



おなかの免疫から考える、新型コロナウイルスに打ち勝つための独り言  
**未来を見据え**  
「免疫を理解し、新型コロナウイルスを正しく恐れるために」

## 学生用補足資料

営利目的以外であればご自由にお使い下さい



久留米大学医学部免疫学講座 HP で随時更新中 (<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/immun/>)

**I型アレルギー**：I型アレルギーは、最初の感作によりアレルゲン特異的 IgE が産生される。Th2 細胞は IL-4 を分泌して IgE 産生を誘導するとともに、IL-5 を分泌して好酸球の分化を導く。IgE の Fc 領域が、Fc ε 受容体を介してマスト細胞や好塩基球の細胞表面に結合する。再度アレルゲンに暴露されると、アレルゲンが既に Fc 受容体に結合している IgE へ結合し、ヒスタミンの脱顆粒（蓄えていたヒスタミンを即座に放出）を誘導し、“即時型”アレルギー反応を惹起する。I型アレルギーの代表疾患は、アナフィラキシーショック、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、花粉症などである。

**II型アレルギー**：抗体により補体が活性化され細胞膜に孔（膜侵襲複合）を形成して細胞死を誘導する機序は II 型アレルギーに分類される。細胞は再生能が強く孔はすぐに修復されるため、II 型アレルギーの標的は核を持たない脆弱な細胞となる。すなわち、血小板減少性紫斑病（血小板）、自己免疫性溶血性貧血（赤血球）、グッドパスチャー症候群（肺泡と糸球体基底膜）、類天疱瘡（皮膚基底膜）などが代表疾患である。自己抗体が関与するため、赤血球に結合した自己抗体を検出する直接クームス試験や、血清中に遊離した自己抗体を検出する間接クームス試験は陽性となる。

**IV型アレルギー**：I型アレルギーは IgE、II型アレルギーは抗体と補体、III型アレルギーは抗原抗体複合体が病態に寄与する、抗体すなわち液性免疫が主体の疾患である。一方、IV型アレルギーでは、T細胞やマクロファージ等の細胞性免疫が寄与する。IV型アレルギーの代表疾患は、毛染め剤、ピアス、ゴム手袋で誘発される接触性皮膚炎である。また、ツベルクリン反応も IV型アレルギーである。診断にはパッチテストが用いられる。

**ARDS**：肺血管透過性亢進により惹起される、非心原性の肺水腫である。1週間以内に増悪し、胸水、肺虚脱、結節では説明できない両側性の陰影、心不全や輸液過剰では説明できない呼吸不全が診断基準となる。PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> が 100 以下で重症に分類される。

**B型肝炎**：B型肝炎ウイルス(HBV)は DNA ウィルスで、アルコールに耐性のため、殺菌には次亜塩素酸、ホルマリン、グルタルアルデヒドを用いる。垂直感染（出生時に母親から感染）と水平感染（性行為や注射針の使いまわし等）により伝播する。幼少期は「無症候性キャリア」であるが、免疫が成熟する思春期を過ぎると、免疫細胞が攻撃をしかけ、これによりウィルスが潜む肝細胞も一緒に傷害され一過性の肝障害が生じる。これにより HBe 抗体が陽性となるセロコンバージョンが起こり、「非活動性キャリア」となる。ほとんどは無症状であるが、10～20%は肝硬変や肝細胞癌へと移行する。キャリアの多くは無症状であるが、ヒトに感染させる可能性が高い。

**IFN-α と IFN-β**：抗ウイルス活性を有するサイトカインで、形質細胞様樹状細胞が産生する。IFN-α と IFN-β は、肝癌の原因として最も多い C 型肝炎（C型肝炎ウイルスは RNA ウィルス）の治療に用いられていた。しかし、副作用が強く、C型肝炎治療には抗ウイルス薬（レジパスビル・ソホスブビル等）が現在は主に用いられている。

**IgA**：J鎖といわれるポリペプチド鎖を介して 2 量体を形成し、ヒトでは IgA1 と IgA2 の 2 つのサブセットからなる。IgA1 は唾液や母乳に、IgA2 は腸管組織で多く産生される。IgA は消化管の感染症、炎症性腸疾患及び Henoch Schonlein 紫斑病で増加する。Henoch Schonlein 紫斑病は、ウィルス・細菌感染後の小児に好発し、出血斑（紫斑）・浮腫を主症状とする。IgA の増加が特徴的で、第 XIII 因子低下と好酸球増加も伴う III 型アレルギーに分類される疾患である。

**IgG**：1 量体でヒトでは IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 の 4 つのサブクラスがある。最も多く存在する IgG1 は、アルブミンと同じく FcRn を介してリサイクルを受けるため半減期は 21-23 日と長くなる。他の IgG の半減期は約 6 日である。胎盤を通過できるのは IgG のみである。胎盤を通過した母体由来 IgG が存在するため、生後直後の新生児の末血に最も多く存在するのは IgG である。母体由来の IgG は徐々に低下（約 6 ヶ月で消失）していき新生児由来の IgM が増え始め、その後 IgG、そして IgA の順で増加する。「胎盤通過 IgG」も参照。

