛んな単核の巨大細胞で、単球に由来する。その作用は、

- ①食食作用による微生物の殺菌、異物や老廃物の消化。
- ②リンパ球が抗原物質に反応しやすいように、抗原物質を処理して細胞表面に提示する抗原提示細胞としての働き。
- ③IL-1を産生してT細胞の増殖や機能発現を補助する。
- ④Fcレセプターを介して抗体が認識した標的細胞を傷害する。

6 樹状細胞(dendritic cell)

免疫応答の開始時に補助細胞として働く樹状突起を持った細胞群。骨髄幹細胞由来でマクロファージと近縁であるが、食食能やエフェクター細胞としての機能はない。体内に広く分布するが、表皮内に存在するものは特にランゲルハンス細胞と呼ぶ。クラスII MHC分子を発現しており、ヘルパーT細胞への抗原提示細胞として働くほか、移植片拒絶反応を引き起こす滞留性細胞の実体であることが知られている。

7 多形核白血球

- ①好中球 食食および殺菌作用を持つ。食食促進因子オプソニンの存在により、食食作用は促進される。特に化膿菌を食食する能力が高く、菌を食食した好中球の集団が膿である。マクロファージと異なり、リンパ球との関係はそれほど深くない。
- ②好塩基球(肥満細胞) 顆粒中にヒスタミンやセロトニンなどのケミカルメディエーターを多量に含む。I型アレルギーの発現と関連が深い。
- ③好酸球 好塩基球からのケミカルメディエーターの放出を抑えるフィードバック作用を有する。

8 LAK(lymphokine activated killer)細胞

T細胞の放出するIL-2によって活性化されるリンパ球の一種で、種々の腫瘍細胞を破壊する能力を持つ。癌患者の血液からリンパ球を採取し、それにIL-2を作用させて培養し、LAK細胞を作ってから患者に注射して戻すという癌の治療法が行われている。

骨 髄

血 管

② 血液細胞の分化と免疫担当細胞の働き

骨髄中に存在する多能性幹細胞がリンパ系および骨髄系幹細胞に分化し、各々から各種の免疫担当細胞に分化する。免疫担当細胞は血管外に遊走して、その機能を発揮する。

赤芽球系
前赤芽球 好塩基性赤芽球 好酸性赤芽球 (脱核) 網状赤血球

顆粒球系
骨髓芽球 骨髓球 後骨髓球

骨髄系幹細胞

単球系
単芽球 前単球

巨核球系
巨核芽球 巨核球

多能性幹細胞

リンパ系幹細胞
リンパ芽球

胸 腺

T細胞

B細胞

赤血球

好酸球

好塩基球 好中球

単球

血小板

ヘルパーT細胞

キラーT細胞 サプレッサーT細胞

B細胞

好中球

食作用

細胞性免疫

細胞傷害作用

キラーT細胞

標的細胞

マクロファージ

抗原提示

リンパ節

ヘルパーT細胞

B細胞

キラーT細胞

サプレッサーT細胞

抑制

形質細胞

抗体産生

リンパ球活性化

抗体による
オプソニン化
補体活性化
毒素の中和

体液性免疫

感染・炎症・免疫

免疫 immunity

5 免疫グロブリン

抗体すなわち免疫グロブリンが結合する分子を抗原といい、その抗原に結合できるような抗体の産生を誘導する。抗体分子は抗原分子の特定の部分構造と結合する。この特定部分を抗原決定基（エピトープ）と呼ぶ。

1 免疫グロブリンの基本構造

免疫グロブリンの基本構造は、2本のH鎖（heavy chain）と2本のL鎖（light chain）の4本のポリペプチドからなる。H鎖は330～440個のアミノ酸、L鎖は220個のアミノ酸によって構成されている。ヒトでは下表のようにIgG、IgM、IgA、IgE、IgDの5つのクラスに分類され、さらにH鎖の構造の差異によってサブクラスに分けられる。

2 IgG

血清中の免疫グロブリンの約75～80%を占め、ウイルスや毒素の中和、細菌のオプソニン化の主役である。半減期は最も長い。胎盤通過性があるため、新生児では母体からの移行抗体となる。

3 IgM

血清中の免疫グロブリンの約10%を占め、感染微生物に対して産生される初期抗体の1つである。

免疫グロブリン各クラスの性質

| | IgA | IgD | IgE | IgG | IgM |
|--------|--------------|-----|-----|--------------------------|-----|
| 分子量(万) | 16(分泌型39) | 18 | 20 | 15 | 90 |
| 半減期(日) | 6 | 3 | 3 | 21 | 5 |
| 補体活性化 | | | | | |
| 古典経路 | + | — | + | ++ | +++ |
| 二次経路 | + | + | + | + | |
| 胎盤通過性 | — | — | — | + | — |
| サブクラス | IgA1, IgA2 | | | IgG1, IgG2 IgG3, IgG4 | |
| 結合する細胞 | 肥満細胞 好塩基球 | | | 好中球 マクロファージ K細胞 | |

4 IgA

血清中の免疫グロブリンの約15～20%を占める。IgAの約80%は単量体（血清型）として、約20%は2量体（分泌型）として存在する。

分泌型IgA（slgA）は唾液、初乳、乳汁、涙液、気管支・泌尿生殖器の分泌液など外分泌液中に存在し、局所免疫に密接に関与する。特に唾液中のslgAは、ウイルスや細菌の外毒素、アレルゲンなどに対する中和抗体であると同時に、ムチンと結合して粘膜の上皮細胞を覆い、粘膜への細菌の結合や抗原の通過を抑制している。

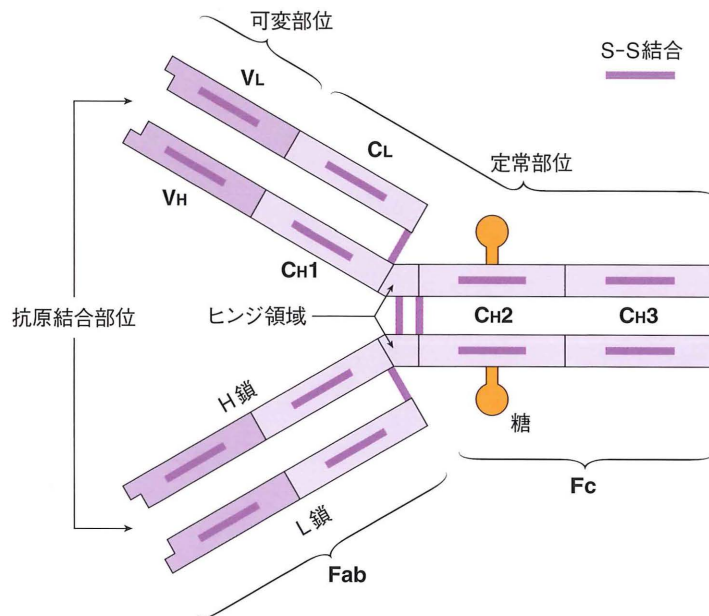
IgGの構造

定常部位：アミノ酸配列が非常に高い類似性を示す部分。

可変部位：アミノ酸配列が標本ごとに異なる部分。

Fab部：抗原が結合する部位。

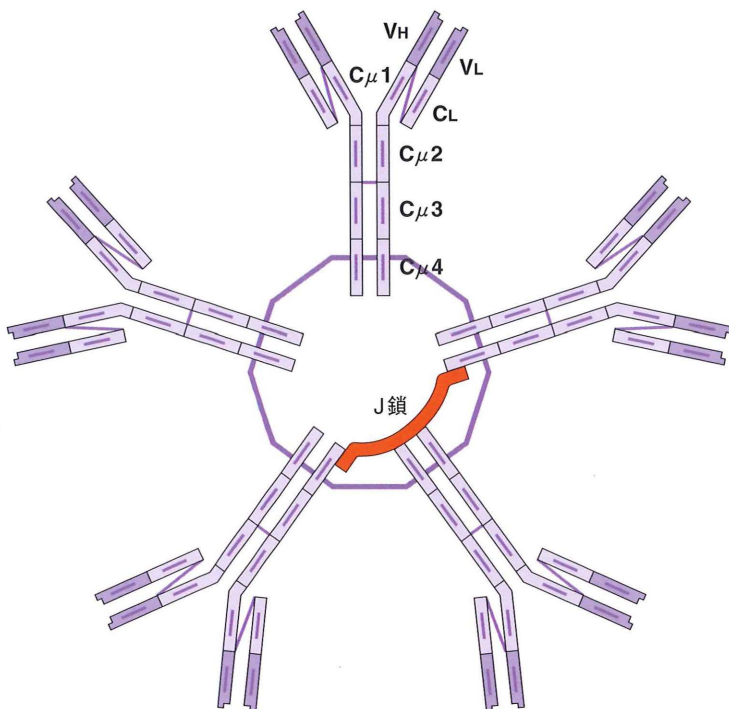
Fc部：免疫反応を起こす活性を有する部分で、補体やマクロファージなどが結合する。



