

医学部医学科2年  
免疫学講義 10/26/201



## 第8章-1: T細胞免疫応答(前編)

---

久留米大学医学部免疫学准教授  
溝口 恵美子

**Antigen-specific T cells are detained transiently in the lymph node where they become activated**

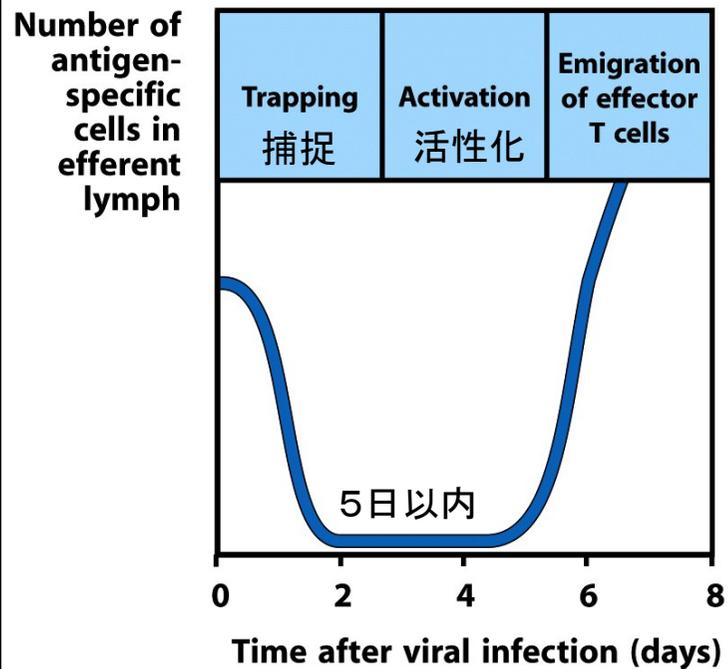
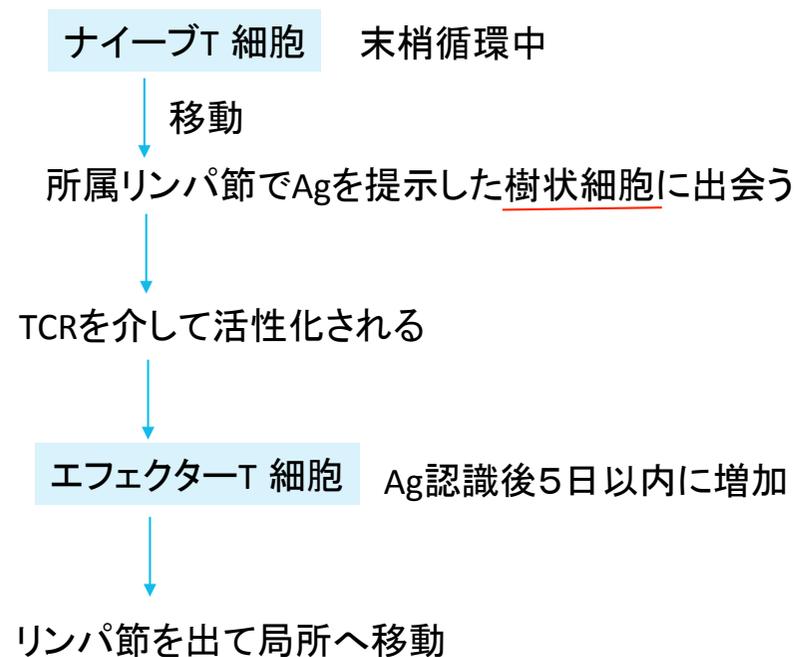


Figure 8-3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

リンパ組織における抗原特異的な  
ナイーブT細胞の捕捉と活性化



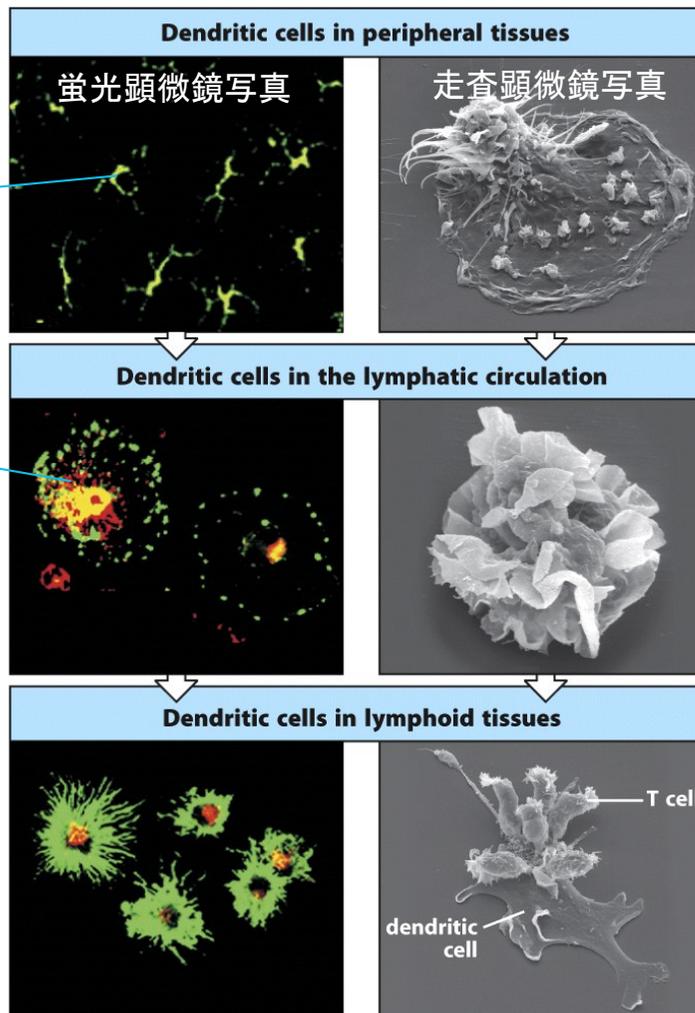
# いろいろな成熟段階の樹状細胞

MHC class II cells (green)  
 貪食能(+++)

lysosome (red)

Lysosome: an organelle in the cytoplasm of eukaryotic cells containing degradative enzymes enclosed in a membrane

貪食能(-)  
 T細胞に対する抗原提示(+++)