**IgG4 関連疾患**：血清 IgG4 高値（135 mg 以上）、IgG4 陽性形質細胞の組織浸潤（IgG 陽性形質細胞中 40%以上が IgG4 陽性）、病変部の線維化が特徴で、腎臓をはじめとした全身のあらゆる臓器に出現する。IgG4 関連疾患が疑われる臨床所見は、1) 対称性の涙腺、耳下腺、顎下腺いずれかの腫脹、2) 自己免疫性膵炎、3) 炎症性偽腫瘍、又は 4) 後腹膜繊維腫である。アレルギー疾患の合併が高頻度で、ステロイドが著効する。IgG4 関連腎病変では、形質細胞浸潤を取り囲む特徴的な線維化を伴う間質性腎炎、高 IgE 血症や補体低下を認める事がある。IgG4 関連硬化性胆管炎では、花筵状線維化や静脈内が線維化に置換される閉塞性静脈炎の所見を認める。

**IgM**：5 量体で、感染後最初に産生されるアイソタイプである。IgM は胚中心で IgG や IgA にクラススイッチされる。クラススイッチを生じる分子は CD40 や activation-induced deaminase (AID) である。よって、これらの分子が生まれつき欠失するとクラススイッチの障害により IgM が蓄積され IgG や IgA は減少する高 IgM 血症を発症する。クラススイッチが起こらないため、胚中心も消失する。

**LDH**：乳酸脱水素酵素であり、細胞が破壊されると放出される逸脱酵素として知られる。5 つのアイソタイプ

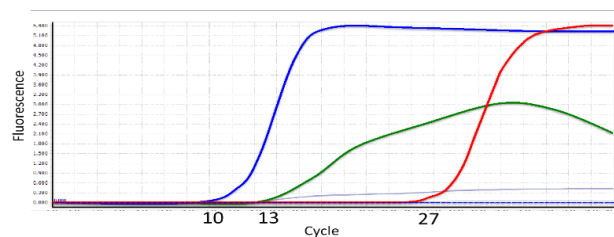
があり LDH1, 2 は心筋梗塞や溶血性疾患で、LDH5 は肝炎で著しい増加を認める。

**p40:** IL-12 は p40 と p35 の 2 量体で、IL-23 は p40 と p19 の 2 量体である。IL-12 は IFN- $\gamma$  産生 Th1 細胞の分化を促進し、IL-23 は IL-17 産生 Th17 細胞の分化を促進する。

**PCR (polymerase chain reaction):** DNA はアデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C)、チミン (T) の 4 種の塩基より構成される 2 本鎖の核酸である。A と T そして G と C は相補性を有する。PCR の反応のためには 2 本鎖 DNA が必要なため、新型コロナウイルス等の RNA ウイルスでは、RNA を鋳型に DNA をまず作成する。DNA から RNA への転写が生体内の通常反応であるため、RNA から DNA への変換を“逆”転写と呼び、作成された DNA を complementary DNA (cDNA) と呼ぶ。2 本の DNA 各々に相補性を持つ 2 つのプライマーを用いて DNA を増幅する。最初に 2 本鎖 DNA を解離させる「ディネーター」、プライマーを解離した各々の DNA に結合させる「アニーリング」、そしてプライマーが結合している場所からポリメラーゼ酵素により DNA を伸展させる「エクステンション」の 3 つのステップを 1 サイクルとして反応を行う。1 本の RNA が逆転写により 2 本の DNA となり、この 2 本が最初のサイクルで 4 本となり、次のサイクルで 8 本となる。すなわち対数的に増幅されて行き、もし 2 本鎖から始めて 30 サイクル行えば、最終的には  $2^{30}$  倍すなわち 21 億倍以上に増幅されることになる。増幅されたシグナルを検出するため以前はプライマーを蛍光標識して、蛍光強度を検出していたが、非特異的な増幅産物も検出してしまう欠点があった。よって、現在では増幅産物に特異的な遺伝子配列を持つプローブを蛍光標識し検出に用いるのが一般的である。CT (threshold cycle) 値は、有意なシグナルレベルと設定された蛍光強度に、何サイクルで到達したかを見る値である。例えば、設定した蛍光強度に 10 サイクルで到達すれば CT 値は 10、30 サイクルで到達すれば CT 値は 30 である。すなわち、CT 値が低いほどウイルス量は多い事になる。

問題 1: 10 万個のウイルスが感染している場合、CT 値が 10 になるように設定された PCR 反応 (青曲線) において、CT 値が 27 の場合 (赤曲線) の推測されるウイルス数を計算せよ。

問題 2: 緑色の反応曲線の解釈は?



