

医学部医学科2年
免疫学講義 10/5/2017

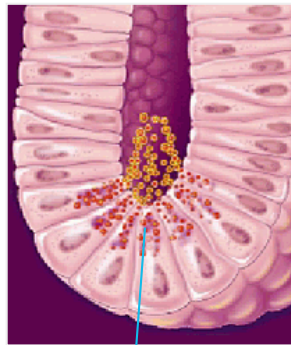


第2章-1: 宿主防御と感染に関する自然免疫

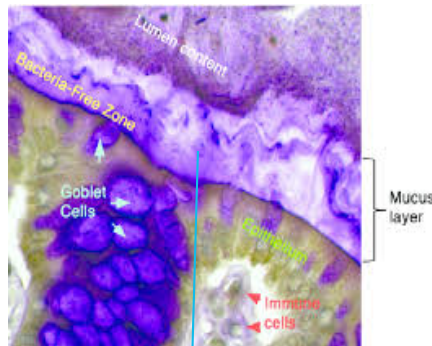
久留米大学医学部免疫学准教授

溝口 恵美子

病原体に対する障壁（第一の防衛）



小腸のパネート細胞に産生される抗菌ペプチド



杯細胞によって産生されたムチンによって保護されたゾーン

物理的障壁： 上皮細胞、粘液、涙
鼻腔の線毛、液体・気体の流れ

化学的障壁： 低pH (例外、ピロリ菌)
酵素 (リソチーム、ペプシン)
抗菌ペプチド (デフェンシン)

微生物学的障壁： 常在細菌

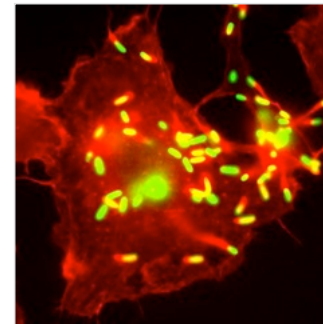
初期感染に対する3種類の応答



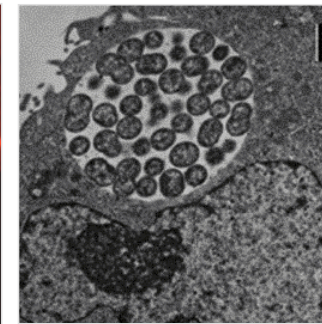
血液・リンパ・間質



上皮細胞表面
例: コレラ菌、大腸菌、
ピロリ菌、淋菌



細胞質内
例: ウィルス、クラミジア
リケッチア

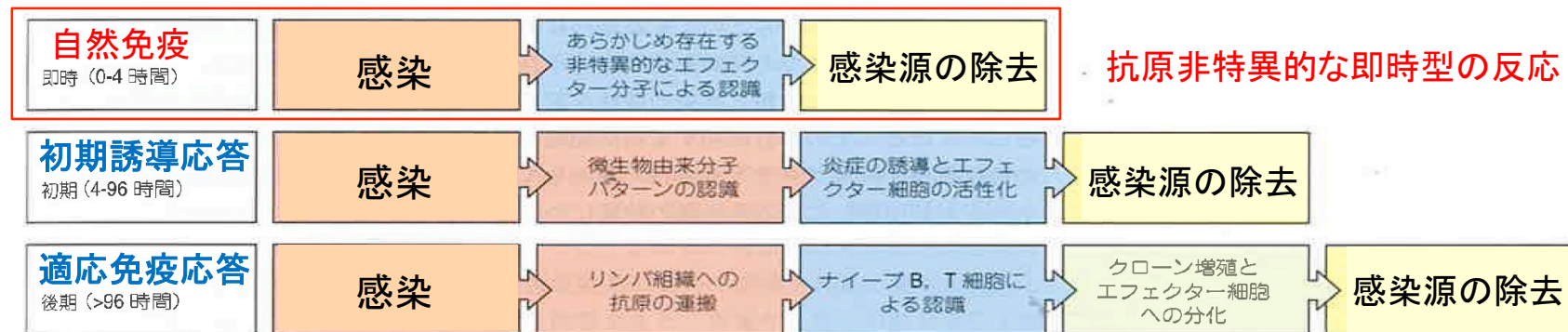


小胞体内
例: チフス菌、レジオネラ、
エルシニア、トリパノゾーマ

詳しくは, p43
図2.3 参照

細胞外

細胞内

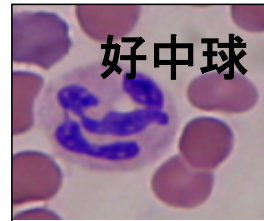


ヒトでよくみられる細菌感染源

細菌	グラム陽性球菌	ブドウ球菌	黄色ブドウ球菌
		レンサ球菌	肺炎レンサ球菌, 化膿レンサ球菌
	グラム陰性球菌	ナイセリア	淋菌, 髄膜炎菌
	グラム陽性桿菌		ジフテリア菌, 炭疽菌, リステリア・モノサイトゲネシス
	グラム陰性桿菌		チフス菌, フレクスナー赤痢菌, カンピロバクター・ジェジュニ, コレラ菌, ペスト菌, 緑膿菌, マルタ熱菌, インフルエンザ菌, レジオネラ, 百日咳菌
	ファーミキューテス	クロストリジウム	破傷風菌, ボツリヌス菌, ウェルシュ菌
	スピロヘータ	スピロヘータ	梅毒トレポネーマ, ボレリア ワイル病レプトスピラ
	放線菌	ミコバクテリア	結核菌, らい菌
	プロテオバクテリア	リケッチア属	発疹チフス, リケッチア
	クラミジア	クラミジア属	トラコーマクラミジア
	モリキュート	マイコプラズマ属	肺炎マイコプラズマ

細胞内感染

自然免疫担当細胞



好中球

貪食

NADPH

骨髄系 G-CSFで分化

炎症が始まると最初に
感染部位に集まる
短命 (貪食後すぐ死ぬ)



膿



マクロファージ

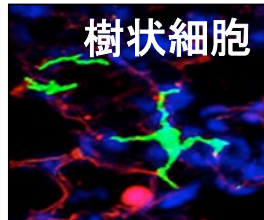
貪食

抗原
提示

NADPH

骨髄系

肝臓: クッパー細胞
皮膚: ランゲルハンス細胞 (CD1a陽性)
骨: 破骨細胞



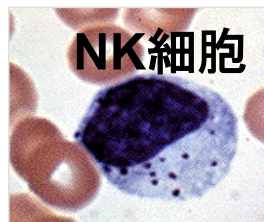
樹状細胞

貪食

抗原
提示

骨髄系

GM-CSFとIL-4により単球から組織で分化
CD11c陽性、MHC class-IIを高発現
自然免疫と獲得免疫の橋渡しに重要な役割を担う
ピノサイトーシス(飲作用)機能を持つ