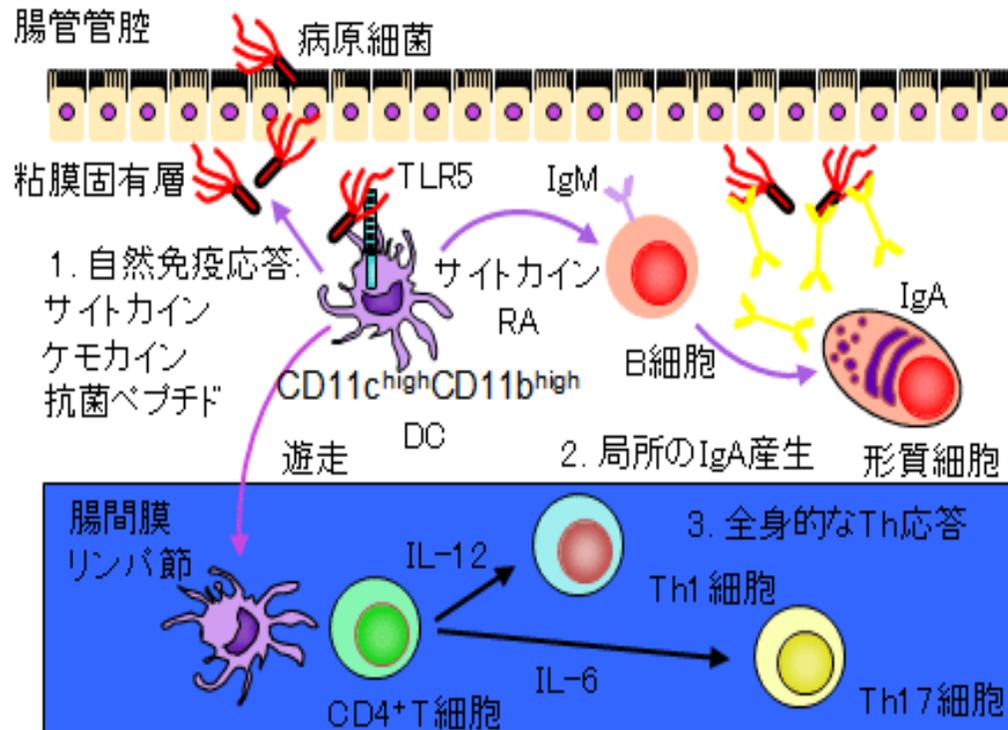
未熟樹状細胞

組織へ移動中の樹状細胞

成熟型樹状細胞

Figure 8-9 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

## 樹状細胞(Dendritic Cell: DC)の役割

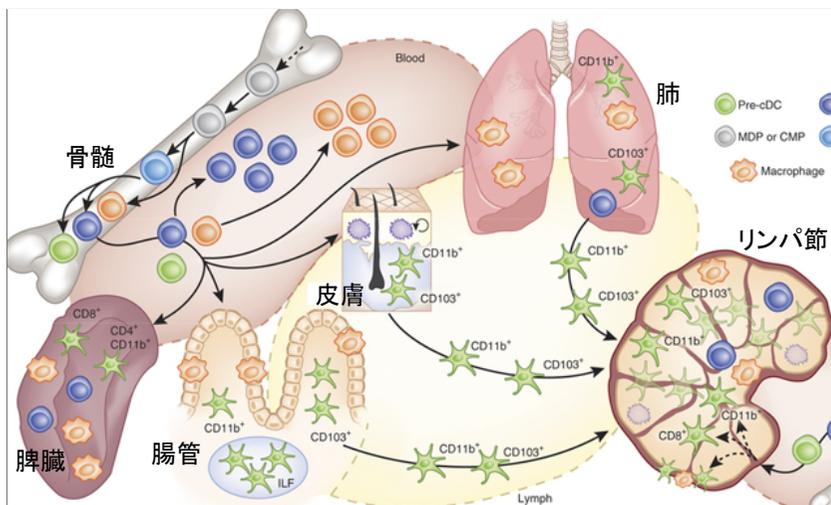


1) 細菌の鞭毛構成蛋白のフラジェリンを認識するTLR5が小腸固有粘膜層のCD11c<sup>+</sup>DC細胞に特異的に発現して、自然免疫を誘導する。

2) CD11c<sup>+</sup>DC細胞のなかでも特にCD11c<sup>high</sup>CD11b<sup>high</sup>の骨髄系DCが特異的にTLR5を発現している。

3) 骨髄系DCが感染防御に重要なIgA産生に必須の細胞で、抗原特異的なTh1細胞とTh17細胞の分化をTLR5刺激依存性に誘導する。

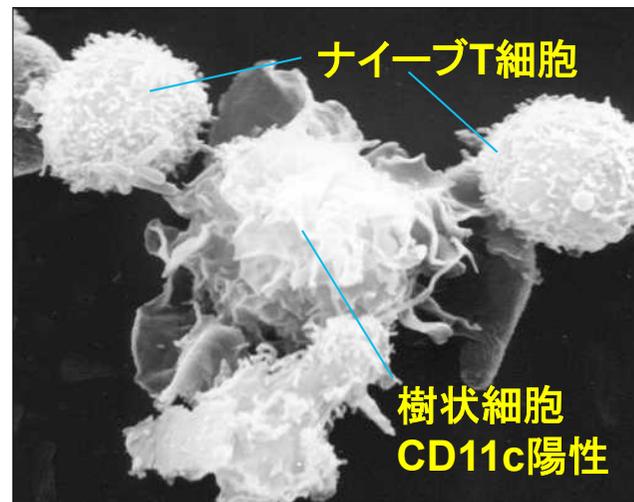
## 獲得免疫: T細胞を介する免疫系



局所で抗原を貪食した樹状細胞は、CCR7を介して所属リンパ節にホーミングして成熟する

未熟樹状細胞: 貪食能(+++)  
MHC class II、I (+)

MHC: Major histocompatibility complex  
主要組織適合遺伝子複合体、ヒトではHLAともよばれる

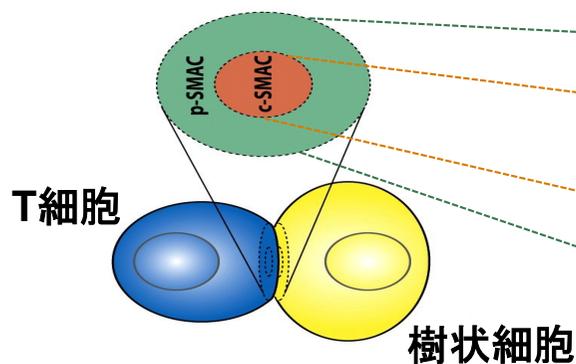
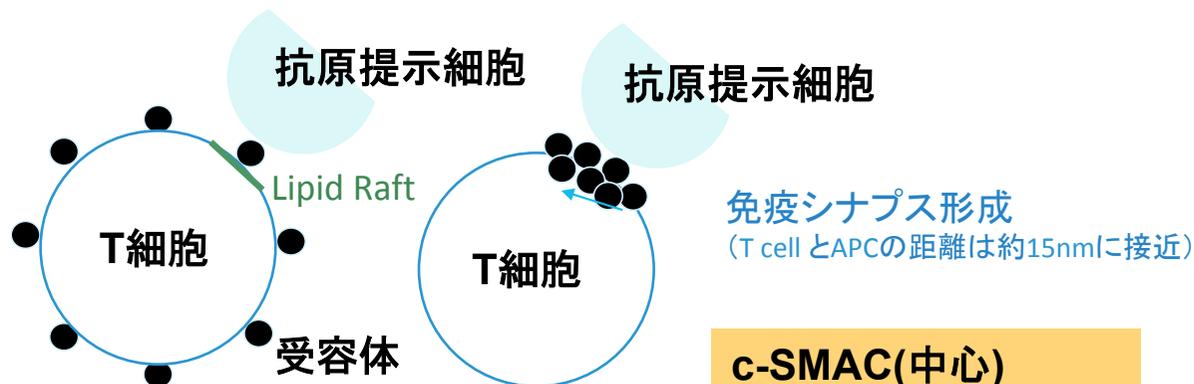
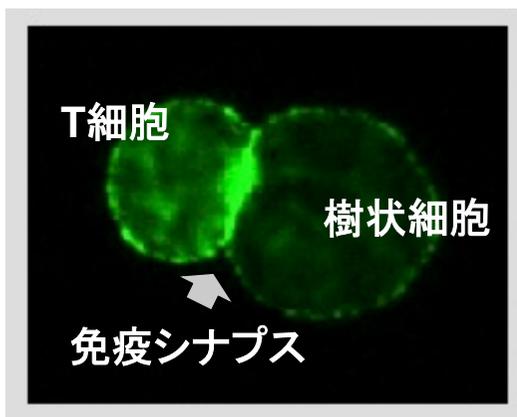


所属リンパ節内で成熟樹状細胞は、ナイーブT細胞に抗原を提示

↓  
ナイーブT細胞は、その抗原を記憶したメモリーT細胞に分化

↓  
ナイーブT細胞は、所属リンパ節に流入・流出の再循環を続けているが、抗原提示を受けた後は、リンパ節に数日留まりクローン増殖 (clonal expansion)を生じる

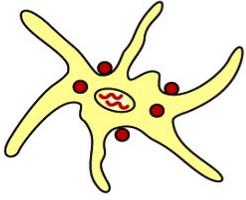
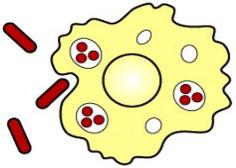
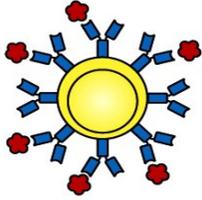
# T細胞上の抗原提示細胞との接触部位に Immunologic Synapse (免疫シナプス) 形成



<b>c-SMAC(中心)</b> TCR: T細胞受容体共 (補助) 刺激分子 シグナル分子	<b>Central</b>
<b>p-SMAC(中間・周辺)</b> CD4, CD2 接着因子 骨格蛋白	<b>Peripheral</b>
<b>d-SMAC(最外層)</b> CD45, CD44, CD43	<b>Distal</b>

SMAC: Supramolecular activation complex 超分子活性化複合体

### 3種類の抗原提示細胞の性質

	Dendritic cells	Macrophages	B cells
			
Antigen uptake	+++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells Viral infection	Phagocytosis +++	Antigen-specific receptor (Ig) ++++
MHC expression	Low on tissue dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues	Inducible by bacteria and cytokines - to +++	Constitutive Increases on activation +++ to ++++
Co-stimulator delivery	Constitutive by mature, nonphagocytic lymphoid dendritic cells ++++	Inducible - to +++	Inducible - to +++
Antigen presented	Peptides Viral antigens Allergens	Particulate antigens Intracellular and extracellular pathogens	Soluble antigens Toxins Viruses
Location	Ubiquitous throughout the body	Lymphoid tissue Connective tissue Body cavities	Lymphoid tissue Peripheral blood