解答 1: CT 値 10 と 27 では 17 サイクル異なる。すなわちウイルス量は  $2^{17}$  (2 の 17 乗) すなわち 131,072 倍低くなり、推測ウイルス数は  $10 \text{ 万} \div 131,072 = 0.76$  個となる。もし、より感度が高く 1,000 個のウイルスを CT 値 10 で検出できるように設定されていれば、0.007 個すなわちウイルスは存在しないと推測される。よって、陽性・陰性の判定に加えて CT 値の開示も必要かもしれない。

解答 2: PCR 反応は対数で増加する。よって増幅曲線が対数曲線を示さない場合は非特異的増幅であり陽性ではない。

**T 細胞受容体 (T cell receptor, TCR):**  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖の 2 量体よりなり、これらの遺伝子は特徴ある遺伝子断片 [ $\alpha$  鎖は variable (V), joining (J) 断片、 $\beta$  鎖は V, diversity (D), J 断片) によって構成されている。この遺伝子断片は T 細胞分化過程において遺伝子再編成 (rearrangement) を介して結合し、これにより T 細胞受容体の多様性 (diversity) が生まれる。T 細胞受容体の抗原への結合は、相補性決定領域 (complementary determinant region, CDR) を介して行われる。また、腸管上皮内には TCR  $\gamma$  鎖と  $\delta$  鎖の 2 量体を用いる T 細胞も存在する。

**TLR:** 自然免疫は、パターン認識受容体を用いて自己と病原体 (非自己) を区別する。パターン認識受容体の代表はトル様受容体 (TLR) で、DNA, RNN、リポ多糖などの非蛋白質を認識でき、細胞内に入り込んだ病原体を認識するため細胞質内に発現するものもある。結核菌由来の免疫原性の高い物質は、非メチル化の CpG の繰り返し配列を持つ DNA で、細胞質内に発現する TLR9 が認識する。また、TLR7 も細胞質内に発現して一本鎖 RNA を認識する。

**Trained Immunity** (新たな概念で、覚える必要はない): 獲得免疫細胞は免疫記憶に特徴づけられる様に一度暴露した抗原を覚える。一方、自然免疫細胞には免疫記憶がないと信じられていた。しかし、免疫記憶に近い機能が自然免疫にも備わっていることが近年報告され始めている。ただし、獲得免疫細胞のように相手の顔を覚えるのではなく、戦った相手との戦い方を覚えると言った方が良いかもしれない。最初に戦う間に、エピジェネティクスによりタイミングよくパンチ (サイトカイ) を繰り出せる訓練を受け、再戦では効率よくパンチを繰り出し敵である病原体を追い出しているのかもしれない。

**アデノシン 3 リン酸と免疫活性:** 免疫の活性化は受容体のリン酸化により開始される。すなわち、アデノシン 3 リン酸 (ATP) からキナーゼがリン酸基を 1 つ奪い受容体に付加することにより免疫の活性化が起こる。よって、キナーゼが阻害され、免疫細胞が ATP を使えなくなると免疫が低下する。例えば、ヤヌスキ

ナーゼ (JAK) の中の JAK3 は、IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 の受容体に共有される Common  $\gamma$  ( $C\gamma$ ) 鎖に特異的なキナーゼである。 $C\gamma$  鎖の遺伝子異常は先天性の重症複合型免疫不全症を発症し、JAK3 の遺伝子異常でも同様の症状を呈する。また、JAK1/3 に対する低分子阻害剤は免疫を抑制できるため関節リウマチや潰瘍性大腸炎の治療に用いられている。

**アポトーシス**：「抗体依存性細胞傷害」を参照

**エピジェネティクス**：「DNA 配列の変化を伴わない、細胞分裂後も継承される遺伝子発現あるいは細胞表現型の変化」がエピジェネティクスである。「DNA に転写因子が結合し、それにより RNA への転写が開始され、その RNA が蛋白に翻訳される」がこれまでの概念であった。しかし、DNA は染色体のクロマチンに隙間なく巻き付けられているため、転写因子が結合するための余分なスペースが無い。よって、DNA の一部を切って、きつく巻き付いた DNA を緩めるか (DNA の脱メチル化)、または DNA が巻き付いている土台のヒストンを縮小させて (ヒストン化学的修飾) 転写因子が DNA に結合できる隙間を作るのがエピジェネティクスである。

**炎症性サイトカイン**：IL-1 はインフラマソームにより活性化させ、TNF- $\alpha$  は 3 量体で膜結合型と分泌型が存在する。これらのサイトカインは炎症を惹起させ、発熱や痛みを誘発し、血管内皮細胞を活性化することにより浮腫や発赤も誘導する。IL-6 は肝臓での CRP 産生を誘導すると共に発熱も導く。肝臓では CRP、補体、ハプトグロビンなど種々の免疫分子が産生されるため、肝硬変などの肝障害ではこれらの分子は低下する。ハプトグロビンは好酸球も産生できるので、好酸球増加疾患では高値を認めやすい。抗 TNF 抗体製剤は関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、尋常性乾癬などの治療に、抗 IL-6 受容体抗体製剤は関節リウマチの治療に用いられる。