5 IgEとIgD

IgEは血清中にごく微量存在する。肥満細胞や好塩基球の細胞表面にみられ、I型アレルギーに密接に関与する。

IgDはB細胞の細胞膜上に存在する。生物学的役割は不明である。

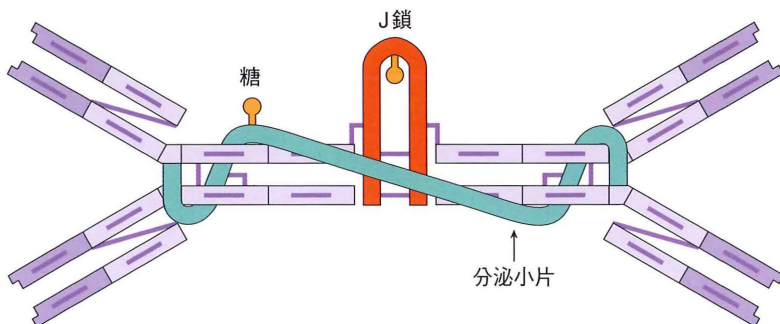


④ IgMの構造

H μ 鎖2本とL鎖2本からなる構造単位の5量体で、1分子のJ鎖が結合している。全体の分子量は約90万で、約10%の糖鎖を含む。H μ 鎖には1つの可変(VH)領域と4つの定常(C μ)領域があるが、ヒンジ領域はない。

④ 分泌型IgAの構造

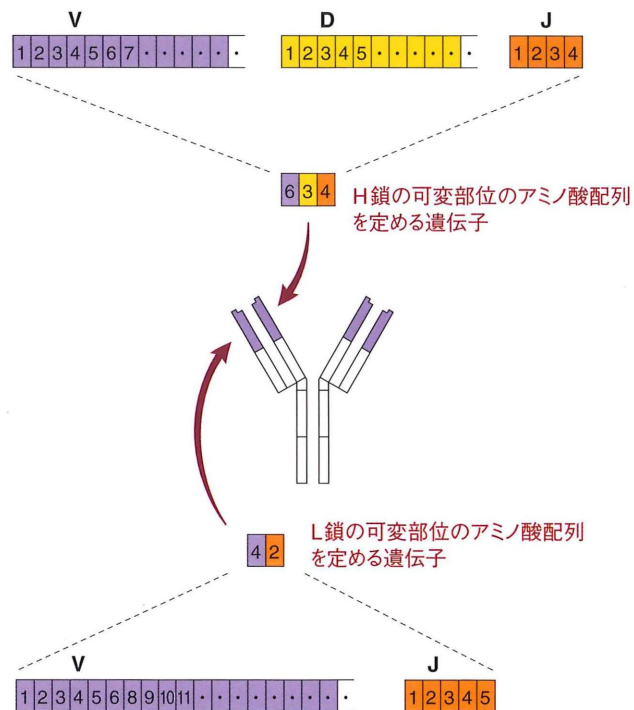
H α 鎖2本とL鎖2本からなる構造単位の2量体で、1分子のJ鎖と分泌小片が結合している。分子量は39万。



6 抗体の多様性と抗体遺伝子

抗体遺伝子は生殖細胞や胎児細胞には存在せず、抗体を作り上げるポリペプチドの遺伝子はそれぞれ分断された遺伝子群で構成されている。リンパ球の分化の過程で、これらの遺伝子断片が連結されることにより、抗体遺伝子が完成する。これを抗体遺伝子の再編成という。

特に可変部位(抗原結合部位)をコードする遺伝子は、下図のように多数の遺伝子断片から任意に選び出され組み合わせられて完成する。その結果、多様な抗原特異性を持つ抗体が作られることになる。



④ 抗体遺伝子の再編成

抗体の可変部位をコードする遺伝子は、H鎖ではV・D・J、L鎖ではV・Jの各遺伝子断片がランダムに組み合わせられて構成される。こうして作られたH鎖とL鎖が組み合わせることにより、理論的には数百万通りの組み合わせが生じる。実際には、遺伝子断片が連結される際にさまざまな変異が生じるため、さらに多種類の抗体遺伝子が作られる。

感染・炎症・免疫

免疫 immunity

6 免疫反応機構

リンパ球が自己・非自己を認識する際に組織適合抗原が関与する。免疫応答には、成熟したBリンパ球(形質細胞)によって産生される抗体が関わる体液性免疫と、抗体の関与なしにTリンパ球によって営まれる細胞性免疫とがある。補体は血清中の一連の酵素群で、抗体と共同して侵入した異物や細胞を攻撃する。

1 MHC分子による抗原提示

同一組織であっても、他家と宿主の間には細胞表面の抗原性の違いがある。このような抗原を組織適合抗原という。その遺伝子群は染色体上の一定部位に存在し、主要組織適合遺伝子複合体major histocompatibility complex (MHC)と呼ばれる。ヒトでは第6染色体上のhuman leukocyte antigen (HLA)がこれにあたる。(135ページ参照)

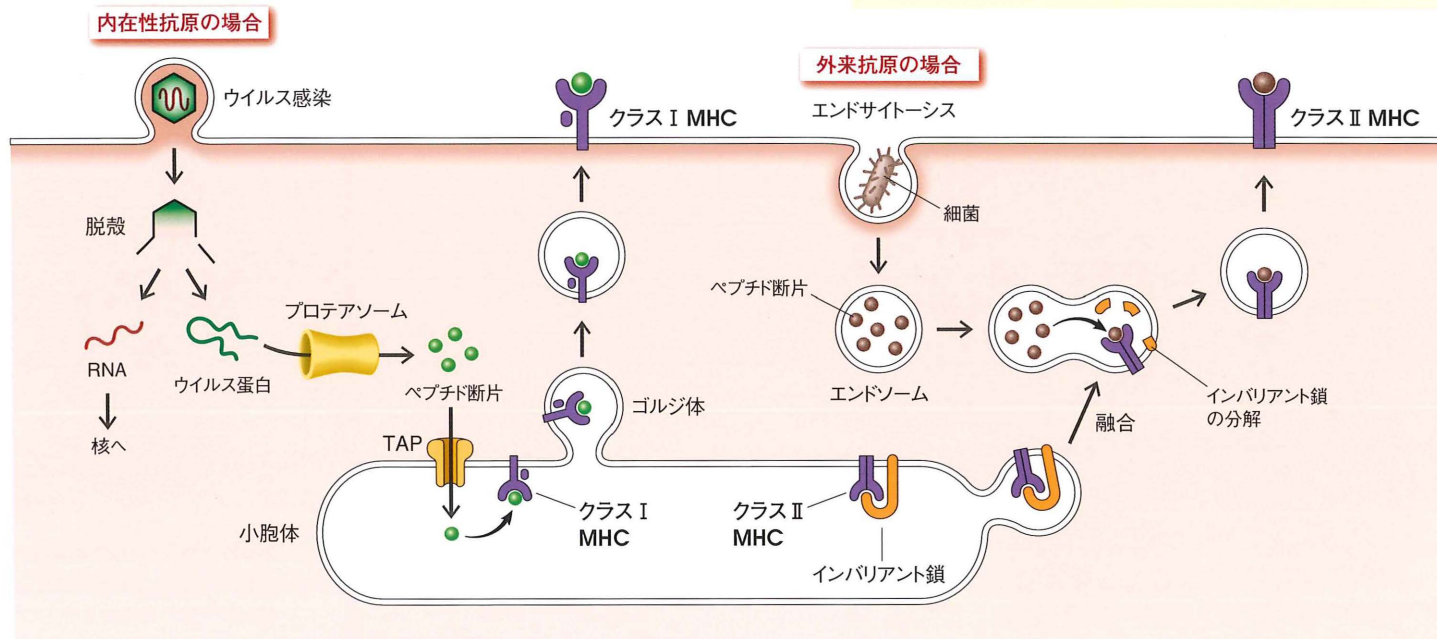
クラスI MHC分子は、ほとんどの組織の細胞に存在する。ウイルスに感染した細胞が合成して細胞表面に提示するタンパク質であり、CD8分子をもつ細胞傷害性T細胞は、抗原レセプター(T cell receptor ; TCR)によってこのタンパク質を認識し、ウイルスが細胞内で増殖する前にこの細胞を破壊する。自己抗原も同様にクラスI MHC分子によって提示される。