1) 抗原摂取能

2) MHC分子の発現

3) 補助刺激分子の発現

4) 抗原提示能

5) 局在性

Figure 8-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

# ランゲルハンス細胞は皮膚で抗原を取り込み、リンパ組織に移動後T細胞に外来抗原を提示する

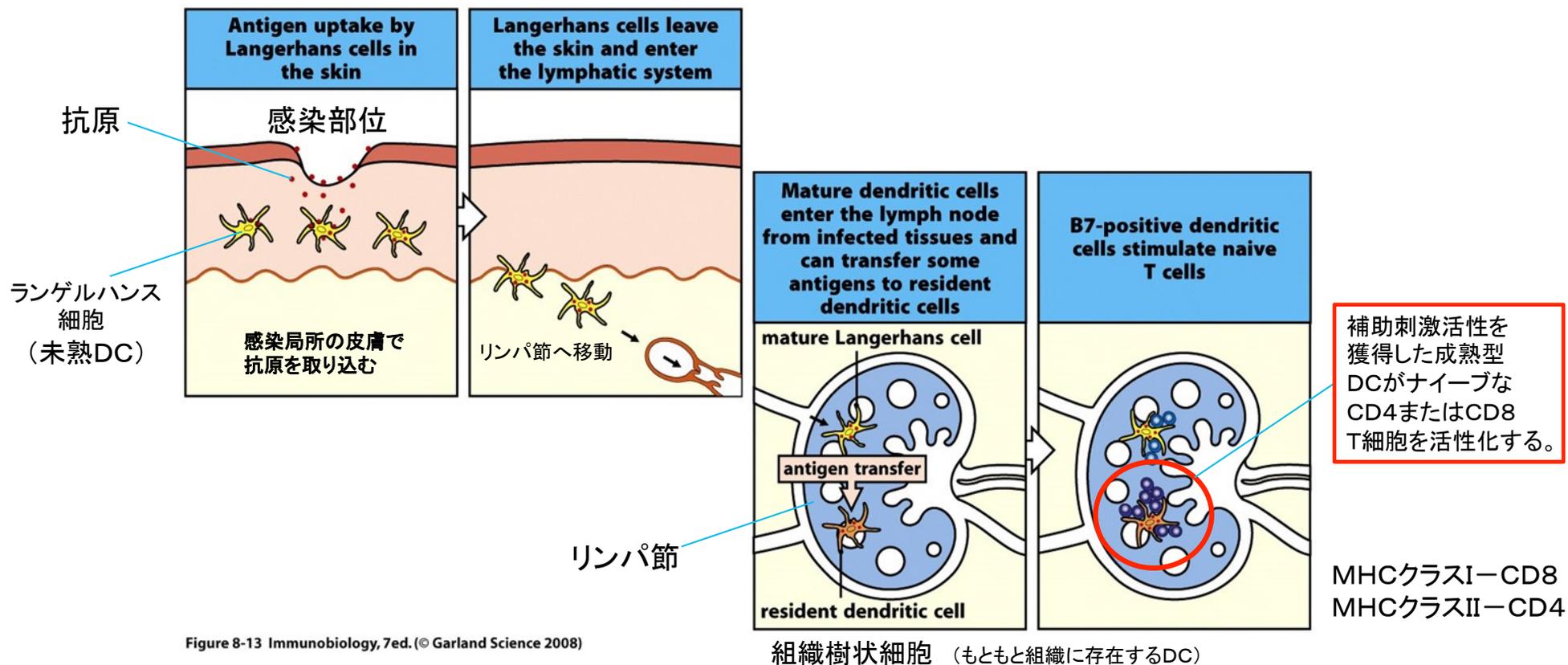


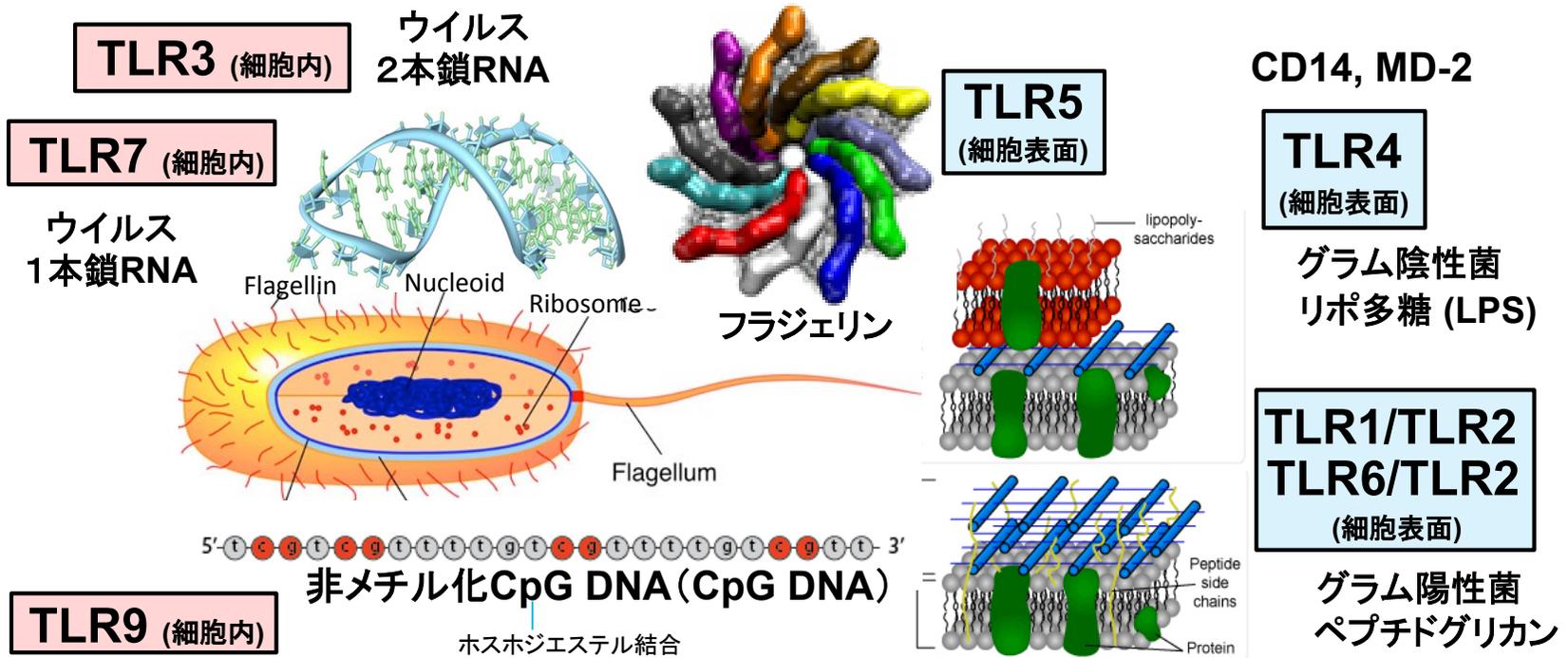
Figure 8-13 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

前回の復習

# Toll-like Receptor (TLR)は病原体の種類を認識する

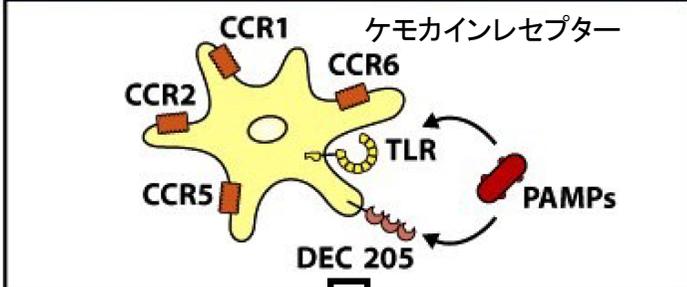
病原体：病原体関連分子パターン (PAMPs)

病原体の表面には分子構造の繰り返しがある



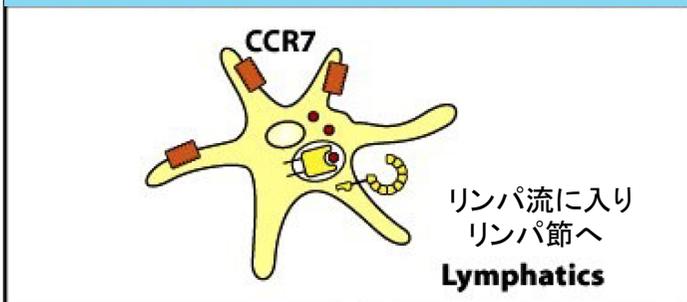
## 病原体によるTLRシグナルは、未熟DCのリンパ組織への移動と抗原処理を促進する