NK細胞

リンパ球系

顆粒を持つ大型リンパ球
キラーレクチン様レセプター(KLR)ファミリーとキラー細胞免疫グロブリン様レセプター(KIR)ファミリーを発現
細胞障害性を有して、ウィルス感染細胞や腫瘍細胞を排除
NK細胞機能不全患者ではヘルペス感染の感受性亢進

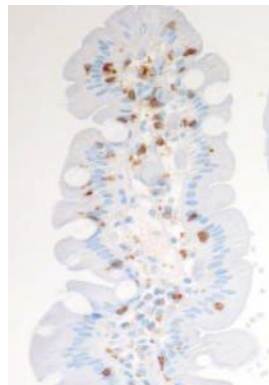
NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (ニコチンアミドアデニン ジヌクレオチドリン酸)

自然免疫様リンパ球



B1 B細胞

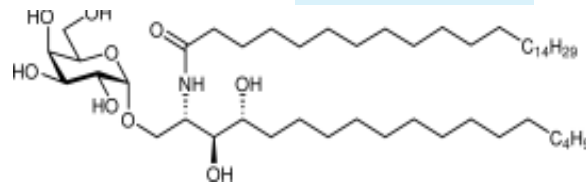
免疫記憶はない
細胞表面にCD5を発現
腹腔、胸腔に存在して自己再生する
自然抗体と呼ばれるIgM isotypeの抗体を産生
自然抗体は病原体表面の多糖抗原に抗原非特異的に結合



T細胞受容体 $\gamma\delta$ T細胞

免疫記憶はない
皮膚や腸管上皮中に存在する
原始生物にも存在
MHC非依存性で特殊な抗原を認識
免疫活性を誘導するインターフェロン (IFN)- γ を急速に分泌

NKT細胞



インバリエントT細胞受容体 α 鎖を有し、免疫記憶はない
CD1d拘束性で糖脂質抗原を認識
IFN- γ 、インターロイキン (IL)-4、IL-10を急速に分泌

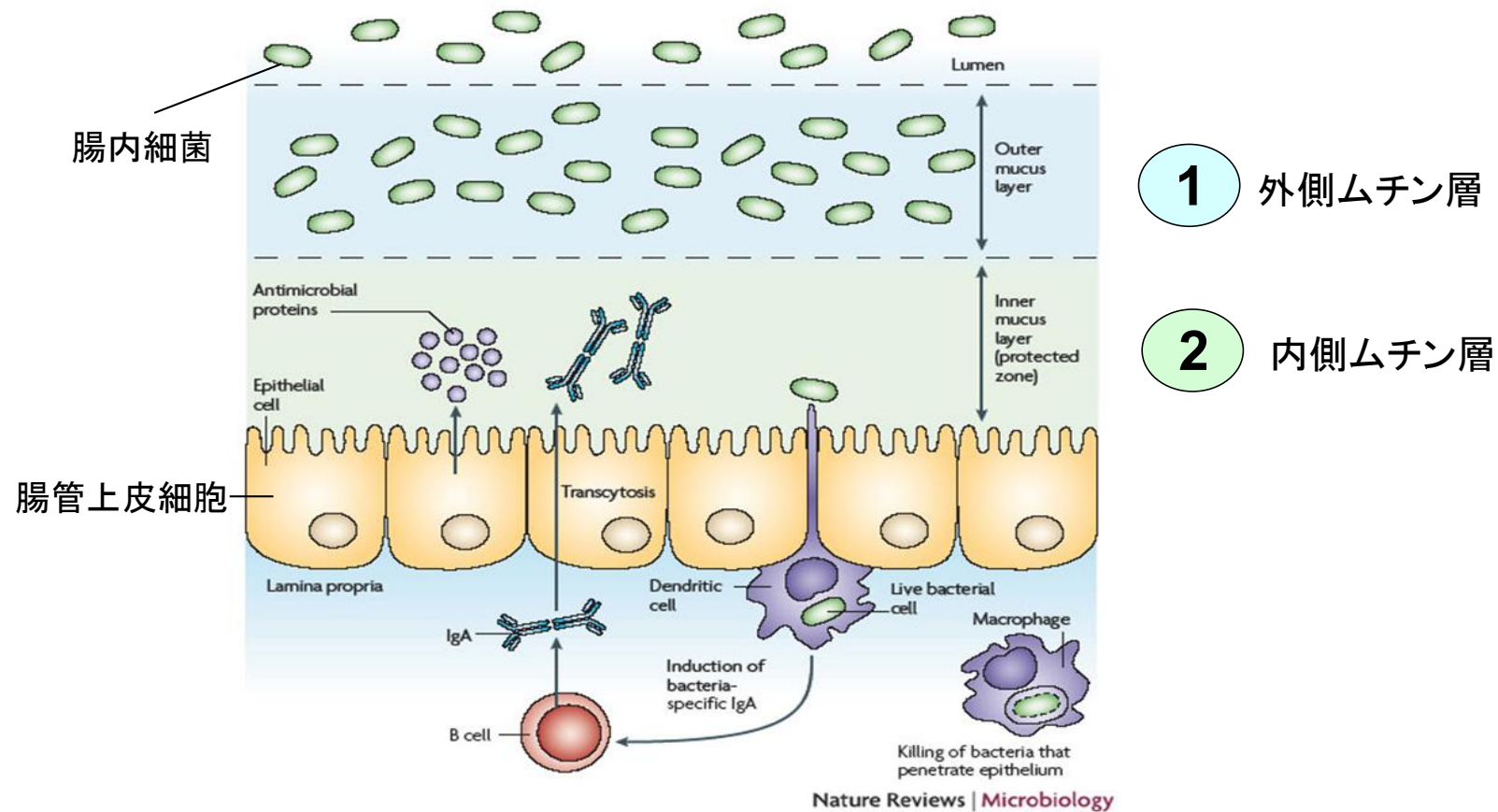
Invariant: 変化しない、不変の

粘膜上皮機構と防御のメカニズム

- 呼吸器系の粘膜上皮:上皮線毛(cilium) → 呼吸器
 - 腸管蠕動による感染因子の移動
 - 胃酸による低pH
 - 上部消化管の消化酵素、胆汁酸塩、脂肪酸、リン脂質の産生
 - 涙や唾液中の酵素(リゾチーム、ホスホリパーゼA)
 - 小腸パネート細胞 (クリプチジン、 α/β デフェンシン)
 - 皮膚、呼吸器、泌尿器がつくる抗菌ペプチド
 - 常在細菌叢による上皮細胞における病原微生物との競合
- 消化器
- 全身