クラスII MHC分子は、抗原提示細胞である樹状細胞、マクロファージ、B細胞など一部の細胞にしか存在しない。CD4分子を持つヘルパーT細胞は、抗原レセプターによってこのタンパク質に結合し、マクロファージやB細胞との免疫学的認識反応に関与する。

① MHC分子による抗原提示

左：宿主細胞に侵入したウイルスや自己抗原などの内在性抗原は、プロテアソーム(112ページ参照)によってプロセッシングされ、ペプチド断片となる。これはTAP(抗原プロセッシング関連輸送体)を介して小胞体に運ばれ、クラスI MHC分子と結合し、細胞表面に運ばれる。

右：細菌などの外来抗原は、抗原提示細胞に取り込まれ、エンドソーム内で分解される。エンドソームは小胞体と融合し、抗原ペプチドはクラスII MHC分子と結合する。インバリアント鎖は、小胞体において正常なタンパク質がMHC分子に結合するのを防いでいる。



2 ヘルパーT細胞による抗原認識

CD4 T細胞（ヘルパーT細胞）は、自身のTCRによって、MHC分子と抗原ペプチドの複合体を認識する。TCRが抗原-MHC複合体に結合すると、ヘルパーT細胞は活性化して種々のリンホカインを産生・放出する。産生するリンホカインの種類によって、ヘルパーT細胞は2つのタイプに分けられる。Th1は主としてIFN- γ 、IL-2を産生し、Th2は主としてIL-4、5、6、10、13を産生する。不活性のCD4 T細胞（Th0）は特定の産生パターンを持たない。

Th1の産生するリンホカインは、細胞傷害性T細胞やマクロファージを活性化して、細胞性免疫を始動させる。一方、Th2の産生するリンホカインは、B細胞の抗体産生を促し、体液性免疫を始動させる。

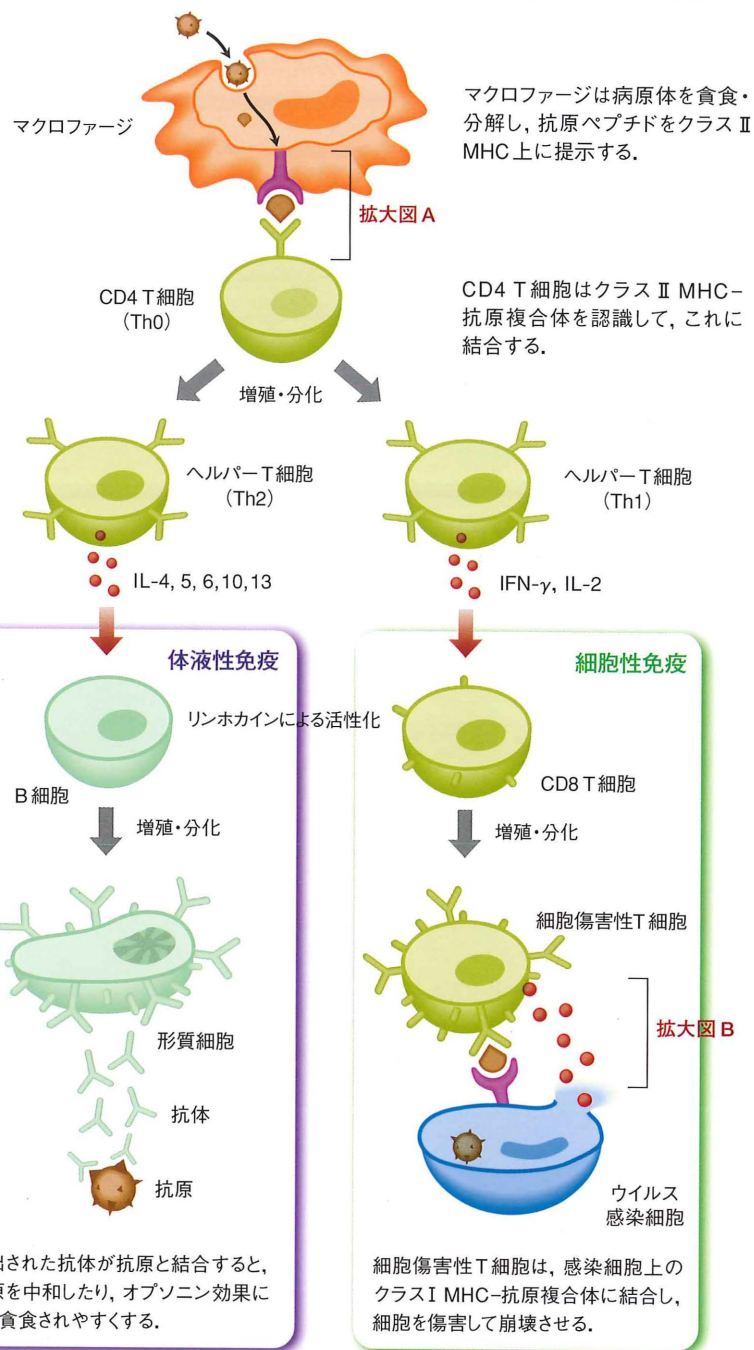
3 体液性免疫と細胞性免疫

免疫反応には体液性免疫と細胞性免疫の2つが知られているが、通常両方の免疫反応が同時に起きている。免疫反応は抗原認識によって調節されている。

ヘルパーT細胞（Th2）が、マクロファージなどの抗原提示細胞の表面にある抗原-クラスII MHC複合体を認識すると、このT細胞はIL-4、5、6、10、13を分泌する。これらのリンホカインがB細胞に作用すると、B細胞は形質細胞に分化・増殖し、細胞外の抗原に対する抗体を分泌するようになる。抗体が抗原に結合することにより、①抗原を中和したり、②貪食を受けやすくしたり（オプソニン化）、③補体を活性化したりする。このように、抗体が主役となって行われる免疫反応を**体液性免疫**という。

一方、ヘルパーT細胞（Th1）からのリンホカインが細胞傷害性T細胞に作用すると、ウイルスに感染した細胞を攻撃できるようになる。このとき細胞傷害性T細胞は、抗原-クラスI MHC複合体を認識することで、感染した細胞を正常な細胞と区別している。Th1の産生するリンホカインはまた、マクロファージの殺菌能を高めるので、細胞内寄生菌の処理が促進される。このように、細胞傷害性T細胞やマクロファージが主役となって行われる免疫反応を**細胞性免疫**という。