未熟DC細胞は末梢組織出病原体に出会い、PAMPにより活性化される。



**DEC205:** エンドサイトーシスを行うレセプターで、*in vivo*において抗原の効率良いプロセッシングと提示を行う

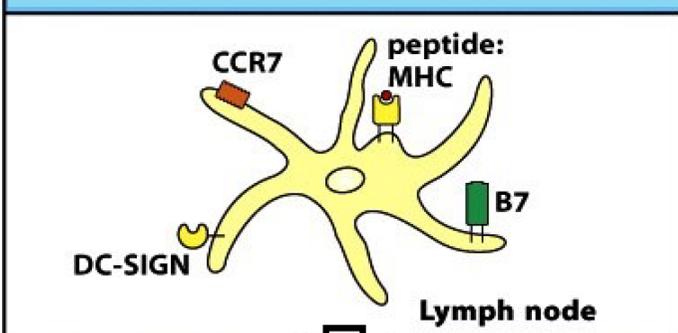
TLRシグナルはDCの成熟を促してCCR7発現を誘導し、ファゴソーム内に取り込まれた病原体由来抗原の処理を促進する。



つづく

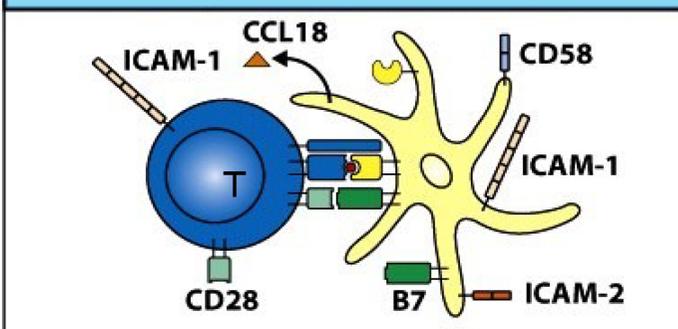
## 病原体によるTLRシグナルは、未熟DCのリンパ組織への移動と抗原処理を促進する

CCR7はDCをリンパ組織へと移動させ補助刺激B7分子やMHC分子の発現を高める。



**DC-SIGN (CD209)**: 末梢血中のDCには発現していないが、粘膜組織やリンパ組織のDCに発現する。DCとT細胞間、DCと内皮細胞間の相互作用を促進する接着分子である。

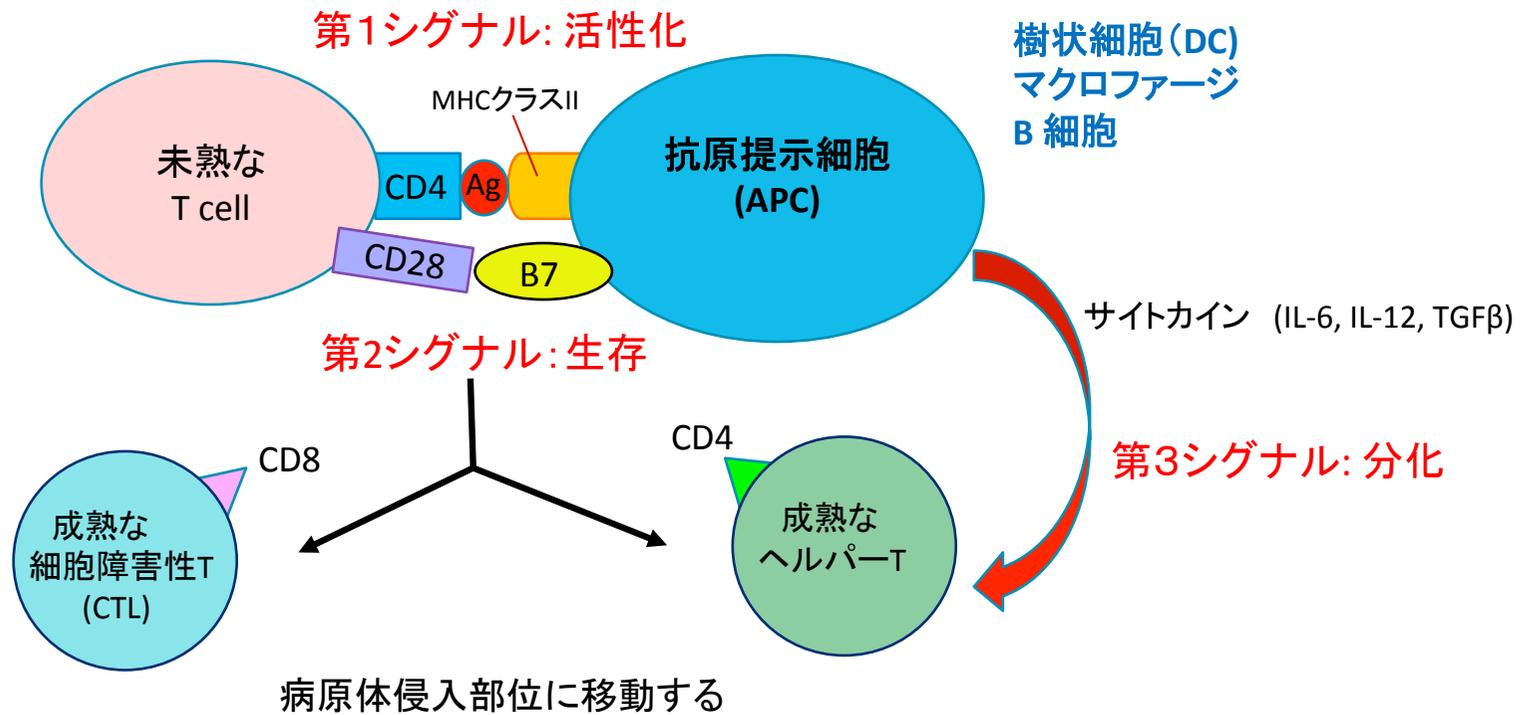
CCR7はDCをリンパ組織へと移動させ補助刺激B7分子やMHC分子の発現を高める。



成熟したDC細胞は、B7.1, B7.2を発現し、MHCクラスI, クラスII分子の発現も高まり、さらにICAM-1, ICAM-2, LFA-1, DC-SIGN, CD58といった接着分子の発現も高まる。