健常人の腸管上皮は2層のムチン層で構成されている



炎症の4主徴



腫脹
(edema)



発赤
(redness)



発熱
(fever)



疼痛
(pain)

サイトカイン分泌が関与している

活性化したマクロファージや樹状細胞はサイトカインを産生する

IL-1:

血管内皮の活性 (血管透過性亢進＝腫脹、血流亢進＝発赤、熱感),
局所破壊が起こった部位での産生 (疼痛)
痛み物質(疼痛)と熱物質(発熱)産生誘導
炎症の促進

TNF- α :

血管内皮の活性 (血管透過性亢進＝腫脹、血流亢進＝発赤、熱感)
リンパ流量増加(腫脹)痛み物質
痛み物質(疼痛)と熱物質(発熱)産生誘導
炎症の促進

IL-6:

肝臓のC反応性タンパク質(CRP)産生誘導、リンパ球活性

IL-8:

好中球の遊走惹起

IL-12:

Th1 T細胞の分化誘導、NK細胞の活性化

TNF- α は生体に対して諸刃の剣の役割を担う



敗血症性ショック

いったん感染が血流に広がるとTNF- α が局所感染をとどめるのと同時に、大きな障害を誘導する

敗血症: 全身性のTNF α の産生を誘導し、全身性の血管拡張、血管透過性亢進による血漿量の減少によるショックを惹起する

IFN- α 、IFN- β は抗ウイルス作用を有する



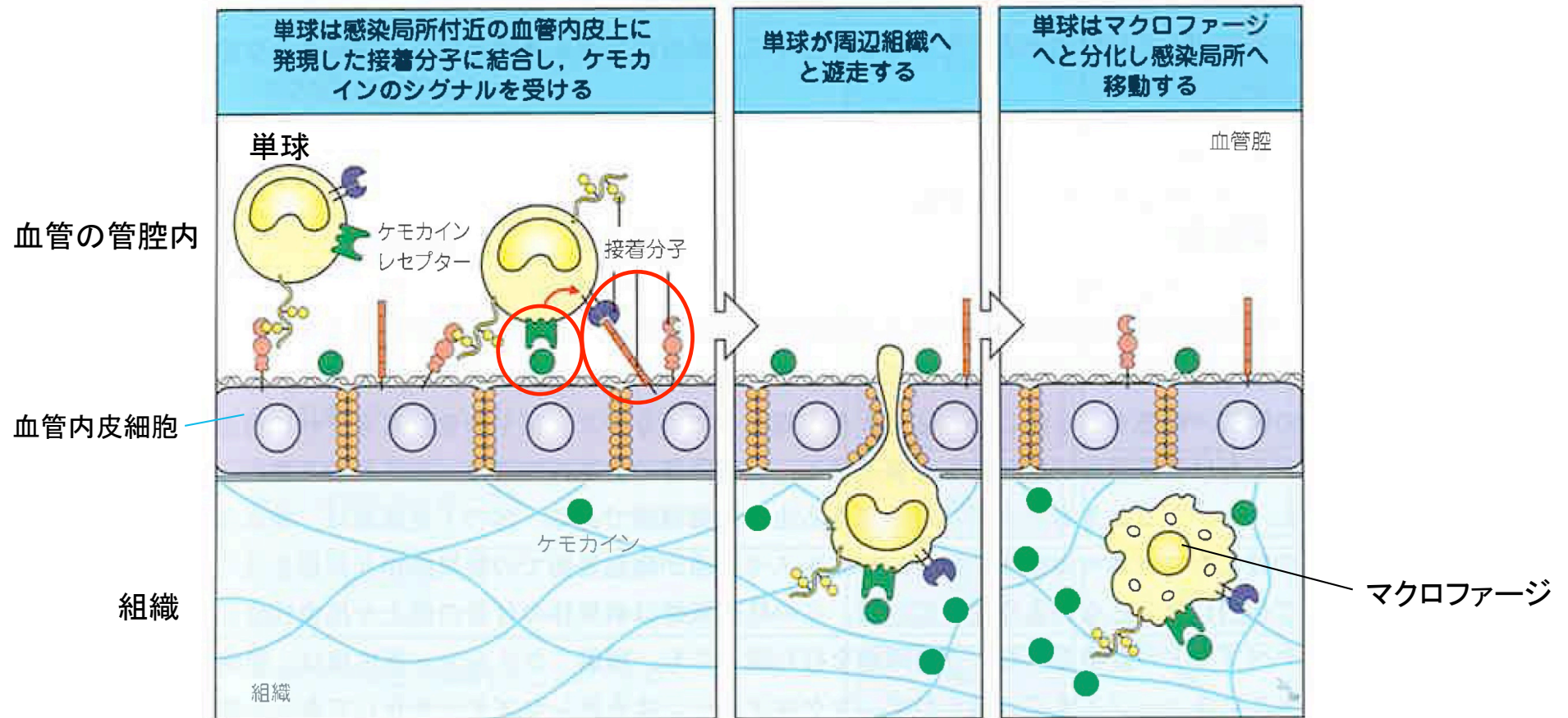
C型肝炎ウイルス

ウイルス感染は、循環型の樹状細胞である形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cells)からのIFN- α とIFN- β の産生を誘導

IFN- α ・IFN- β :

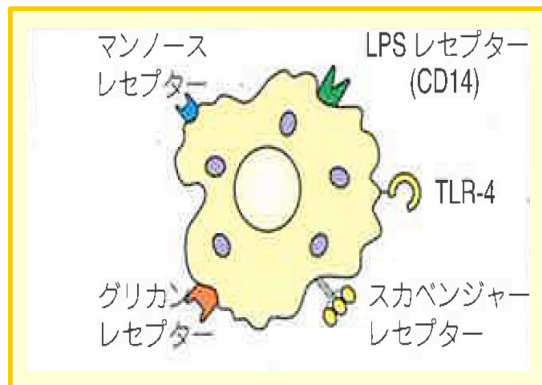
ウイルス複製に対する宿主細胞の抵抗性を亢進
(ウイルスの増殖抑制)