① 体液性免疫と細胞性免疫



4 補体系

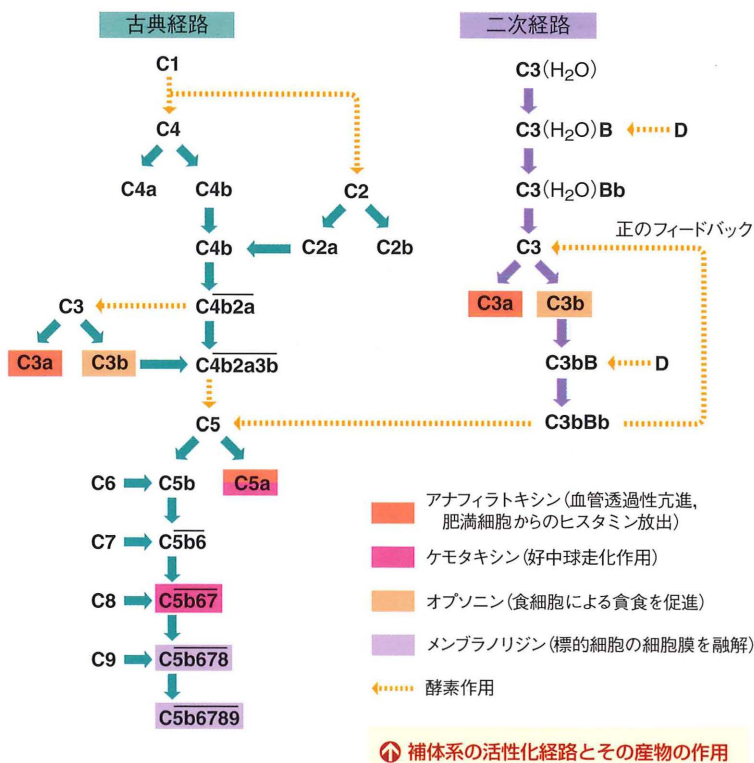
補体とは、通常の血清中に存在する一連の酵素群に対して与えられた名称で、免疫やアレルギー反応の媒介者として重要な役割を持つ。免疫複合体に非特異的に反応する易熱性の因子で、9つの成分からなり、C1、C4、C2、C3、C5、C6、C7、C8、C9の順に活性化される。活性化の経路には2つの経路がある。

古典経路：抗原にIgG（2分子以上）、IgMが結合すると、そのFc部分にC1qが結合し、次いでC1r、C1sが結合する。その後一連の反応を経て、最終的に抗原細胞膜を破壊する。

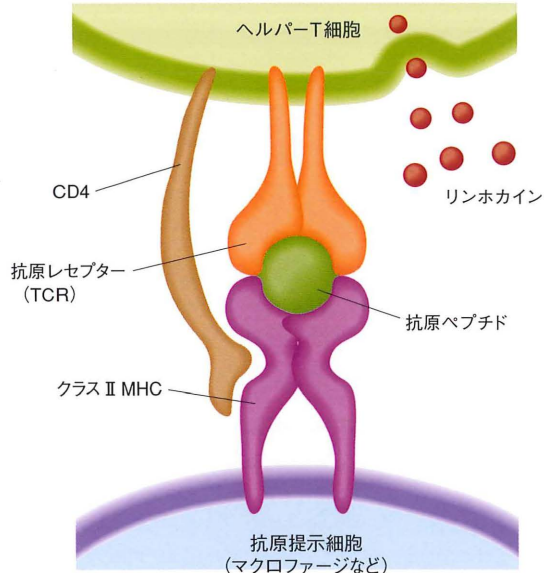
二次経路：C1、C4、C2の関与なしにC3から活性化する経路。

補体の主な作用は以下の通りである。

- ① 血管透過性亢進作用：C3a、C5a（アナフィラトキシン）
- ② 好中球走化作用：C5a、C5b67（ケモタキシン）
- ③ オプソニン作用：C3b（オプソニン）。標的細胞の表面に結合し、レセプターを有する食細胞の結合能および貪食能を促進させる。
- ④ 細胞溶解作用：C5b678、C5b6789（メンブラノリジン）

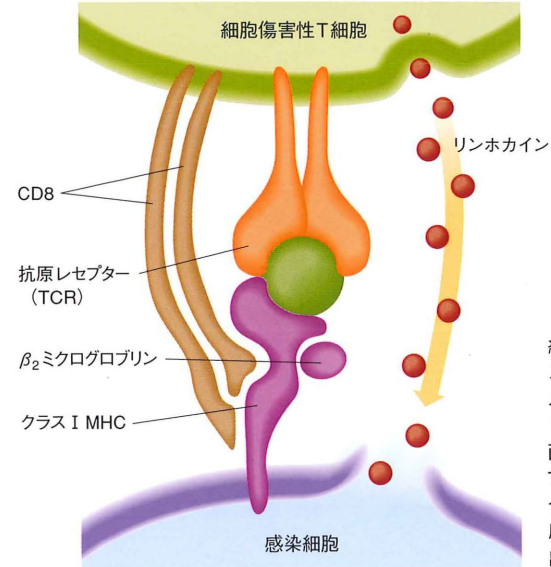


拡大図 A



クラス II MHC 分子は、細胞外から取り込んだタンパク質の断片と結合して、細胞表面に提示する。この複合体を認識したヘルパーT細胞はリンホカインを放出し、免疫反応を引き起こされる。

拡大図 B



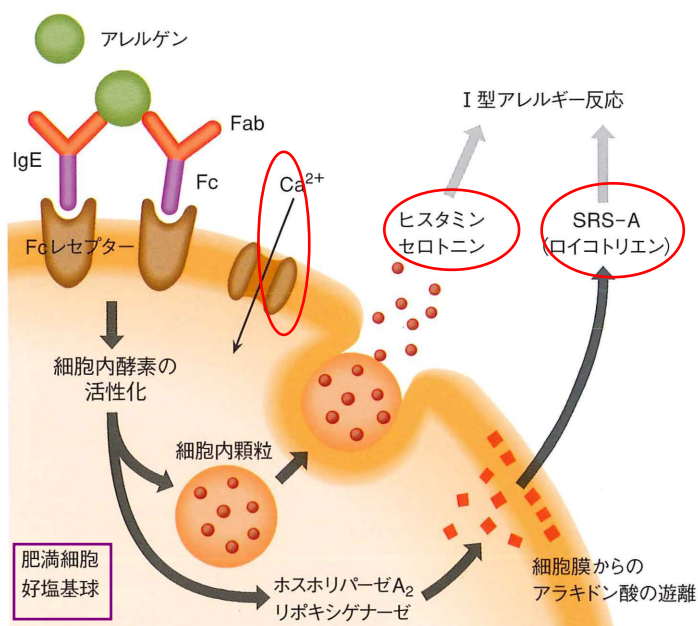
細胞内の異物、たとえばウイルスに感染した細胞が作るウイルス由来のペプチドは、クラス I MHC 分子と結合して細胞表面に提示される。細胞傷害性T細胞のレセプターがこの複合体に結合することによって抗原を認識し、リンホカインを放出して感染細胞を傷害する。

7 アレルギー

異物を排除しようとする生体の免疫反応が過度または不適当な形で起こり、組織障害を引き起こすことをアレルギーという。

1 I型アレルギー(アナフィラキシー型)

肥満細胞や好塩基球に結合したIgEのFab部に抗原であるアレルゲンが結合すると、細胞内代謝過程が変化して顆粒中のヒスタミンなどの化学物質が放出され、またロイコトリエンや血小板活性化因子などが合成され放出される。これらのケミカルメディエーターは、平滑筋の収縮、血管透過性や粘液分泌の亢進、白血球の走化などをもち、気管支喘息、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎などの症状を引き起こす。抗原との反応から症状発現までが数分から数十分なので、即時型アレルギーともいう。これが全身規模で急激に生じたものがアナフィラキシー・ショックである。



① I型アレルギーの成立機序

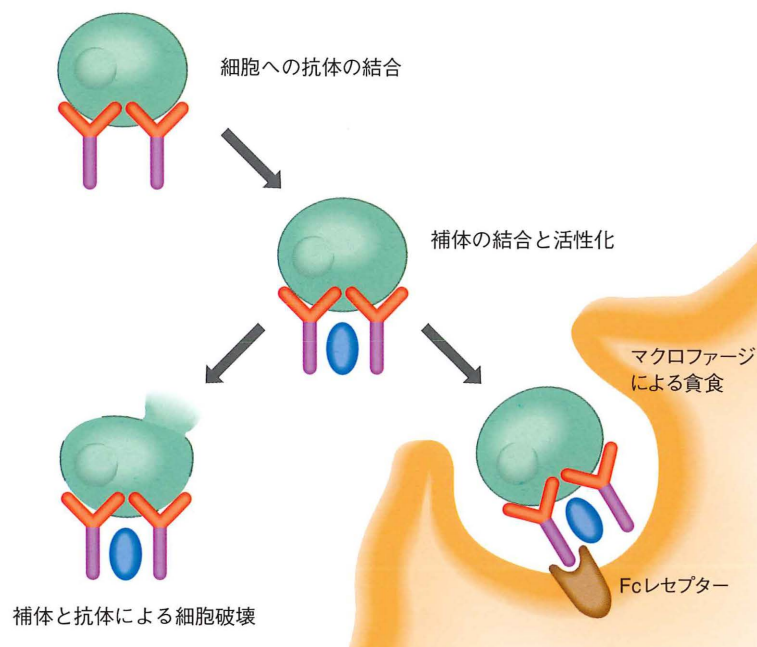
アレルゲンが体内に侵入するとIgEクラスの抗体が作られ、Fcレセプターを介して肥満細胞や好塩基球上に結合する。ここにアレルゲンが結合すると、2分子のIgE抗体が架橋されて細胞膜変化による刺激伝達が起こり、その結果、細胞内顆粒に貯蔵されているヒスタミンが放出されたり、ロイコトリエンや血小板活性化因子などが合成され放出される。