**鍵と鍵穴**：「リガンドと受容体」を参照

**獲得免疫**：T 細胞は CD3 陽性で細胞性免疫に寄与する。CD8 陽性 T 細胞は細胞傷害性で、CD4 陽性 T 細胞は、サイトカインの産生様式により数種のサブセットに分類される。例えば、CD4 陽性の Th1 細胞は IFN- $\gamma$  を産生してマクロファージを活性化し細胞性免疫に寄与する。Th2 細胞は IL-4 を分泌して IgE 産生を誘導する。Th1 細胞と Th2 細胞は相互に抑制しあう。Th17 細胞は IL-17 を産生して好中球の遊走を誘導する。制御性 T 細胞 (Treg) は Foxp3 と呼ばれる転写因子により分化が誘導され、接触依存性及び接触非依存性に免疫を抑制する。接触非依存性の場合、免疫抑制サイトカインである IL-10 を産生する。B 細胞は CD20 陽性で液性免疫に寄与し、形質細胞に分化して抗体を産生する。

**可溶性 IL-2 受容体**：IL-2 受容体は IL-2R $\alpha$ 、IL-2R $\beta$ 、 $C\gamma$  より成る 3 量体である。可溶性 IL-2 受容体は細胞膜から切り離された IL-2R $\alpha$  であり、CD 分類では CD25 と呼ばれ Treg 細胞に高発現する。可溶性 IL-2 受容体は成人 T 細胞白血病、非ホジキンリンパ腫、血球貪食症候群で著増し、成人スチル病、メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患、ウイルス感染などでも増加を認める。

**カルプロテクチン**：S100A8 と S100A9 の二量体で殺菌作用を有し、好中球により主に産生される。便中カルプロテクチンは炎症性腸疾患の活動性の指標として用いられる。

**加齢性黄斑変性症**：50 歳以上に発症し、変視症や中心暗点が認められる。加齢や喫煙がリスクとなる。診断に光干渉断層計 (OCT) が用いられ、治療法は光凝固、光線力学療法 (PDT)、抗 VEGF 抗体硝子体腔注入などがある。

**感染症法**：治療法がなく死の危険性の高い感染症の順に一類から五類に分類され、他に「指定感染症」がある。一類から三類は、「診断後」または「感染が疑われた時点」で速やかに保健所を通して都道府県知事に届け出なければならない。一類と二類は「入院勧告」が、三類では「就業制限」が発せられる。治療費は公費負担である。一類は第一種感染症指定医療機関が、二類は第二種感染症指定医療機関が治療を行う。指定感染症医療機関は「未知の病原体」や一類感染症の治療を行う。一類感染症は、エボラ出血熱、コンゴ出血熱、南米出血熱、痘瘡、ペスト、ラッサ熱、マールブルグ病の 7 つである。二類感染症は、SARS、H5N1、ジフテリア、結核、急性灰白髄炎である。三類は、腸管出血性大腸菌感染症、コレラ、赤痢、腸チフス、パラチフスである。指定感染症の取り扱いは、一類から三類感染症に準じる。SARS-CoV2 は「指定感染症」である。

**血液型**：血液型は赤血球上の糖鎖抗原により決定される。B 型のヒトは赤血球上に B 型糖鎖抗原を、A 型のヒトは A 型糖鎖抗原を、AB 型のヒトは両方の糖鎖抗原を発現している。一方、O 型のヒトには血液型糖鎖抗原は発現していない。B 型のヒトは自らの赤血球に対する攻撃を避けるため抗 B 型抗体は産生できないように免疫寛容が誘導されているが、他人の血液は攻撃できるように抗 A 型抗体を持っている。よって、血液型判定では、市販の抗血液型血清と被験者の血液を使うオモテ試験 (B 型のヒトの赤血球は市販の抗 B 型血清で凝集) と、市販の血液と被験者の血清を使うウラ試験 (B 型のヒトの血清には抗 A 型抗体が存在するので市販の A 型赤血球を凝集させる) の両方が確定診断のため行われる。B 細胞は B1 細胞と B2 細胞に分類され、通常 B 細胞と呼ばれるのは B2 細胞である。B1 細胞は主に腹腔に存在して、IgM アイソタイプの自然抗体に分類される抗血液型抗体を産生する。IgM 産生異常を認める疾患 (例: Wiskott-Aldrich 症候群)