単球からマクロファージへの分化

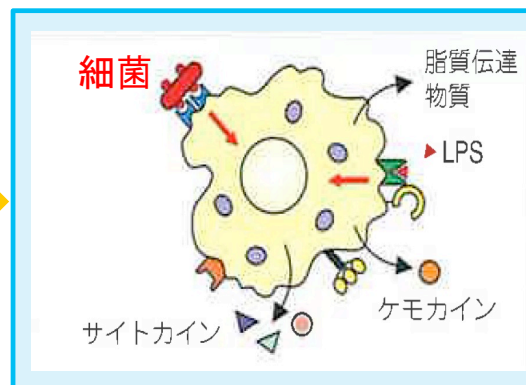


病原体を最初に迎え撃つマクロファージ

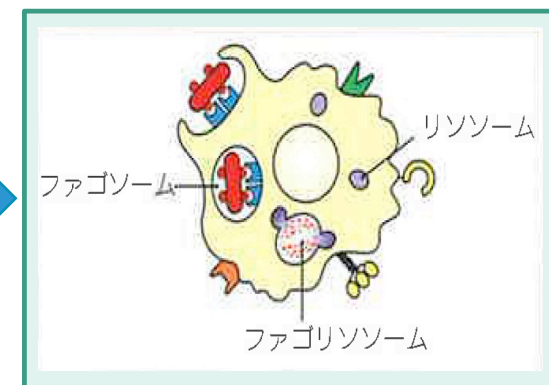
Mφは多くの微生物構成成分
に対するレセプターを発現している



Mφ上のレセプターに細菌が
結合するとサイトカインや伝達
物質の分泌が誘導される



Mφは結合した細菌を
貪食して消化する



scavenging= cleaning

自然免疫系におけるパターン認識

レセプターの特徴	自然免疫	適応免疫
ゲノム上で受け継がれた特異性	Yes	No
ある特定の細胞にすべて発現される (マクロファージなど)	Yes	No
迅速な応答を引き起こす	Yes	No
広範囲の病原体を認識 (抗原非特異性)	Yes	No
特定のタイプの幅広い分子構造と相互作用する	Yes	No
多くの遺伝子部分に分かれてコードされている	No	Yes
遺伝子再編成を必要とする	No	Yes
クローン性の分布 (抗原特異性)	No	Yes
多様な分子構造を認識することができる	No	Yes

自然免疫系のレセプター

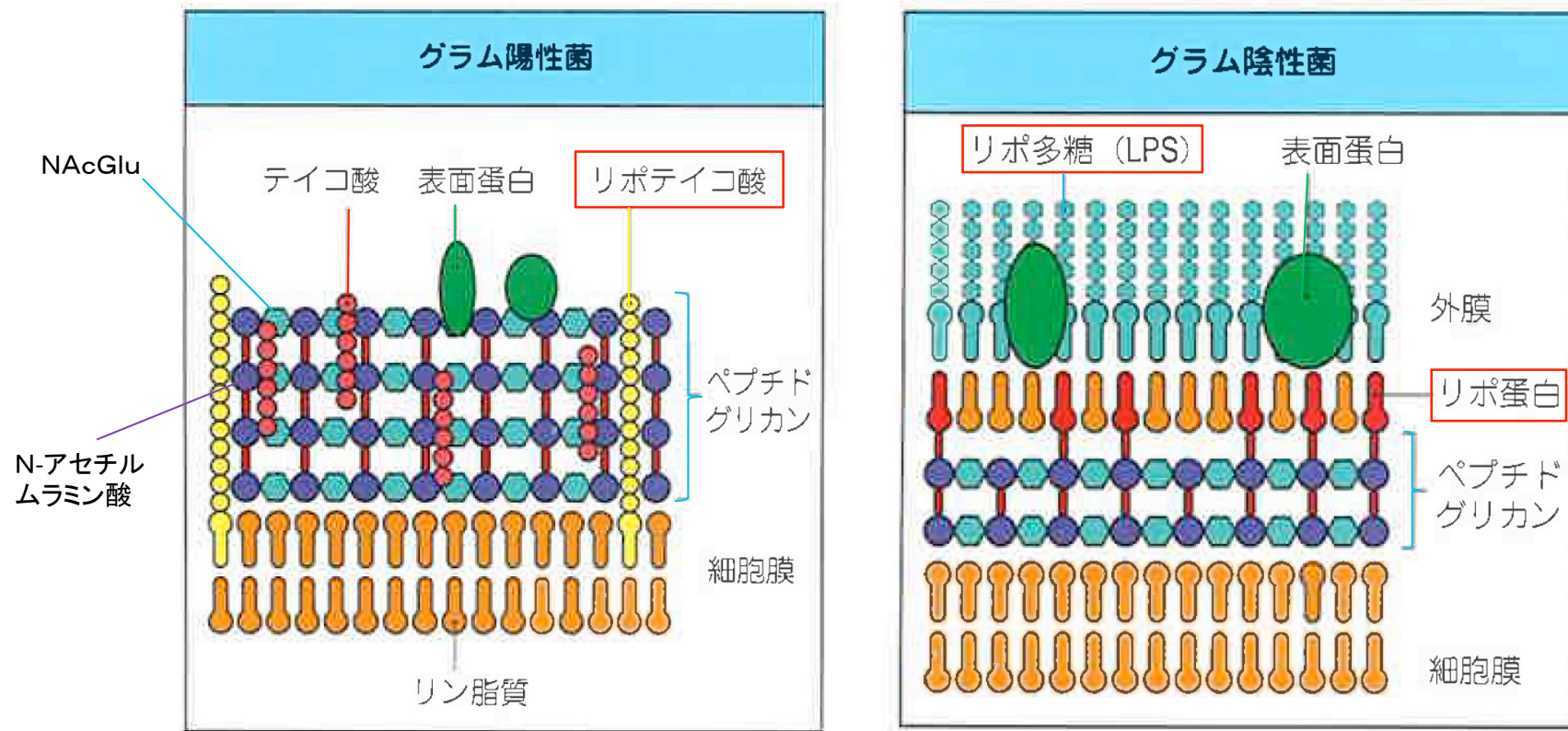
適応免疫系のレセプター

病原体を認識するパターン認識レセプター（PRR）

- 自然免疫系は、病原体上に発現する特定の分子構造を認識して自己と非自己とを識別する。
- 特定の分子構造とは？
→ 病原体関連分子パターン（Pathogen-Associated Molecular Pattern: PAMPs）
- パターン認識レセプター（PRR）によってPAMPsが認識される。
- PAMPsとPRRの例
 - リポ多糖（Lipopolysaccharide: LPS）→ TLR4 によって認識
 - ペプチドグリカン（peptidoglycan）→ TLR2によって認識
 - ムラミルジペプチド（muramyl dipeptide: MDP）→ NOD2によって認識
- マンノース結合レクチン（mannose-binding lectin: MBL）：血漿中に存在するレセプター
- マクロファージ マンノースレセプター：貪食細胞の表面に存在するレセプター