2 II型アレルギー(細胞障害型)

自己の細胞や組織に向けられた抗体によって、それらが障害されるため起こる。

自己抗体(自己の組織に対して作られた異常な抗体)による疾患としては、自己免疫性溶血性貧血(赤血球に対する抗体)、重症筋無力症(アセチルコリン・レセプター)などがある。

同種抗体(他人の細胞、組織に対する抗体)による疾患としては、血液型不適合妊娠による新生児溶血性黄疸がある。



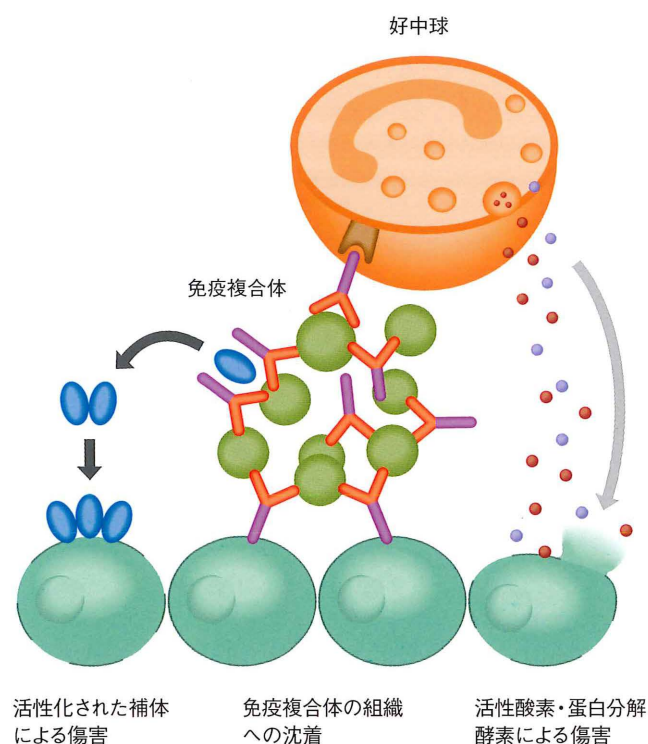
① II型アレルギーの成立機序

細胞膜上に発現されている抗原に、対応する抗体が結合することによって細胞膜が傷害され、細胞の溶解が起こる。この場合には3つの機序がある。①補体の活性化。②マクロファージなどのFcレセプターを有する細胞による貪食。③K細胞による傷害。

3 III型アレルギー(アルサス型)

抗原分子が抗体によって何分子も結びつけられ、集塊となったものを免疫複合体という。好中球は大きな集塊を細胞内に取り込むことができないため、タンパク質分解酵素、ヒスタミンなどを放出し、そのため周辺の組織は傷害を受けることになる。

また、免疫複合体は補体を活性化し、C3a, C5aなどは好塩基球・肥満細胞からケミカルメディエーター(ヒスタミン、SRS-Aなど)を放出させ、血管透過性亢進による血漿成分の滲出、白血球の浸潤がもたらされる。このようにして、免疫複合体の沈着している組織に炎症性の組織障害が起こる。

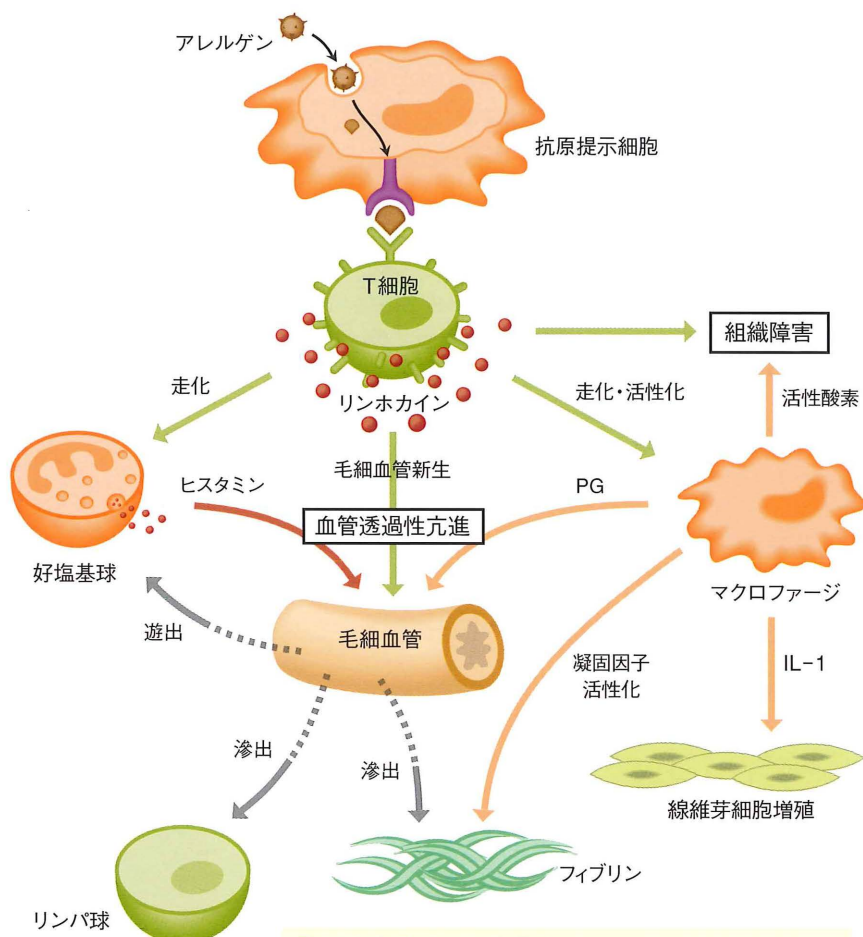


III型アレルギーの成立機序

組織に沈着した免疫複合体は補体を活性化し、その過程で作られたC3a, C5aが好塩基球、肥満細胞からヒスタミンやロイコトリエンを放出させる。また、補体のC5b6789複合体が細胞膜に穴をあけることによって細胞を傷害する。さらに、免疫複合体のFc部分に対するレセプターを有する好中球は活性酸素やタンパク質分解酵素などの組織傷害性物質を産生する。以上の複合的な機序によって、組織障害がもたらされる。

4 IV型アレルギー

抗体の関与なしに、抗原に対するT細胞の反応によってもたらされる細胞性免疫反応による組織障害である。T細胞が対応する抗原に接触して幼若化し、分裂・増殖して自己のクローンを増殖させると同時に、種々のリンホカインを分泌する。それによって、マクロファージや好中球の浸潤、血管透過性亢進による血漿の滲出、線維芽細胞の増殖、フィブリンの析出、毛細血管の増殖などが生じる。ツベルクリン反応や接触性皮膚炎などがその例である。通常、抗原の侵入から2日後ぐらいに反応が最大となるので、遅延型アレルギーともいう。



IV型アレルギーの成立機序

T細胞とマクロファージが主な作用細胞である。生体がある抗原で感作されると、感作T細胞はさまざまなリンホカインを産生し、マクロファージとT細胞の局所への浸潤が起こる。

8 自己免疫疾患

免疫調節機構にひずみが生ずると、過剰な自己抗体や自己抗原に感作されたリンパ球の産生が誘導され、組織障害が起こる。このようにして生じた病的状態を自己免疫疾患という。