→ T細胞への抗原提示

# 病原体(抗原)の認識機構: APCの3つのシグナル

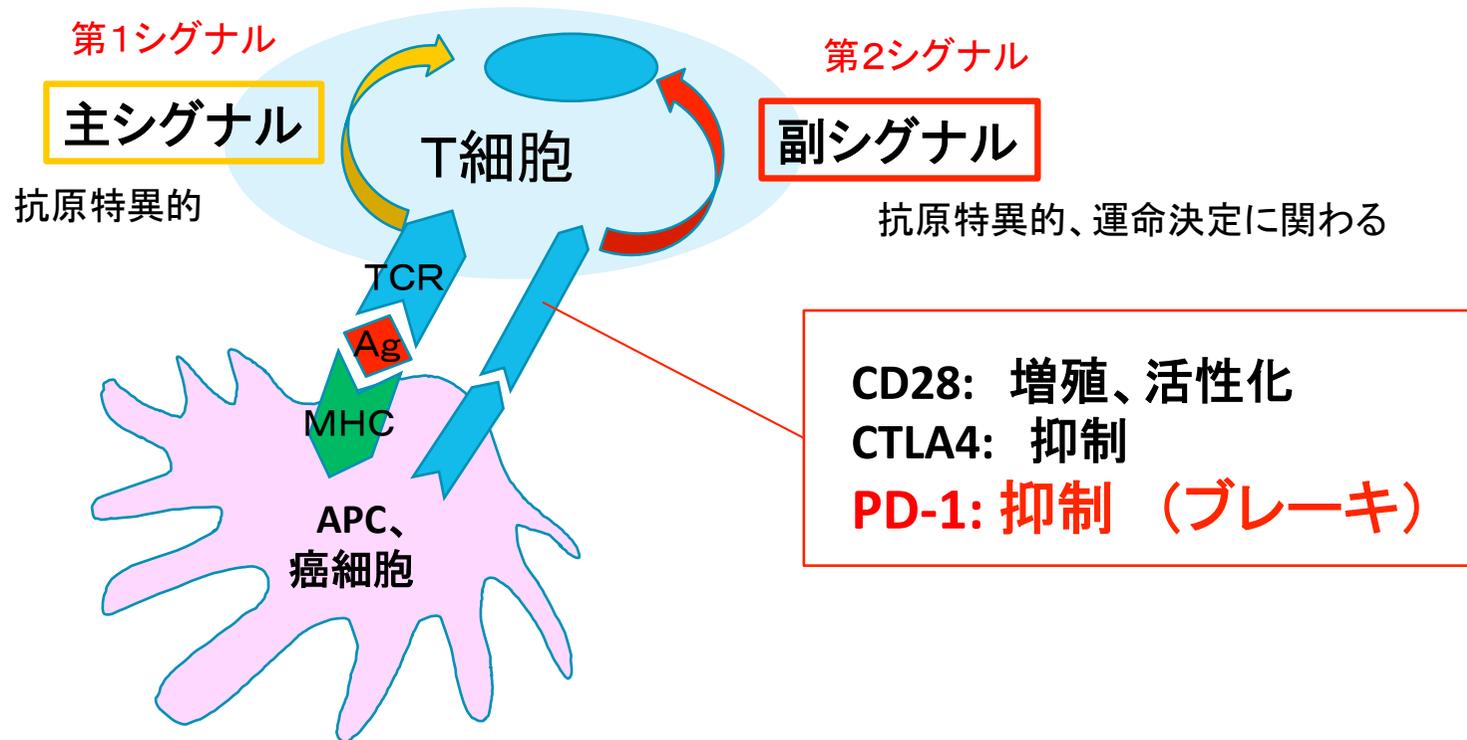


# 免疫応答制御の原則

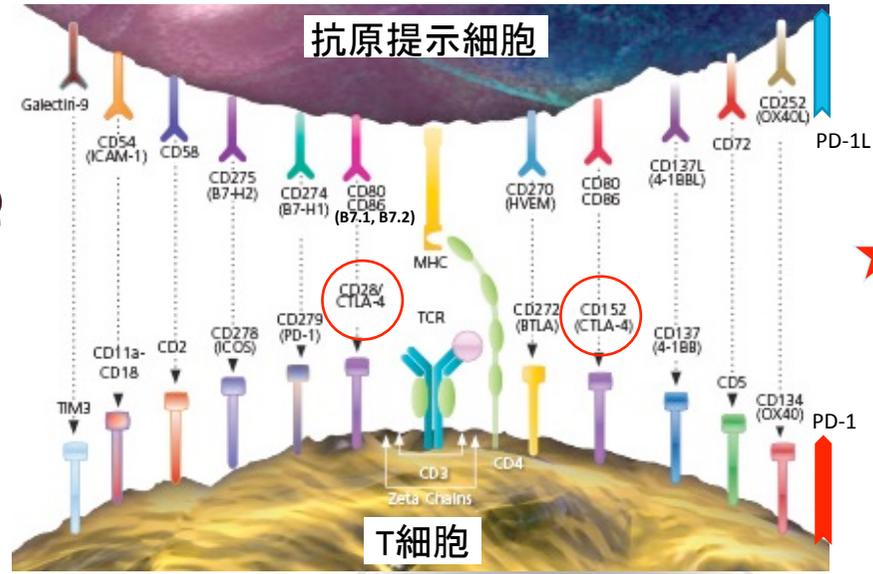
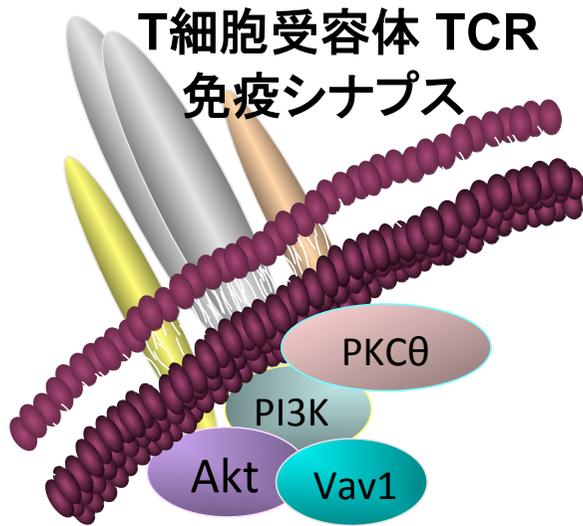
---

- 1) 免疫応答は抗原認識から始まる
- 2) **正**の共刺激(アクセル)がないと十分な活性化はない。
- 3) **負**の共刺激(ブレーキ)がないと暴走する。
- 4) **免疫寛容状態**(ブレーキ過剰)でいくらアクセルを入れても応答は起こらない。