次のページの
スライド参照

細菌の細胞壁の構造



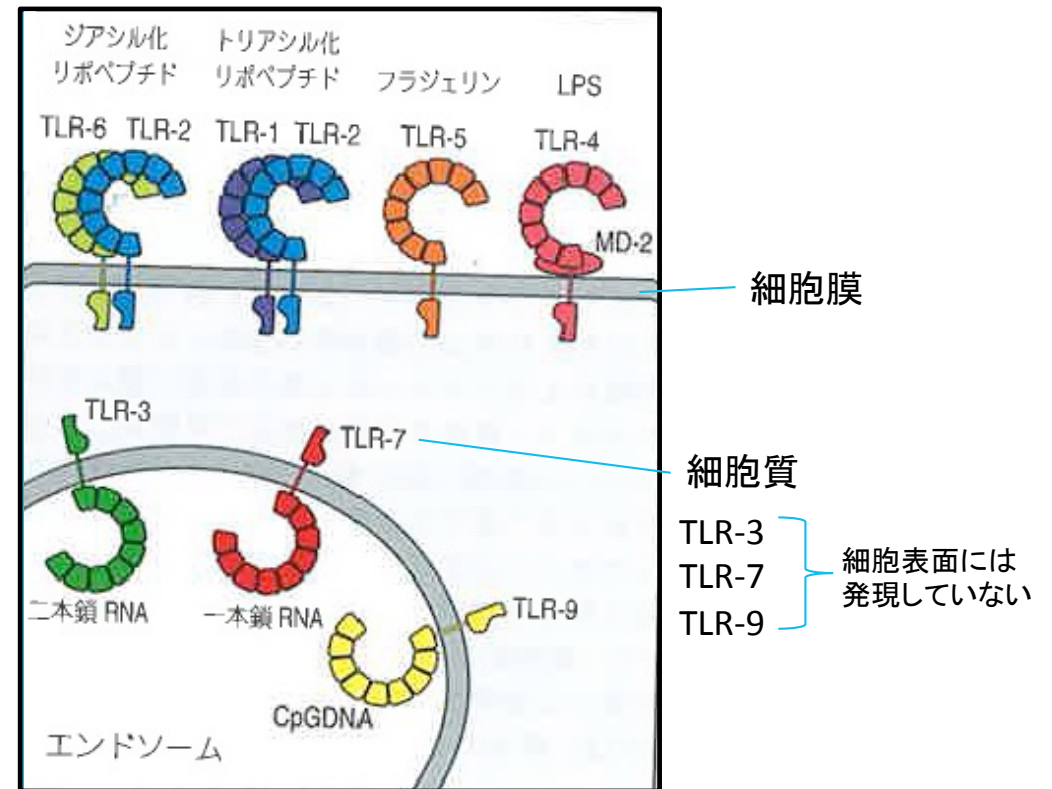
Toll-like Receptor (TLR)は病原体の種類を認識する



自然免疫における病原体と自己の区別

生体：パターン認識レセプター
Pattern recognition receptor (PRR)

Toll様レセプター (Toll-like receptors: TLR)