では、ウラ試験の結果がオモテ試験の結果と食い違う場合がある。

**血液分画：**血液は液性成分と細胞成分よりなる。液性成分のうち、凝固因子を取り除いたものが血清で、取り除いていないものが血漿である。細胞細分は赤血球と白血球 (white blood cell, WBC) が主である。赤血球と白血球はFicoll 比重遠心により分離する事ができる。白血球は顆粒球 [好中球、好酸球、好塩基球]、リンパ球 [Tリンパ球、Bリンパ球、ナチュラルキラー細胞] と単球[組織に移行後に樹状細胞とマクロファージに分化]より構成される。

**血球貪食症候群：**2次性血球貪食症候群は感染症が引き金となり発症する。ナチュラルキラー細胞やCD8(+)T細胞などの細胞傷害機能の不全により、マクロファージが持続的に過剰活性化され、サイトカインストーム、発熱、皮疹、肝障害、肝脾腫、DIC、けいれん、肺浸潤、腎障害、下痢など多様な臓器障害を呈する。低たんぱく血症、高LDH血症、高フェリチン血症を認め、可溶性IL-2受容体も高値となる。骨髄は低形成で赤血球を貪食したマクロファージの増加を認める。

**抗原検査：**A型インフルエンザおよびB型インフルエンザ感染を診断するためにクリニックで日常行われている手法で、サンドイッチエライザの原理 [抗体 (固相化) /ウイルス (検体) /抗体 (検出)] にもとづく。新型コロナウイルス特異的抗体が固相化されており、それにウイルスの存在する咽頭ぬぐい液を滴下すれば、ウイルスは固相化抗体に補足される。その補足されたウイルスを、エピトープの異なる標識抗体で検出する。インフルエンザの迅速抗原検査はウイルス由来の蛋白を検出する手法である。耳介の高さを目標に、鼻孔から下鼻道にそってスワブスティックを挿入して得られた咽頭ぬぐい液を検体として用いる。

**抗原シフト：**二次宿主において異なるウイルス株の間でRNA分節の遺伝子組み換えが行われ、これまでは人に感染できなかったウイルスが、人への感染能を獲得する。通常宿主は一つであるが、SARS-CoV2では、コウモリで変異し、さらにセンザンコウで変異した可能性が報告されている (*Nature* 2020 6/11)。

**抗体依存性細胞傷害 (ADCC)：**ウイルスが感染した細胞にIgGが結合する。このIgGのFc領域を認識してナチュラルキラー細胞が感染細胞を結合する。ナチュラルキラー細胞は、最初にパーフォリンを分泌して標的細胞の細胞表面に孔をあけ、次にその孔から毒であるグランザイムを注入してアポトーシスを誘導する。CD8陽性の細胞傷害性T細胞も同様の手法を用いる。壊死 (ネクローシス) では、細胞膜の破裂により千種類以上の細胞質内の蛋白が放出される。この場合、これらの蛋白は自己抗原であるため免疫の攪乱を招く危険性が出てくる。一方、アポトーシスは細胞内の蛋白や核酸を融合・凝集させて、すべてをひと塊として細胞死を誘導するため免疫の攪乱は誘導しない。

**好酸球：**IL-5により分化が誘導される。好酸球と肝細胞はハプトグロブリンを産生して、溶血により生じる酸化血管傷害を抑制する。よって、好酸球増加疾患ではハプトグロブリンは高値となる。好酸球が増加する疾患は、寄生虫疾患、I型アレルギー、Henoch Schonlein紫斑病、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (III型アレルギー)、好酸球性多発血管性肉芽腫症 (IgE高値、RF陽性、MPO-ANCA陽性)、好酸球性食道炎 (欧米人に多い)、好酸球性胃腸炎 (日本人に多い)、好酸球性副鼻腔炎 (篩骨洞優位な病変)、食物蛋白誘発胃腸炎 (治療乳に変更し毎月の体重チェック) などである。

**好中球：**顆粒球に分類され、好中性の特殊顆粒 (リソソーム) を細胞質にもち、成熟すると核が分葉する。膜結合型NADPHオキシダーゼを介して過酸化水素等を産生し、殺菌作用を有する。好中球は短命 (2-3日) で膿を形成する。好中球の遊走はIL-8やIL-17により誘導され、活性化にはIL-18が寄与する。慢性肉芽腫症では、NADPHオキシダーゼ複合体形成障害により好中球機能が低下し、代償性の好中球増加を認める。Chédiak-Higashi症候群では、細胞内輸送の障害により、好中球にペルオキシダーゼ陽性巨大顆粒が形成され、好中球の機能低下と減少を認める。好中球エラスターゼの遺伝子異常により生じる重症先天性好中球減少症では、骨髄で後骨髄球や桿状核好中球を認めない。生後早期より感染症を反復し、2歳までに口腔内潰瘍、有痛性歯肉炎・口内炎が好発する。ST合剤による感染予防、G-CSF投与による好中球分化促進が治療に有効である。