# 副シグナルがT細胞自体の運命を制御する

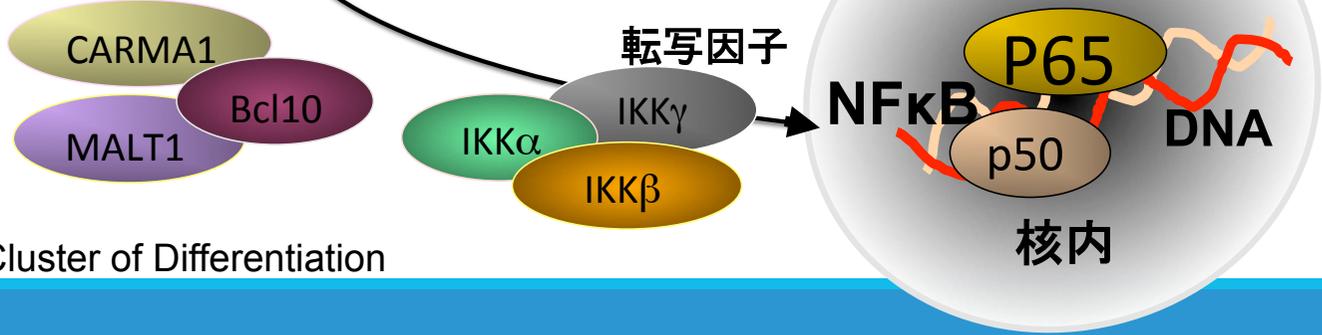


# Co-stimulatory molecules: 免疫活性 対 免疫寛容は共 (補助) 刺激分子で決められる



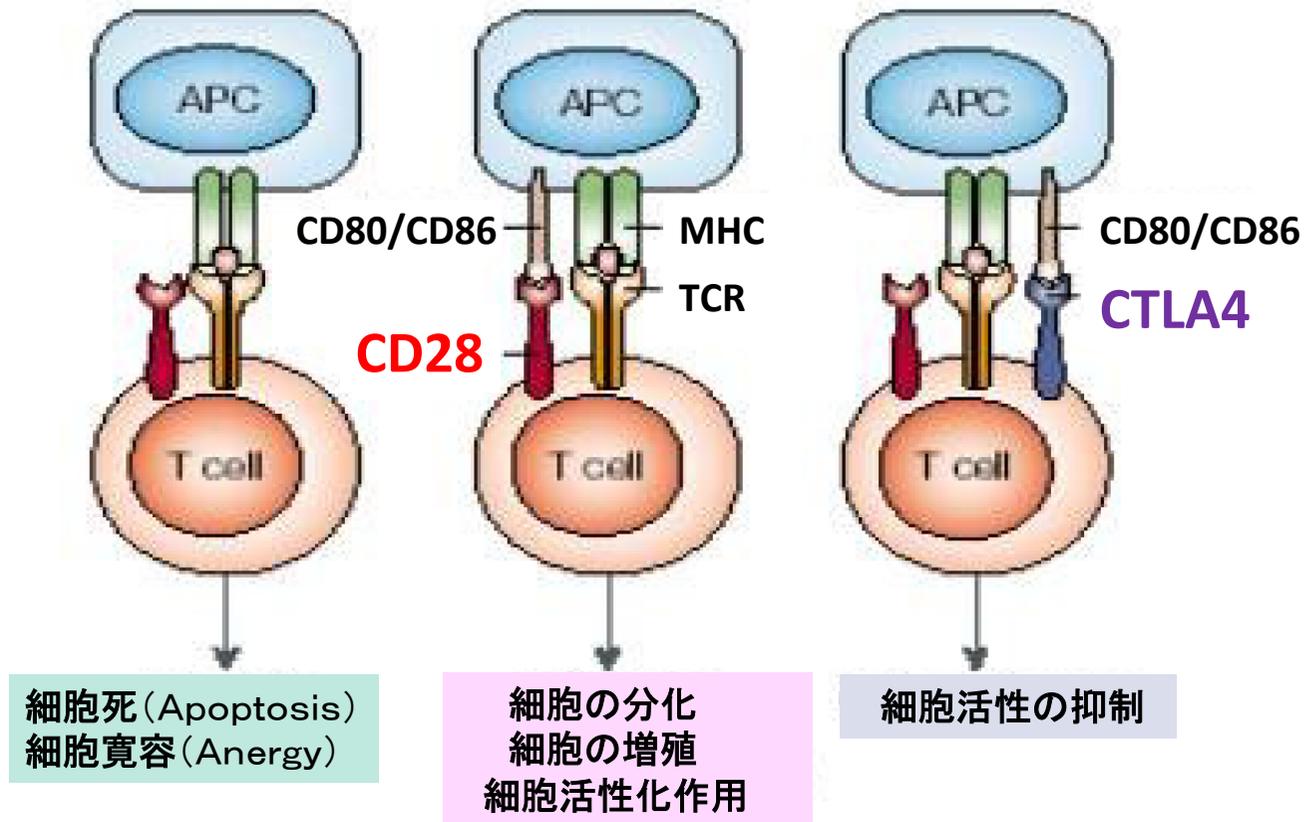
★ **CTLA-4, PD-1  
は免疫抑制**

細胞質内のシグナル伝達経路の活性化

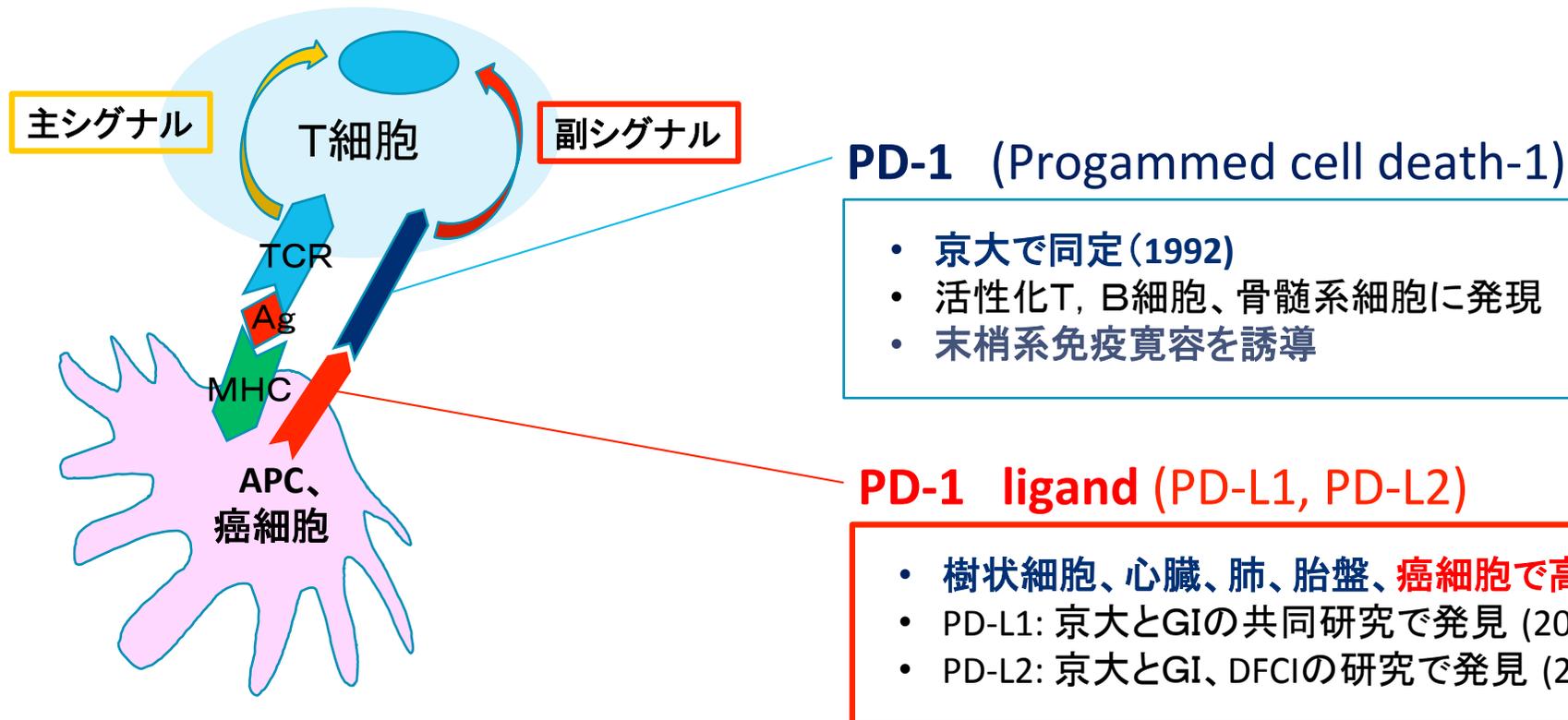


CD: Cluster of Differentiation

CD28 とCTLA4は競合して同じリガンド(CD80やCD86)に結合する



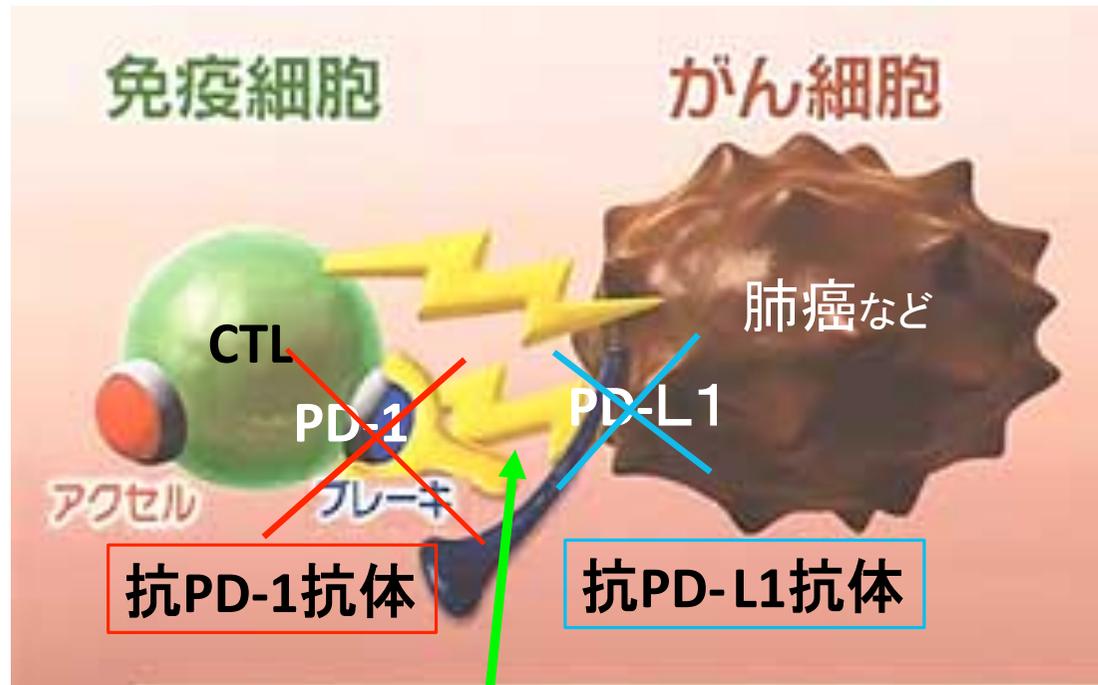
## PD-1/ PD-1 ligand を介した経路



GI: Genetics Institute (Cambridge, MA)

DFCI: Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School (Boston, MA)

# 免疫チェックポイント阻害剤(抗PD-1/PD-L1抗体)を用いた免疫療法



## 抗PD-1抗体

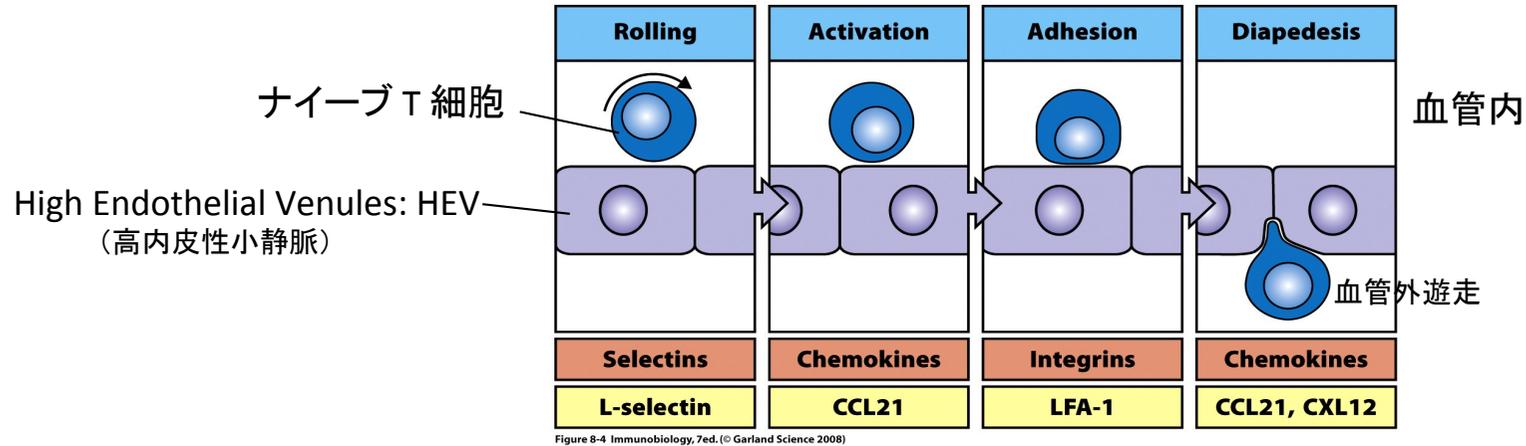
世界に先駆けて日本発  
の癌治療 (nivolumab)