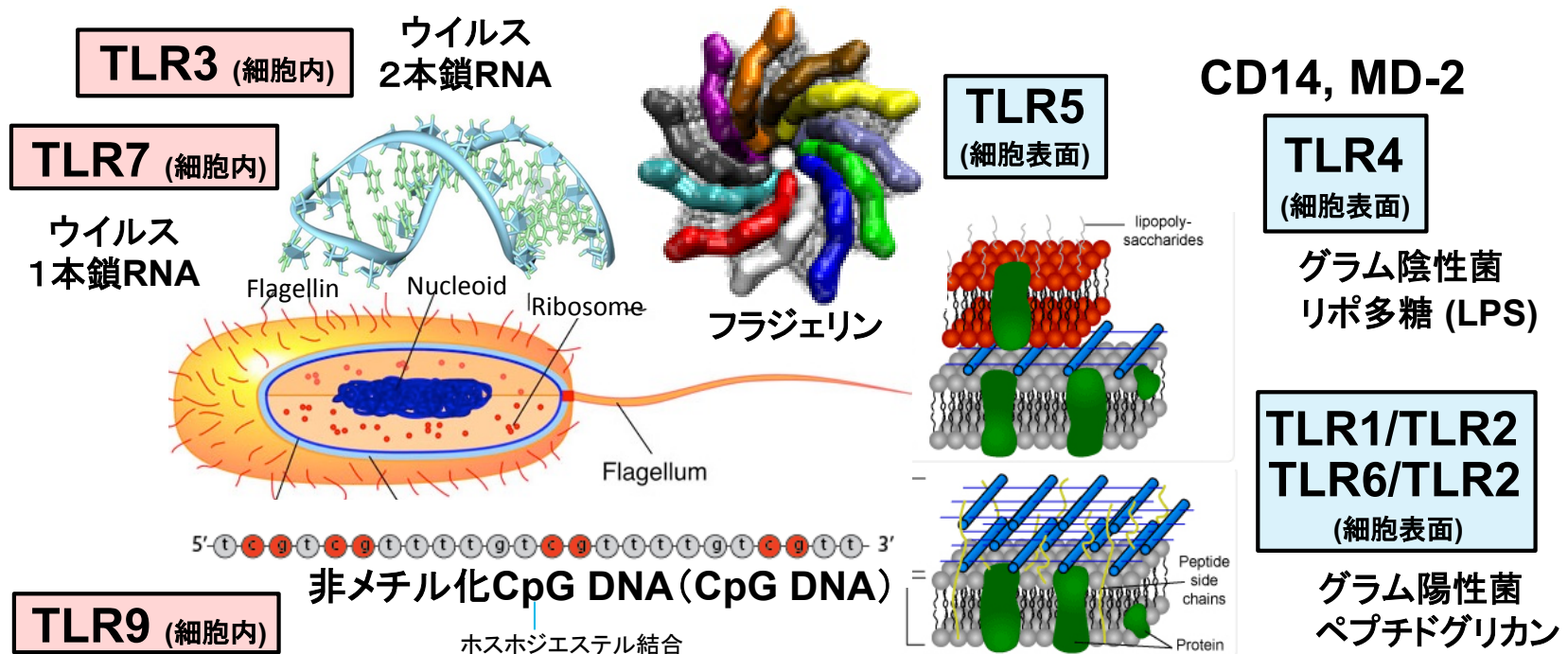


Toll-like Receptor (TLR)は病原体の種類を認識する

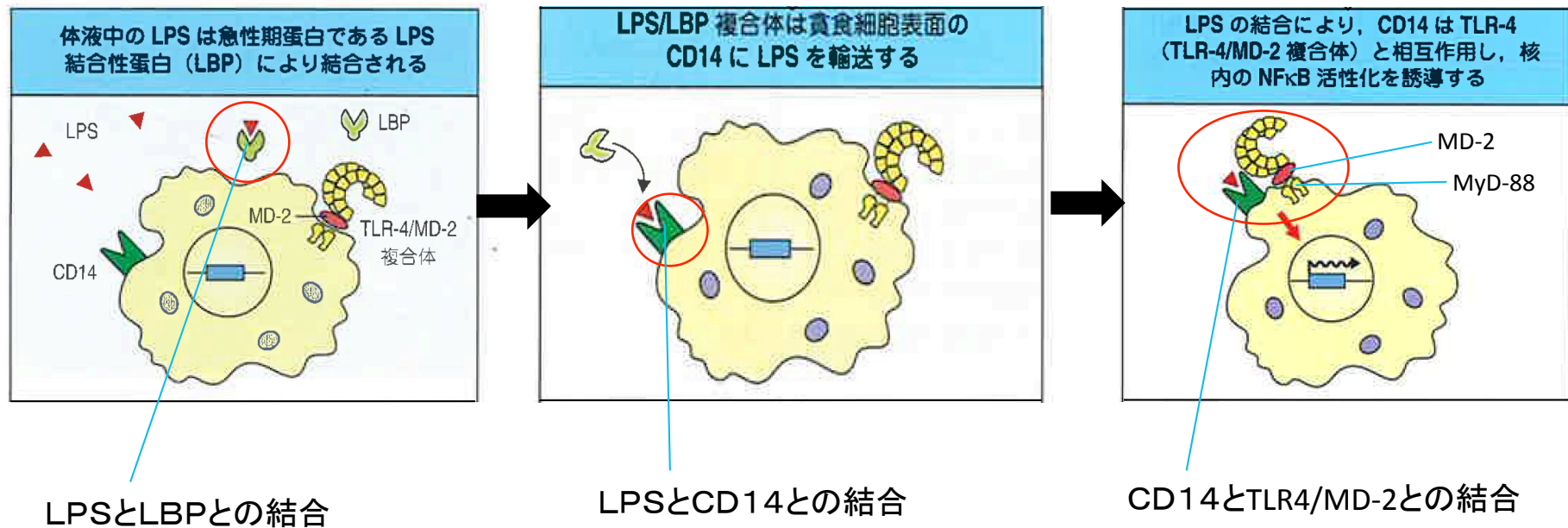
病原体：病原体関連分子パターン

Pathogen-associated molecular pattern: PAMP

病原体の表面には分子構造の繰り返しがある

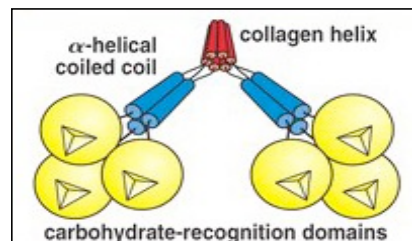


グラム陰性菌のLPSはTLR-4を介して細胞内シグナルを伝達する

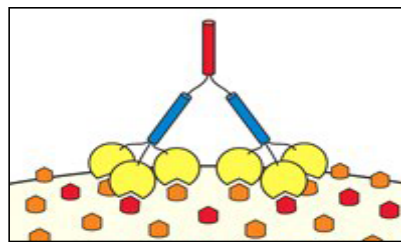


マンノース結合レクチン (Mannose-binding lectin, MBL)

- MBLはMBP (マンナン結合蛋白)とも呼ばれ、マンノースやN-アセチルグルコサミンにCa依存性に結合する。
- MBLはオリゴマー構造をしている。
- 各ドメイン構造を持つ束状の蛋白で、血漿中に存在する。
 - ① システインに富むドメイン ② コラーゲン様ドメイン ③ ネックドメイン
 - ④ 糖鎖認識ドメイン
- マンノースやフコース残基が規則正しい間隔で配置されている病原体表面に結合する

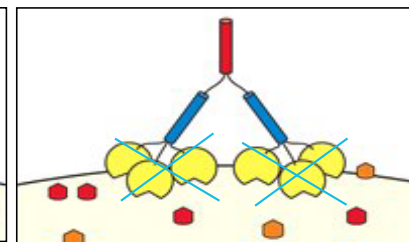


MBL



病原体表面

規則正しい間隔なので
MBLが結合できる



ヒト細胞表面

不規則な間隔なので
MBLが結合できない

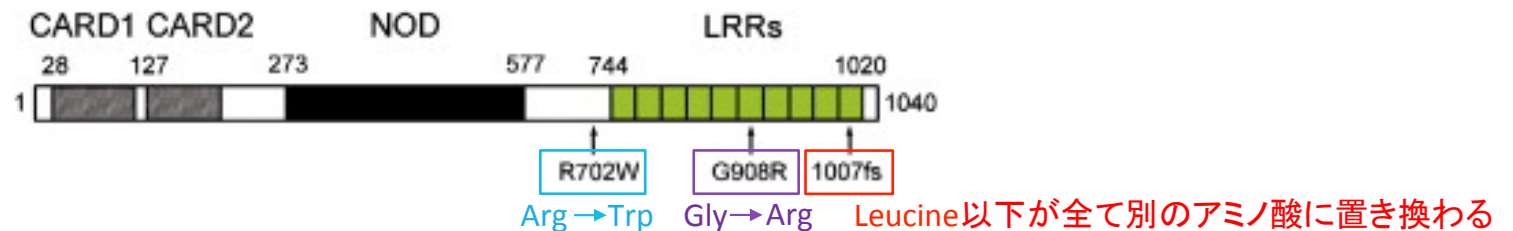
NOD (Nucleotide-binding oligomerization domain)