1 免疫寛容

免疫原性がある抗原に対して、B細胞応答（抗体産生）やT細胞応答（サイトカイン産生、キラーT細胞応答）を起こさない状態を免疫寛容といい、自己抗原に対する免疫寛容を特に自己寛容という。自己免疫疾患は、自己寛容の破綻によって生じる。

2 免疫寛容を維持する機構

① 反応細胞を物理的に排除するクローンの除去（クローン除去説）：リンパ球のうち、T細胞は胸腺で成熟してキラーT細胞とヘルパーT細胞に分化する。その過程で、細胞はふるいにかかれ、自己に有害な細胞や役に立たない細胞は取り除かれる。

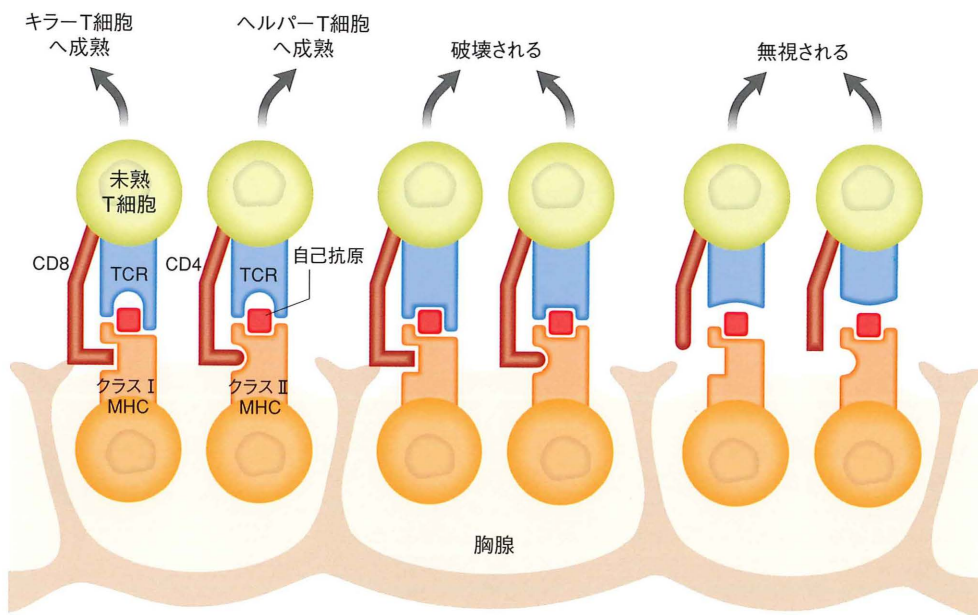
② クローンの麻痺または機能不全（クローンアネルギー）：自己抗原に結合しても、抗原だけでなく適当な共刺激因子がT細胞に提示されないと免疫応答ができない。

③ サプレッサーT細胞が自己免疫反応を抑制的に作用させる。

④ 免疫反応から自己抗原を隔離させる。

胸腺内でのT細胞の分化段階で起こるクローン除去

MHC分子を認識し、かつ自己抗原を認識しない細胞は成熟し増殖する。自己抗原とMHC分子を認識する有害なレセプターをもつT細胞は破壊される。自己のMHC分子を認識できない細胞（無益な細胞）は無視され、結局死滅する。



3 自己免疫疾患

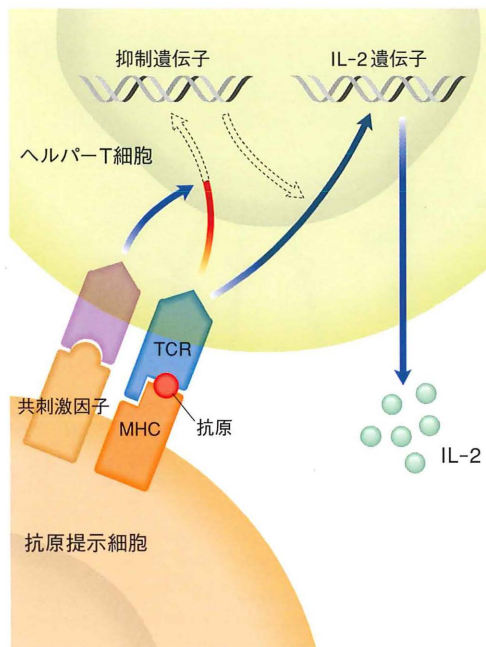
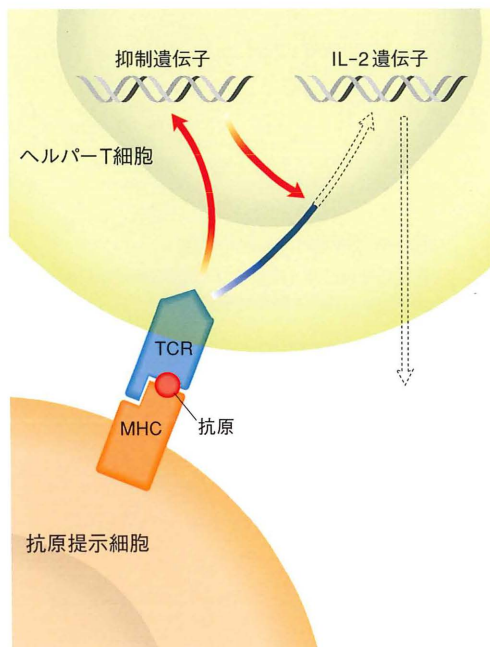
自己の組織に向けられた抗体を自己抗体という。その中には免疫応答の調節や障害された組織や老化組織の除去に役立っていたり、少量なら健康人でも持っているようなものもある。しかし、自己抗体が過剰に作られたり、**自己組織に反応するT細胞が発現**したりすると組織障害が起こる。そうして発生した病気を自己免疫疾患という。

自己免疫疾患は、臓器特異性の点から2群に大別される。自己免疫反応が主に限定された一器官または組織に起こる場合を臓器特異的、複数の器官に起こる場合を臓器非特異的(全身性)自己免疫疾患という。しかし、実際にはかなりの重複がみられる。

成熟T細胞で起こるクローンアネルギー

左：ヘルパーT細胞のクローンがその抗原レセプター(TCR)を介して抗原(抗原とMHC分子の複合体)とだけ遭遇すると、負のシグナルが伝達され、インターロイキン-2(IL-2)遺伝子の活性化シグナルが非可逆的に遮断される。

右：一方、抗原と同時に第2のシグナル(共刺激因子)と遭遇すると、共刺激因子はTCRを介する負のシグナル経路を遮断し、IL-2を産生して免疫応答が起こる。



自己免疫疾患の分類

臓器特異的疾患

| 疾患 | 抗原 |
|-------------|-------------------------|
| 橋本甲状腺炎 | 甲状腺ペルオキシダーゼ サイログロブリン |
| 悪性貧血 | 内因子 |
| インスリン依存型糖尿病 | 膵臓β細胞 |
| アジソン病 | 副腎細胞 |
| 自己免疫性溶血性貧血 | 赤血球細胞膜抗原 |
| グレーブス病 | TSHレセプター |
| 重症筋無力症 | アセチルコリンレセプター |
| 天疱瘡 | 細胞間基質 |
| ギラン・バレー症候群 | 末梢神経 |
| 多発性筋炎 | 筋肉 |

いくつかの器官を侵す疾患

| | |
|-------------|----------|
| グッドパスチャー症候群 | 腎と肺の基底膜 |
| 多内分泌腺疾患 | 複数の内分泌器官 |

臓器非特異的疾患

| 疾患 | 抗原 |
|------------------|---------------------|
| 全身性エリテマトーデス(SLE) | DNA, 核抗原 |
| 慢性活動性肝炎 | 核, DNA |
| 強皮症 | 核, 肺, 腎 |
| 原発性胆汁性肝硬変 | ミトコンドリア |
| 慢性関節リウマチ | IgG(リウマチ因子) 関節組織 |
| 強直性脊椎炎 | 椎骨 |
| 多発性硬化症 | 脳と白質 |
| シェーグレン症候群 | 外分泌腺, 腎, 肝, 甲状腺 |

(医科免疫学入門. MEDSI, p.49, 1996)