**高齢者と感染症：**高齢者は免疫の低下により、常在細胞に対しても重篤な感染症を起こす可能性があり、毎年20,000人以上の高齢者の命を誤嚥性肺炎が本邦で奪っている。誤嚥性肺炎の原因菌は肺炎球菌が多く、口腔内の常在細菌等も原因となる。よって65歳以上になれば肺炎球菌の予防接種を自治体の補助により定期的に受けられ、口腔ケアも予防に重要となる。高齢者に発症しやすい丹毒は、主に常在細菌のA群β溶血性レンサ球菌による真皮の細菌感染症で、光沢・熱感・圧痛のある境界明瞭で急速に拡大する浮腫性紅斑を特徴とする。抗ストレプトリジン-O抗体 (ASO) や抗ストレプトキナーゼ抗体 (ASK) 等が陽性となり、第一選択薬はペニシリンである。

**コロナウイルス：**新型コロナウイルス SARS-CoV2 (severe acute respiratory syndrome -coronavirus 2) により惹起される疾患がCOVID-19 (Corona virus disease 2019)である。また、Human immunodeficiency virus (HIV)に感染して起こる疾患がAcquired immunodeficiency syndrome (AIDS)である。

**抗原提示：**樹状細胞やマクロファージは、MHCクラスII (ヒトではHLA-DP, DQ, DR) を介してCD4陽性T細胞に、MHCクラスI (ヒトではHLA-A, B, C) を介してCD8陽性T細胞に抗原を提示する。これによりT

細胞は抗原を記憶してナイーブからメモリーT細胞へと成熟する。同時に、副刺激分子を用いてT細胞に対して、この抗原に再び出会ったら「戦え」または「戦うな」の指示を出す。「戦うな」すなわち免疫寛容の指示を出す副刺激分子の代表はPD-1 (programmed death) とCTLA-4 (cytotoxic lymphocyte antigen) である。よって、抗体製剤でPD-1やCTLA-4を阻害すると、「戦うな」から「戦え」の指示に代わり、T細胞がガン細胞に攻撃を始め「免疫チェックポイント阻害療法」としてガン治療に用いられている。

**抗体検査 (IgG) :** SARS-CoV2 由来の抗原が固相化されており、患者の血液を滴下する。SARS-CoV2 特異的抗体を持てば固相化した抗原に補足され、補足された抗体を標識した抗ヒト IgG 抗体で検出する。

**サイトカインストーム :** サイトカインストームは SARS 等の感染症に稀に合併する事は事実であるが、臨床では T 細胞や B 細胞を標的とした生物学的製剤の投与中や投与直後、および GVHD で起こり易い現象である。IL-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IFN- $\gamma$  等の炎症性サイトカインの著増を認め、IL-6 により肝臓での CRP 産生が誘導されるため CRP も高値となる。「血球貪食症候群」も参照。

**細胞内感染症 :** 細胞外に感染する病原体の排除には、抗体を主体とした液性免疫が寄与する。一方、細胞質内に感染する病原体に対しては、T細胞やマクロファージ等の細胞性免疫が寄与し、抗体依存性細胞傷害や貪食により、病原体を細胞ごと排除する。細菌の多くは細胞外病原体で、ウイルスは細胞内病原体である。しかし、細菌のうち、結核菌、サルモネラ、リステリア、レジオネラは細胞内感染をおこすため、細胞性免疫が関与する。

**自己炎症性疾患 :** 全身性エリテマトーデスや関節リウマチなどの「自己免疫疾患」では獲得免疫が寄与するが、自然免疫反応によって惹起される自己の炎症を「自己炎症性疾患」と呼ぶ。自己炎症性疾患では、B細胞等の獲得免疫反応が関与しにくく自己抗体の産生は認めにくい。自己炎症性疾患の多くは、遺伝子変異に伴うパターン認識受容体のタンパク質異常により発症する“無菌性”の緩解増悪を繰り返す全身性の炎症である。自己炎症性疾患の代表例は、好中球浸潤を伴う無菌性の腹膜炎・胸膜炎・関節炎の緩解増悪を繰り返す、家族性地中海熱である。好中球の作用を抑制するコルヒチンが治療に有効である。

**視神経脊髄炎 :** 重症の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする。自己免疫反応による脱髄性疾患と考えられており、抗アクアポリン-4 抗体の増加が特徴となる。MRI 矢状断で、3 椎体体以上に及ぶ長い病変をしばしば認める。血液浄化療法が有効な場合が多い。

**自然免疫 :** マクロファージ (貪食、殺菌、抗原提示)、樹状細胞 (貪食、抗原提示)、好中球 (貪食、殺菌、IL-8 と IL-17 により組織に遊走)、ナチュラルキラー細胞 (細胞傷害性を持つ顆粒を有する大型リンパ球)、補体が自然免疫に主に関与する。