- NOD は細菌の分解産物や構成成分に対するレセプターで、細胞質内に存在する。

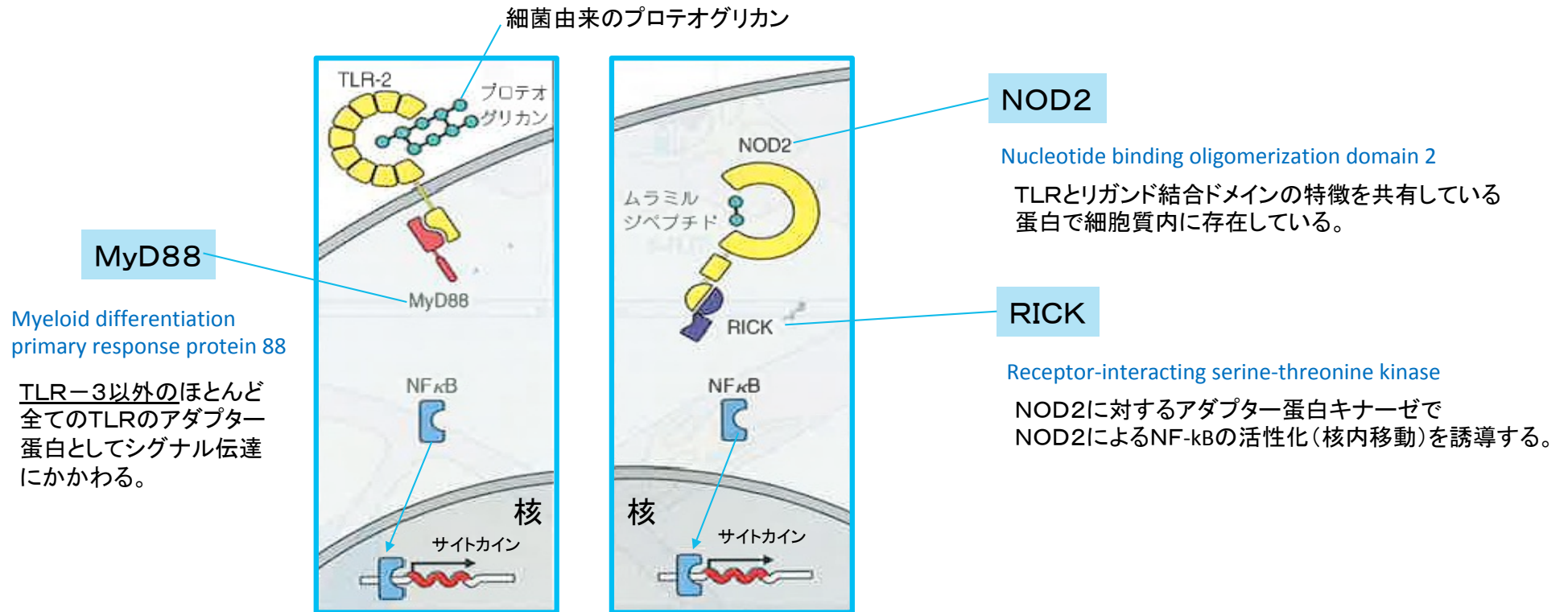
NOD1: グラム陰性菌の分解産物 γ -グルタミルジアミノピメリンを認識

NOD2: グラム陰性と陽性菌のペプチドグリカンの成分であるムラミルジペプチド (MDP)を認識
小腸のパネート細胞から α デフェンシン(抗細菌蛋白)の発現誘導