感染・炎症・免疫

免疫 immunity

9 免疫不全

免疫系のいずれかに欠陥があるため、生体防御不全を生じている状態を免疫不全という。免疫不全症には、多くは遺伝による免疫系自身の欠陥に起因する原発性（先天性）免疫不全症と、もともと正常であった免疫系が二次的に障害されて発生する続発性（後天性）免疫不全症とがある。

1 原発性（先天性）免疫不全症

この疾患の頻度はさきめてまれである。幹細胞不全、食食機能異常、補体機能不全、B細胞・T細胞機能不全など、免疫系の欠陥によって起こる。

2 続発性（後天性）免疫不全症

原発性よりはるかに高頻度に認められる。本症の素因として、①栄養不良、②細胞性・体液性免疫系因子の喪失、③腫瘍、④細胞傷害性薬剤/放射線、⑤感染症（特にHIVによる感染症）、⑥他の疾患（糖尿病など）との合併症などが挙げられる。

3 後天性免疫不全症候群（AIDS）

レトロウイルス 逆転写酵素をもつRNAウイルスをレトロウイルスという。動物の遺伝子に内在するレトロウイルスと外在性のレトロウイルスに大別される。1つのウイルス粒子には2本のRNA遺伝子（いずれもプラス鎖）が含まれ、その遺伝子を取り囲むgagタンパク質と外被を構成するenvタンパク質からなっている。細胞に感染すると、RNA遺伝子が逆転写酵素によって二本鎖DNAに置き換えられる。二本鎖DNAの両端には長い末端反復配列（LTR）がつくられて、細胞DNAに組み込まれる。組み込まれたウイルス遺伝子をプロウイルスといい、細胞DNAの複製と挙動をとにする。AIDSの発症に関わる外

在性のレトロウイルスとしてhuman immunodeficiency virus (HIV) が知られている。HIVの場合、envは前駆体タンパク質gp160が、ウイルス粒子表面に存在するgp120と膜通過タンパク質gp41の2種の成熟タンパク質に分かれる。

AIDSの病態発生 HIVレセプターは、CD4 T細胞に発現されている。CD4はマクロファージにもあり、さらに弱いながらも他の細胞にも発現されている可能性がある。**HIVは外被タンパク質gp120を介してCD4 T細胞表面に吸着する。**その結果、ヘルパーT細胞の機能は低下し、次第に免疫機構全体が破綻してしまう。**マクロファージに感染した場合にはIL-1産生が低下し、逆にTNF- α 産生が亢進する。**

⬇ AIDSにおける免疫学的変化

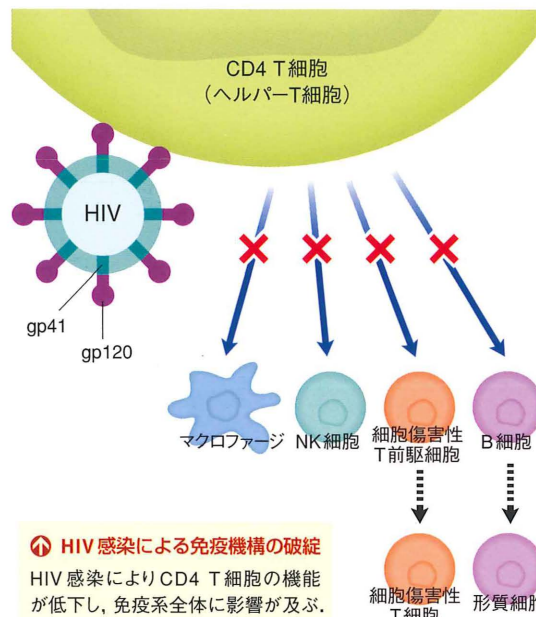
CD4 T細胞絶対数の減少（ $< 200/\mu\text{l}$ でAIDSと診断）

遅延型過敏反応の低下
可溶性抗原に対する増殖反応低下
抗原刺激後のIL-2産生能低下（*in vitro*）
マイトゲンに対する反応の低下（*in vitro*）
血中 β_2 ミクログロブリンの上昇
高 γ グロブリン血症、特にIgA、IgG₁、IgG₃、IgM
NK細胞活性の軽度低下

（医科免疫学入門。MEDSI, p.83, 1996）

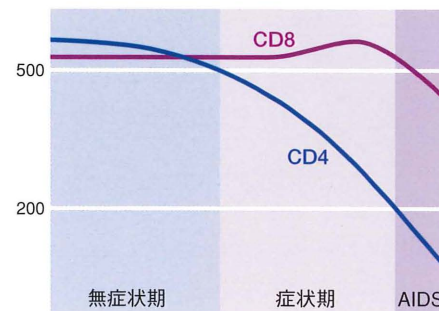
⬇ AIDS患者にみられる日和見感染

| | | |
|------------|--------------|----------|
| 原虫 | ニューモシスチス・カリニ | 肺炎 |
| | トキソプラズマ | 脳炎 |
| 真菌 | クリプトコッカス | 肺炎・脳炎 |
| | アスペルギルス | 脳炎 |
| | カンジダ | 粘膜（口腔など） |
| ミコプラズマ | | 肺炎 |
| サイトメガロウイルス | | 脳、眼、肺 |



⬇ HIV感染後のT細胞の変化

病期の進行に伴ってCD4 T細胞の絶対数は減少するが、CD8 T細胞は微増する。



10 臓器移植と免疫抑制剤

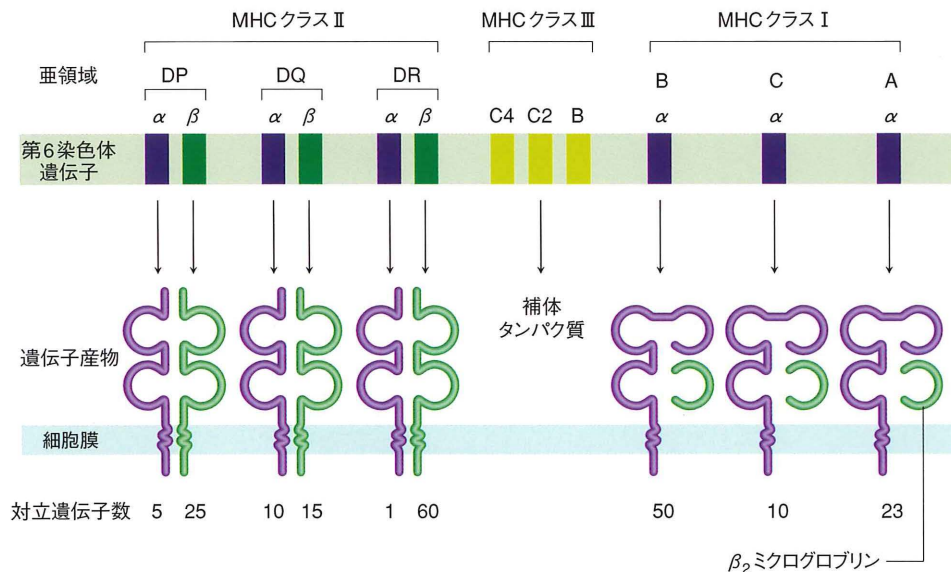
免疫抑制剤は、機能しなくなった臓器を他人の正常な臓器と取り替える臓器移植において、移植後に起こる拒絶反応を抑えるためになくてはならない薬剤である。

1 移植抗原

免疫系に認識されうる移植細胞上の抗原は移植抗原と呼ばれ、**個人個人で異なるMHC分子**が深く関わっている。ヒトでは、MHC遺伝子はHLA遺伝子と呼ばれ、4つの別々の遺伝子座A、B、C、Dからなる。これらは、MHCクラスI（A、B、C）とクラスII（3つのD）分子をコードする。各個人はそれぞれの遺伝子座において、ホモ接合体あるいはヘテロ接合体の対立遺伝子をもっている。

① ヒトのHLA遺伝子座とその産物

クラスIおよびクラスIIのHLAは、第6染色体上の遺伝子複合体にコードされている。クラスI分子の非多型性の β_2 ミクログロブリンは第15染色体上の遺伝子によってコードされている。クラスIII遺伝子は補体の構成成分C2、C4分子、およびB因子をコードしている。クラスI分子とクラスII分子の対立遺伝子数は膨大で、その遺伝子産物が移植抗原として認識される主要組織適合性抗原である。それには100万通りにも達する組み合わせがある。