**障壁 :** 生体は病原体が組織に侵入する前に排除 (外に追い出すか殺す) する障壁と呼ばれる機能を持っている。咳や下痢は物理的障壁である。よって咳や下痢を安易に止めてしまうと、肺や腸に病原体が蓄積され病気を悪化せる危険性がある。上皮も物理的障壁である。冬場に乾燥すると上皮のバリア機構も脆弱となり、感染症に罹り易くなる。胃酸は化学的障壁であり、プロトンポンプ阻害薬を長期使用すると腸内細菌叢が変化することが報告されている。

**食物アレルギー :** 原材料表示が義務付けられているのは、エビ、カニ、小麦、そば、卵、乳、落花生の 7 品目である。原材料表示が推奨されているのは松茸、胡麻、山芋、大豆、ゼラチン、サバ、アワビ、イカ、イクラ、鮭、豚肉、鶏肉、牛肉、キューイ、バナナ、リンゴ、オレンジ、桃の 20 品目であったが今年アーモンドが新たに追加された。最も頻度が高いのは卵、成人に最多は小麦である。エビ・カニ・小麦は食物依存運動誘発アナフィラキシーの原因で、リンゴや桃は口腔アレルギーを起こし易い。食物食物依存運動誘発アナフィラキシーでは食後の運動以外に NSAID も誘因となる。食物アレルギーの治療法は「原因物質を食べない」、食物食物依存運動誘発アナフィラキシーの治療法は「食後 2 時間の運動を避ける」である。食物アレルギーにならないためには「食物アレルギーを恐れて離乳を遅らせず、アトピー性皮膚炎など炎症のある皮膚は保護する」である。新生児・乳児消化管アレルギーでは IgE に依存しない病態も存在する。

**進行性多巣性白質脳症 :** 成人の約 80%の腎臓の集合管上皮に潜伏感染している JC ウイルスが、免疫力低下で再活性化して、亜急性進行性の脳症を生じる。HIV 感染、血液悪性腫瘍、ナタリズマブやリツキシマブなどの生物学的製剤がリスクとなる。治療に伴い中枢神経内のウイルス排除のための免疫反応が起こり、症状が悪化する免疫再構築症候群を起こすことがある。

**ステロイド :** 副腎皮質で産生される糖質コルチコイドを合成したものであり、抗炎症作用や免疫抑制作用を有する。合併症として、易感染、満月様顔貌、血栓症、体重増加、不眠、消化性潰瘍、ざ瘡、高血圧、骨粗鬆症による閉経後の女性の椎体の圧迫骨折、糖尿病、精神症状、脂質代謝異常、緑内障、無菌性骨壊死など種々の症状が出現する。長期間投与により副腎が萎縮し機能低下を認めるため、急にステロイド投与を中止すると副腎不全 (ステロイド離脱症候群) を起こす危険性がある。よって、段階的なステロイドの減量が必要である。

**潜伏感染 :** HIV は CD4 分子を介して獲得免疫の中心部隊である CD4 陽性 T 細胞に感染し免疫からの攻撃を

回避している。エプスタイン・バーウイルス (EBV) は、CD21 分子を介して液性免疫の中核である B 細胞へ潜伏感染する。ヘルペスウイルスは、免疫が攻撃できない神経叢 (I 型ヘルペスは三叉神経叢) に潜伏して、宿主の免疫力が低下すると神経叢から出て病原性を発揮する。健常な成人が、帯状疱疹を発症した場合、AIDS やガンなどの潜在疾患による免疫低下も考慮する。病変が 3 分節以上に及んでいる播種性帯状疱疹では、接触感染に加えて空気感染の可能性が生じるため、すべての水疱が痂皮化するまで隔離が望ましい。

**胎盤通過 IgG と疾患：**母親が SLE やシェーグレン症候群の場合、母親由来の IgG 型自己抗体である抗 SS-A 抗体が胎盤を通過して胎児に移行し、新生児の心ブロックを起こす危険性がある。また、バセドウ病の母親の場合、抗甲状腺刺激ホルモン受容体抗体が胎児に移行して、新生児に一過性甲状腺機能亢進による頻脈を起こす危険性もある。ABO 不適合妊娠、Rh 不適合妊娠、尋常性天疱瘡、血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血などでも母親由来の IgG が胎盤を通過して新生児に影響を与える可能性がある。また、母親がヒト化抗体製剤で治療を受けている場合、製剤が胎盤を介して胎児に移行し、生後 6 ヶ月間は新生児の免疫低下を認める。

**脱毛症：**過剰な男性ホルモンが関与する男性型脱毛症と異なり、円形脱毛症は毛嚢組織に対する自己免疫反応により誘導される。円形脱毛症に男女差は無く全年齢層に発症し、頭部のみならず毛髪が存在するあらゆる部位に発生する。自己免疫反応であるためステロイドが治療に有効である。