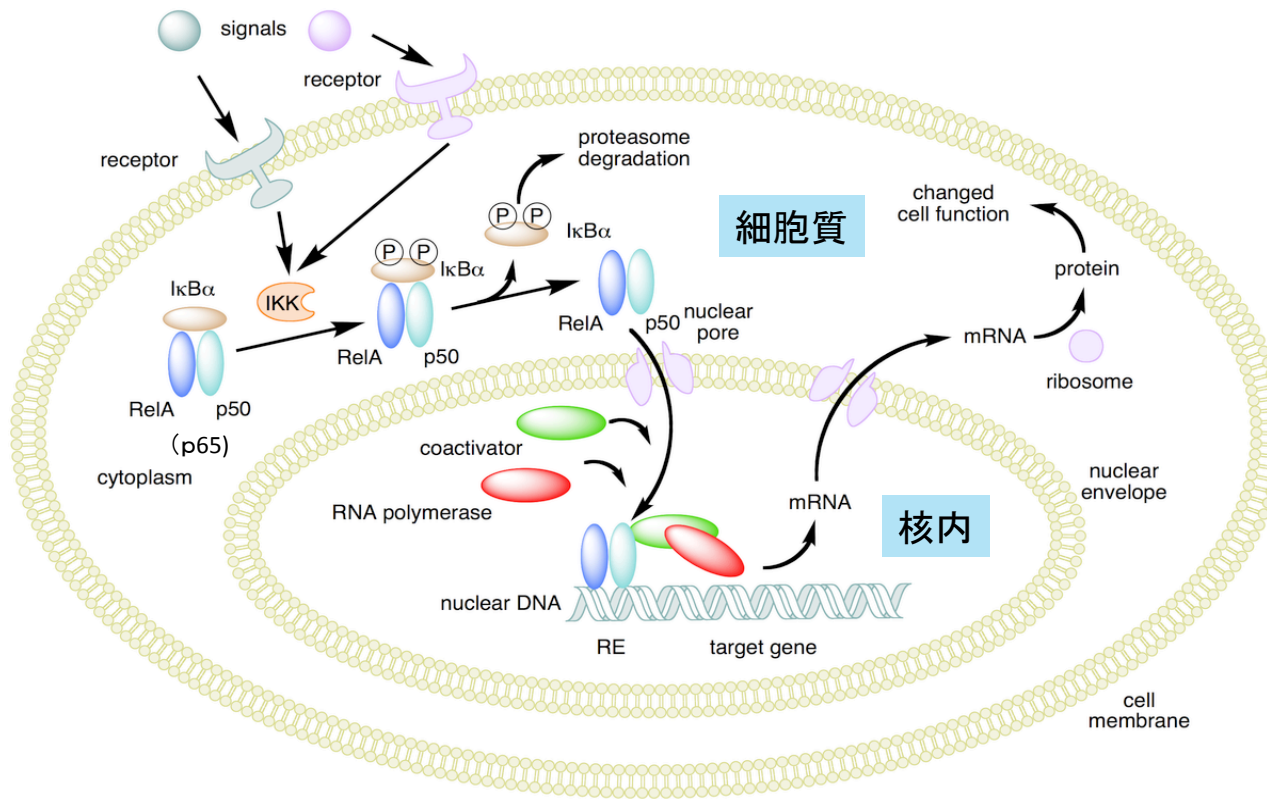
- NOD2はIBD(炎症性腸疾患)も感受性遺伝子の一つである。



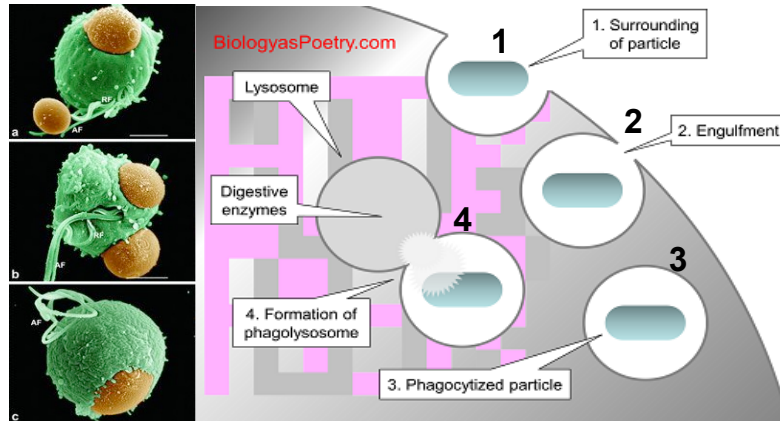
NOD蛋白は細菌感染のセンサーとして機能する



転写因子 NF- κ Bの核内移行によるシグナル活性化

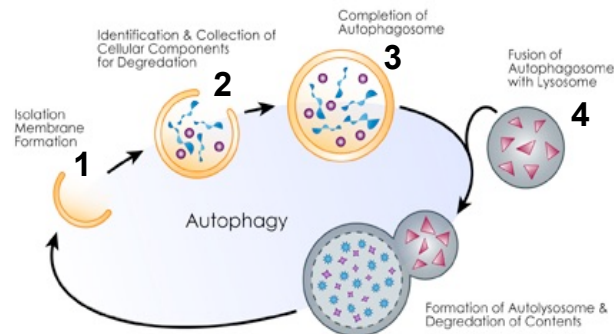


病原体の貪食 (Phagocytosis): 細胞外にいる病原体を食べる



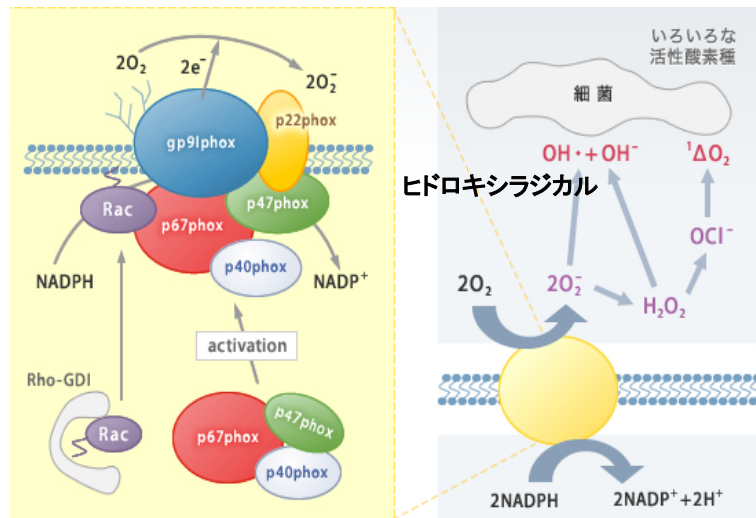
1. 細胞膜で囲まれる
2. 病原体を包み込む
3. ファゴソームの形成と同時に内部は好酸性に変わる
4. 抗菌作用を持つ酵素・ペプチドを含有するリソソームと融合してファゴリソソームを形成し、細菌を殺菌

オートファジー (Autophagy, 自食): 細胞内に侵入した病原体を食べる, リステリアの様にファゴソームを破壊できる病原体を細胞質内で再度捕獲する



1. LC3, Atg5-12等が結合開始し膜の一部を形成
2. 病原体を取り囲む
3. オートファゴソームの形成
4. 抗菌作用を持つ酵素・ペプチドを含有するリソソームと融合してオートリソソームを形成し、細菌を殺菌

膜結合性NADPHオキシダーゼ



好中球はスーパーオキシドアニオン(O₂⁻)と過酸化水素(H₂O₂)を産生してカタラーゼ陽性・過酸化水素非産生病原体を殺菌する

カタラーゼ陽性菌: 黄色ブ菌、クレブシエラ、大腸菌、結核菌、アスペルギルス、カンジダ

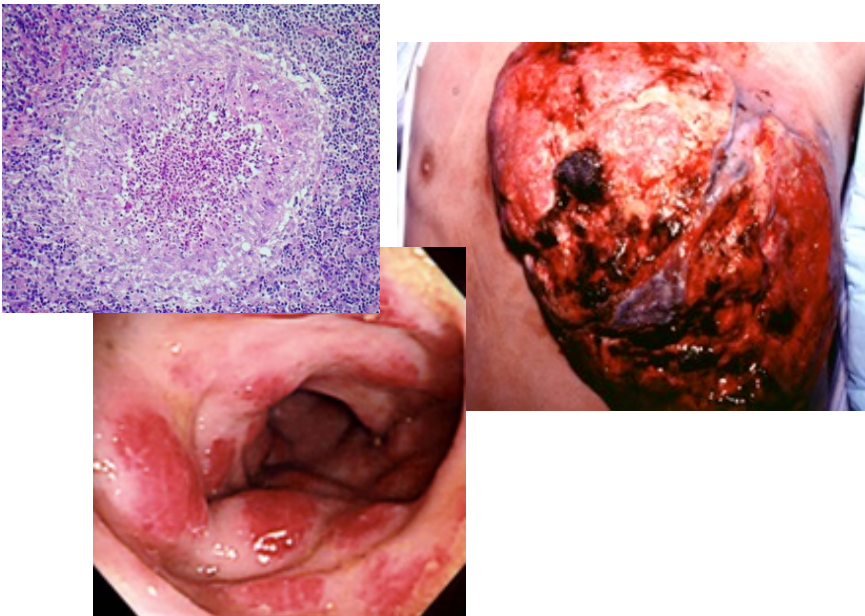
カタラーゼ陰性菌: 肺炎球菌、溶連菌

膜結合性NADPHオキシダーゼはgp22phox, gp91phox, p47phox, P67phox, p40phox, Racと呼ばれる蛋白の複合体

Question: 先天性にNADPHオキシダーゼが欠失した遺伝性疾患は？

NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

慢性肉芽腫症（Chronic Granulomatous Disease: CGD）



- 劣性遺伝によるNADPHオキシダーゼの欠失
- 男児のgp91phoxの遺伝子異常が75%
- 日本で200-400患者、平均余命25-30歳
- 好中球の機能障害のため代償性の好中球増加
- 乳児期よりカタラーゼ陽性・過酸化水素非産生病原菌による、肉芽腫を伴う化膿性皮膚炎、腸炎、肺炎、中耳炎、肝臓膿瘍、肛門周囲膿瘍を繰り返す。
- 診断: 活性酸素産生能の欠損