2014年4月～  
悪性黒色腫に対して

2015年12月～  
非小細胞肺癌に対して

チェックポイント (PD-1とPD-L1とが会合する場所)

# 白血球ホーミングのプロセス



## 健常時ローリング (リンパ節に流入)

高内皮性小静脈 (HEV) 上の血管アドレッシン (糖鎖) ↔ 白血球上 L-セレクチン

## 炎症時ローリング (炎症部位に流入)

血管内皮上 E-セレクチン P-セレクチン ↔ 白血球上 シアリル化した糖鎖

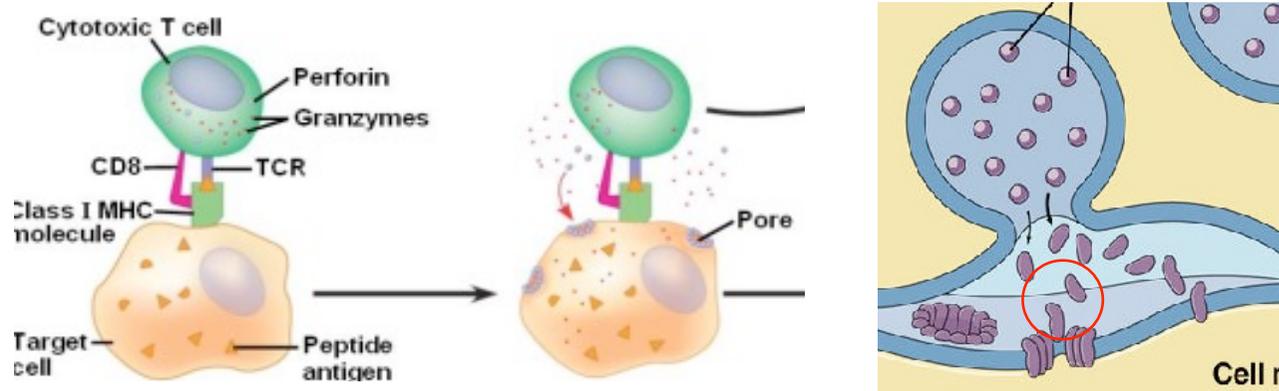
## 結合

血管内皮上の細胞間接着子 ICAM1 (CD54) ↔ 白血球上の白血球機能抗原 LFA-1 = CD11a/CD18 = αL/β2

## 血管外遊走

組織内の走化性因子: ケモカイン CCL21・CXL12 ↔ 白血球上の CCR7

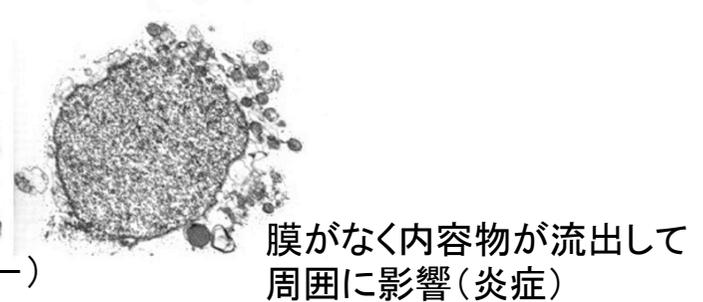
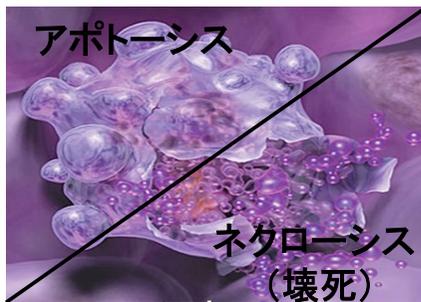
## 細胞障害性リンパ球 (CD8陽性) Cytotoxic lymphocytes (CTL)



感染細胞及び腫瘍細胞をMHC Iを介して認識後、障害顆粒に含まれる‘サイトキシン’ (パーフォリン、グランザイム、グランジュリン)を分泌して、感染細胞・腫瘍細胞にアポトーシス(プログラム細胞死)を誘導する。

アポトーシス

ネクローシス(壊死)