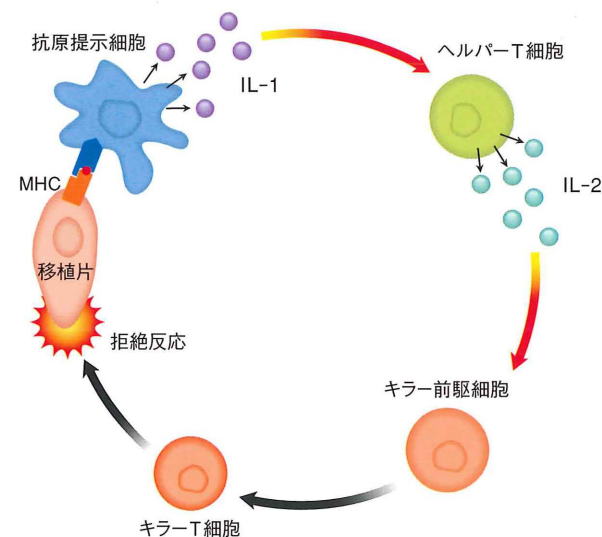


2 拒絶反応

一般に、同種移植を行うと宿主内で拒絶反応が起こる。この際、宿主は移植片の移植抗原を認識し、一方的に移植片に対して免疫学的攻撃を起こす。これを宿主対移植片反応（HVG反応）という。これに対し、移植片自体の中に一定数の免疫担当細胞（T細胞）が含まれ、かつ宿主が種々の原因で免疫不全状態に陥っている場合には、宿主は移植片に対しHVG反応を起こすことができず、反対に移植片に含まれるT細胞によって宿主側の同種抗原が認識され、移植片側による一方的な免疫反応が起こる。これを移植片対宿主反応（GVH）という。GVHを引き金として宿主の組織が障害され、一種の免疫疾患（移植片対宿主病）が引き起こされる。

① 拒絶反応のメカニズム

抗原提示細胞が移植片の組織適合抗原（移植抗原）を認識し、IL-1を産生する。IL-1はヘルパーT細胞に働き、ヘルパーT細胞はIL-2を産生するようになる。IL-2はキラー前駆細胞を成熟させてキラーT細胞にする。このキラーT細胞が移植片を攻撃する。



3 免疫抑制剤

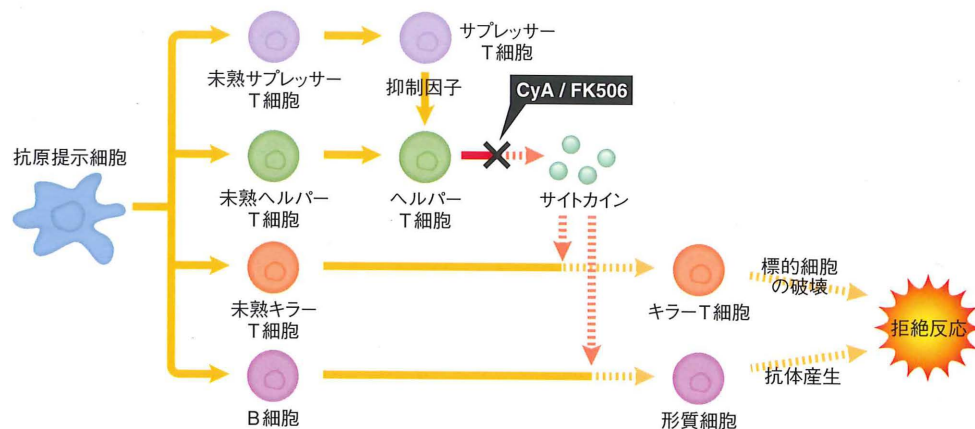
免疫抑制剤は、臓器移植後に起こる HVG や GVH のような拒絶反応を抑えるのになくはない薬剤である。しかし、拒絶反応を抑える免疫抑制剤は、生体の防御システムそのものを破壊する危険性を常に秘めている。

サイクロスポリン A

1980 年初頭にサンド社のボレル博士らによって導入されたサイクロスポリン A (CyA) は、いくつかある免疫抑制剤の中でも最も代表的な存在であり、臓器移植の成功に大きく貢献している。この薬剤は、臓器移植だけでなく、慢性関節リウマチ、喘息、アトピー性皮膚炎などの自己免疫疾患の治療にも有効である。しかし、一方では腎臓に対する為害性が指摘され、現在では他の薬と併用して CyA の使用量を少しでも減らす工夫がなされている。

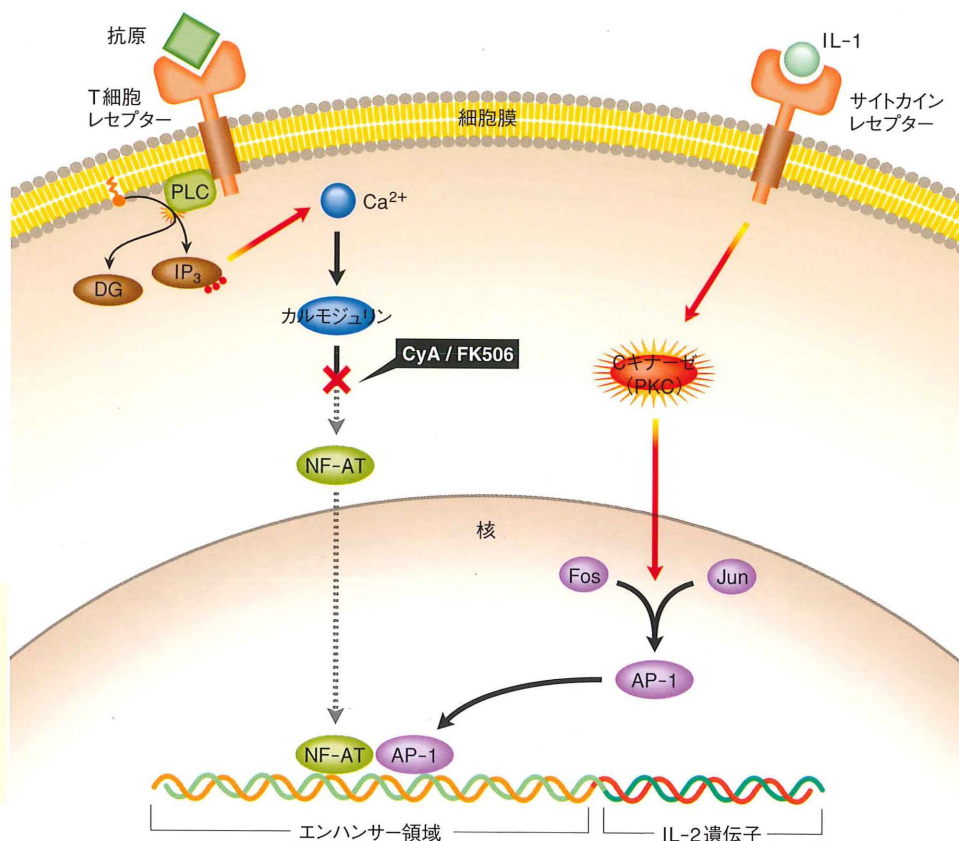
FK506

FK506 は、土壌の中から発見された放線菌の培養濾液に存在する生理活性物質であり、1984 年に藤沢薬品工業の筑波探索研究所で発見された。化学構造はマクロライド系に属し、CyA とは全く異なっている。CyA の数十倍から数百倍の免疫抑制効果があることが示され、拒絶反応が現れた後でもそれを抑える効果があること、また副作用があまりないことなどが報告されている。



免疫抑制剤による免疫応答の抑制

免疫応答は、抗原提示細胞、T 細胞、B 細胞による段階的な相互作用によって進行する。CyA や FK506 は、ヘルパー T 細胞がサイトカインを産生するのを阻害することによって、免疫応答の進行を抑える。



免疫抑制剤による IL-2 遺伝子活性化の阻害

T 細胞における IL-2 遺伝子の発現には、T 細胞レセプターからの刺激によるホスホリパーゼ C / Ca^{2+} 調節を介する経路の活性化と、サイトカインレセプターからの刺激によるプロテインキナーゼ C を介する経路の活性化が必要とされている。CyA および FK506 は前者の経路を阻害する。