## CD8T細胞応答の多くはCD4T細胞を必要とする

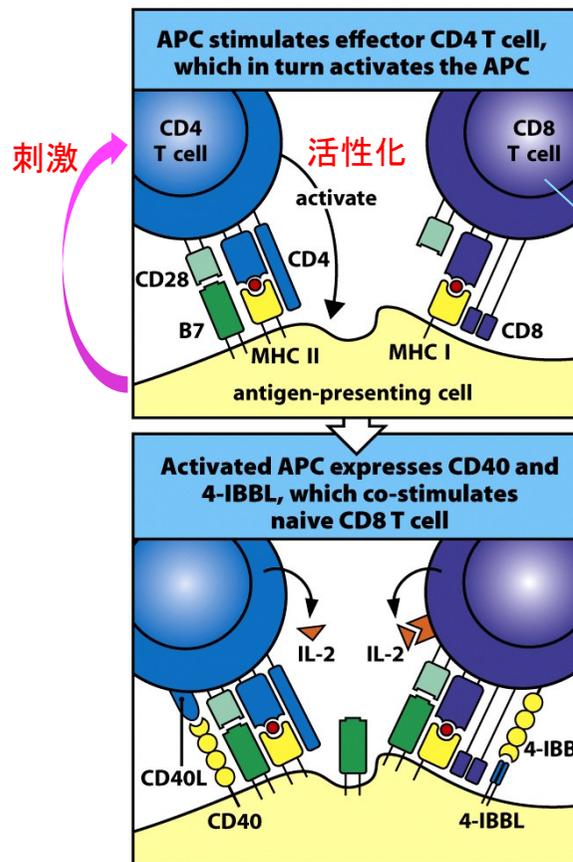


Figure 8-28 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

APCはエフェクターCD4T細胞を刺激する。

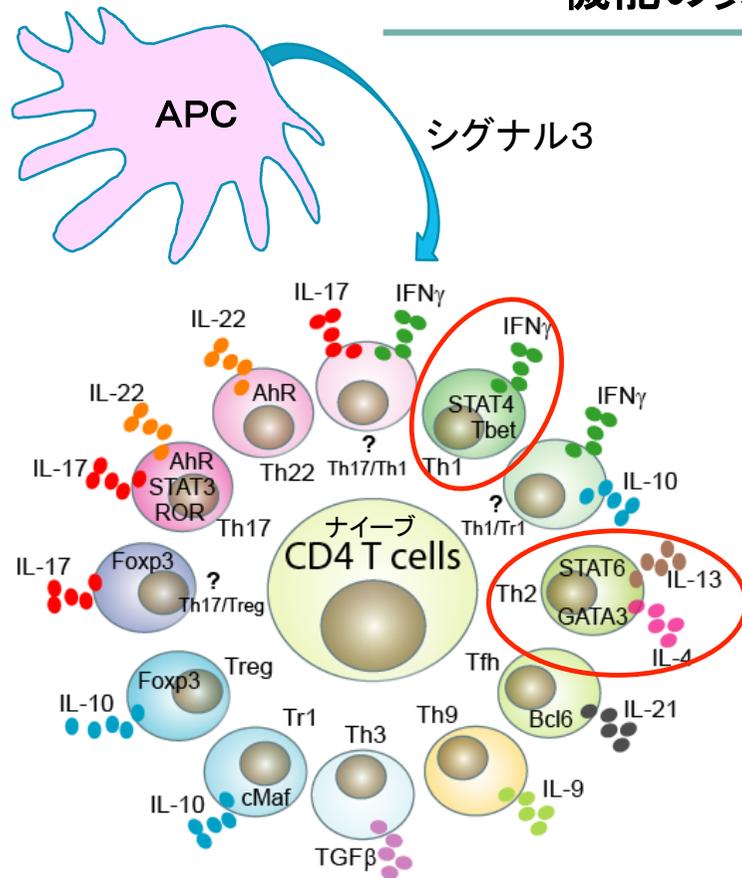
一方、エフェクターCD4T細胞はAPCを活性化する。

単独では活性化されない

APCの補助刺激活性が上昇すると、CD4T細胞がIL-2を大量に産生する結果、CD8T細胞が増殖する。

この結果、CD8T細胞自身もIL-2を産生できるようになる。

## メモリーCD4陽性T細胞は、サイトカインの発現(産生)様式により、 機能の異なった T helper (Th)サブセットに分類される



**IL-2:** T細胞増殖、NK細胞活性

**IL-4:** B細胞活性、IgG1, IgE誘導、  
Th1細胞抑制

**IL-5:** 好酸球の分化

**IL-9:** 細胞増殖促進、  
アポトーシス抑制

**IL-10:** 免疫活性の抑制

**IL-17:** 炎症性サイトカイン、  
好中球遊走

**IL-21:** T細胞依存の形質細胞分化促進

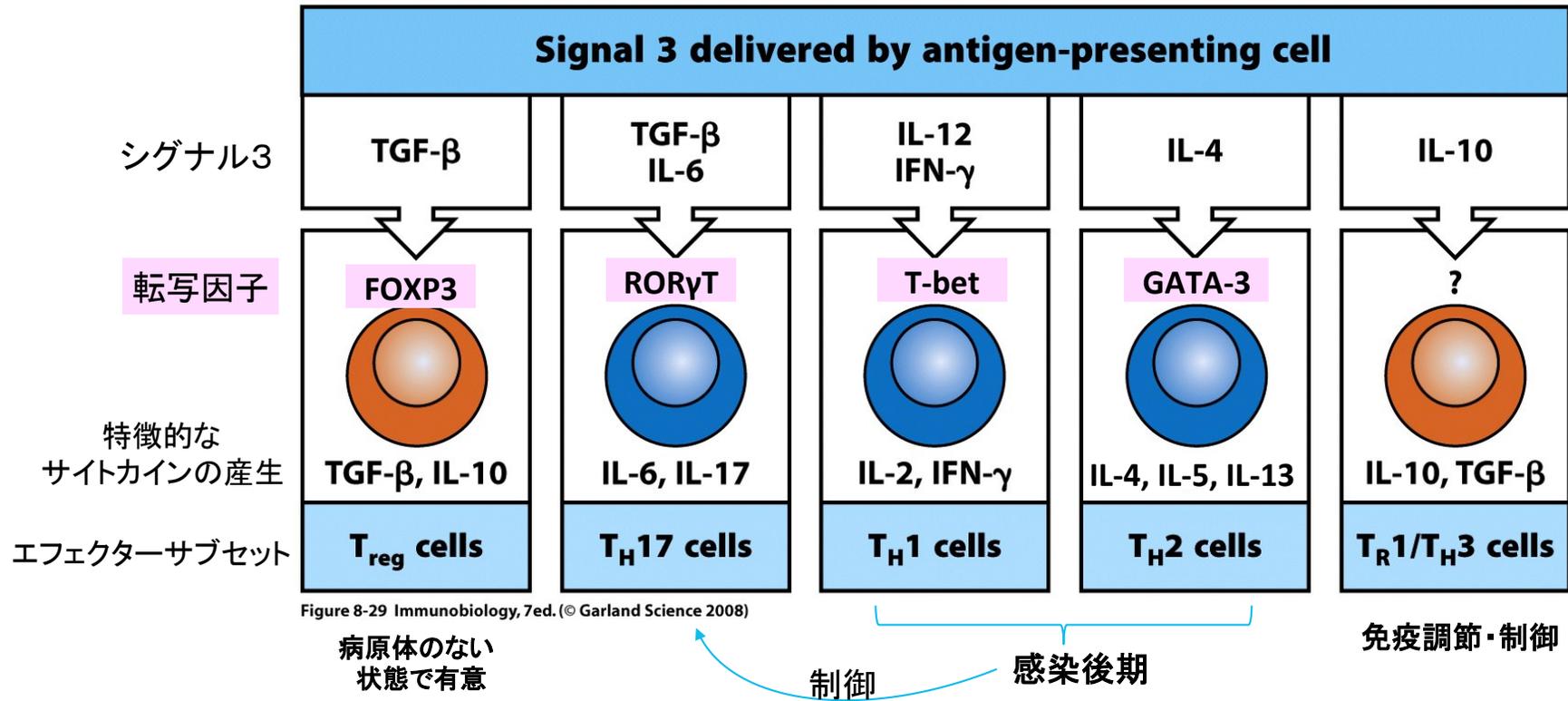
**IL-22:** 生体防御の活性

**IFN- $\gamma$ :** マクロファージ活性、  
IgGへのクラススイッチ  
MHC分子の発現増強、  
Th2細胞抑制、炎症の促進

**TNF- $\alpha$ :** 血管内皮・マクロファージの活性、  
炎症の促進

**TGF- $\beta$ :** 免疫活性の抑制、IgAへのクラススイッチ

APCからのシグナル3の違いによって、ナイーブCD4T細胞は異なったタイプのエフェクター機能を獲得する



## 細胞性および体液性免疫応答におけるエフェクターT細胞の役割

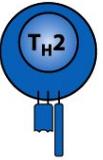
	CD8 cytotoxic T cells	CD4 T <sub>H</sub> 1 cells	CD4 T <sub>H</sub> 2 cells	CD4 T <sub>H</sub> 17 cells	CD4 regulatory T cells (various types)
Types of effector T cell					
Main functions in adaptive immune response	Kill virus-infected cells	Activate infected macrophages Provide help to B cells for antibody production	Provide help to B cells for antibody production, especially switching to IgE	Enhance neutrophil response	Suppress T-cell responses
Pathogens targeted	Viruses (e.g. influenza, rabies, vaccinia) Some intracellular bacteria	Microbes that persist in macrophage vesicles (e.g. mycobacteria, <i>Listeria</i> , <i>Leishmania donovani</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> ) Extracellular bacteria	Helminth parasites	Extracellular bacteria (e.g. <i>Salmonella enterica</i> )	

Figure 8-1 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

## CBT 過去問集 1

1) MHC-II を発現するのはどれか？

A. NK細胞

B. 赤血球

C. 血管内皮細胞

活性化されると発現してくる

D. 血小板

E. 線維芽細胞

## CBT 過去問集 2

2) MHCークラスI, II に共通する特徴は？

- A. 体のすべての細胞が発現している
- B. B2ミクログロブリンと会合して発現している。
- C. CD4陽性T細胞と特異的に反応する。
- D. CD8陽性T細胞と特異的に反応する。
- E. 数多くの遺伝子多型を有する。

## CBT 過去問集 3

2) 能動的獲得免疫はどれか？

- A. 母乳による移行抗体 受動免疫
- B. ワクチン接種による抗体産生
- C. 投与された抗血清の抗体 受動免疫
- D. リゾチームによる殺菌 自然免疫
- E. 貪食細胞による殺菌 自然免疫

## CBT 過去問集 4

1) ヘルパーT細胞の活性化について誤っているのはどれか？

- A. T細胞抗原受容体には抗原が単体で結合する MHC抗原複合体が結合する
- B. T細胞抗原受容体と会合するCD3を通して活性化される
- C. 細胞表面物質からのシグナルにより活性化が補助されることもある
- D. 細胞表面物質からのシグナルにより活性化が抑制されることもある
- E. 細胞内の複数の経路が活性化される

## CBT 過去問集 5

1) 抗炎症性サイトカインはどれか？

- A. TGF- $\beta$ 1
- B. TNF- $\alpha$
- C. IL-1
- D. IFN- $\gamma$
- E. IL-18

抗炎症性サイトカイン: TGF- $\beta$ , IL-10, IL-27

## CBT 過去問集 6

1) サイトカインについて誤っているのはどれか？

- A. 微量で効果を発揮する
- B. 生物学的半減期は短い
- C. 刺激により分泌される
- D. 糖タンパク質である
- E. 膜細胞を通過する 受容体(レセプター)を介して細胞内にシグナル伝達する

## CBT 過去問集 7

1) ナイーブT細胞の活性化に必要でないのはどれか？

- A. CD3
- B. CD4
- C. CD8
- D. CD28
- E. CD152 (CTLA4) 活性化T細胞が抑制シグナルを受けるために必要な受容体



**Thank you for your attention!**



Any questions? Please contact me at [mghmizoguchi@gmail.com](mailto:mghmizoguchi@gmail.com)