**ツベルクリン反応：**細胞性免疫が寄与する IV 型アレルギーに分類される。直径 10mm 以上で陽性である。一度陽性となったツ反が、免疫記憶の低下により陰性化 (陰転) することもある。陰転を誘導する疾患は、粟粒結核、サルコイドーシス、老人、ホジキン病、マイコプラズマ感染、過敏性肺臓炎等である。

**D ダイマー：**血栓が生じると線溶系が亢進しフィブリンが溶解される結果、分解産物である FDP が増加する、さらに 2 次線溶系により FDP が D ダイマーに分解される。よって、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、肺塞栓症、深部静脈血栓症などの血栓を伴う疾患では血中 D ダイマーが増加する。

**生ワクチン：**生ワクチンは BCG、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、ロタウイルス、水痘である。弱毒性の生きた病原体を接種するため、免疫不全状態の患者には日和見感染を起こす危険性があり接種は避けなくてはならない。また、弱毒でも生きているため分子擬態により、血小板減少性紫斑病などを誘導することもある。

**パンデミック：**感染症が世界的大流行をする状態である。過去の代表的なパンデミックはペスト (2,500 万人以上の死者)、スペイン風邪 (1918 年、4,000 万人以上の死者)、香港風邪 (1968 年、100 万人以上の死者)、H1N1 インフルエンザ (2009 年、死者 18,449 人) である。

**日和見感染：**感染力が弱く健常人には感染しにくい、易感染性宿主には感染症を起こすもの。代表的な日和見病原体は、表皮ブドウ球菌、腸球菌、緑膿菌、セラチア、クレブシエラ、レジオネラ、エンテロバクター、リステリア、非結核性抗酸菌、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、カンジダ、アスペルギルス、ニューモシスチス、クリプトコッカス、ムーコル、トキソプラズマである。

**フェリチン：**鉄を貯蔵する蛋白のため鉄欠乏性貧血で減少する。一方、炎症性サイトカインで産生が誘導されるため、成人スチル病や血球貪食症候群で著しい高値になる。

**プロカルシトニン：**副甲状腺ホルモンであるカルシトニンの前駆体である。健常時では、甲状腺の C 細胞のみが産生し血中には検出できない。しかし、全身性の炎症では各臓器がプロカルシトニンを異所性に産生するため、全身感染症や敗血症で高値となる。

**プロトロンビン時間 (PT)：**外因系凝固因子 (F.VII) と共通系凝固因子 (F.X, V, II, I) の活性化を反映する。ビタミン K 依存の凝固因子は II, IX, VII, X である。PT が延長する原因は、ワーファリン内服、ビタミン K 欠乏症、肝不全等である。

**分子擬態：**自己抗原に類似するタンパク質を病原体が持ち、その病原体の感染により免疫反応が攪乱され自己免疫反応が惹起される。カンピロバクターやマイコプラズマはギランバレー症候群を、EBV やマイコプラズマは自己免疫性溶血性貧血を、風疹、麻疹、水痘や尿素呼気試験が診断に有用なピロリ菌は特発性血小板減少性紫斑病を、クラミジア、サルモネラ、赤痢、エルシニア、カンピロバクターは治癒後一か月後に結膜炎や腱附着部炎症による非対称性単関節炎に特徴づけられる反応性関節炎を誘発することがある。

**ペントラキシン 3：**血管内皮細胞、マクロファージ、線維芽細胞が炎症により発現する。心筋梗塞や動脈硬化などの虚血性疾患や血管炎で増加を認める。

**補体：**補体は肝臓で産生される熱に弱い蛋白 (56°C、30 分で不活) で、自然免疫に寄与する。古典、レクチン、第二の 3 つの経路により活性化され、最終的に膜侵襲複合体が形成され細胞膜に孔をあける。C3a、

C4a、C5a はアナフィラトキシンに分類される。発作性夜間ヘモグロビン尿症などの補体感受性の亢進が原因となる疾患では、自己抗体が関与しないためクームス試験は陰性であり、Ham テストや Sugar Water テストが陽性となる。

**ホーミング**：免疫細胞は、セレクチンと呼ばれる接着因子と糖鎖の弱い結合により、引っ付いては離れを繰り返し血管内で回転をはじめ。これにより減速することができ、この現象を「ローリング」と呼ぶ。減速後にインテグリンと呼ばれる受容体を用い血管内皮細胞に強く結合して静脈から組織へと浸潤していく。インテグリンは組織特異的で、例えば、腸への移動にはインテグリン  $\alpha 4 \beta 7$  が、脳への移動にはインテグリン  $\alpha 4 \beta 1$  が用いられる。

**無作為化(ランダム化)比較臨床試験**：「前向き試験」である。結果を評価する時の主観(バイアス)を避けるため、エンドポイントを必ず設定する(遅出しジャンケンで、結果を研究者に良いように評価しない)。比較のため、偽薬(プラセボ)を投与する対照群を設定する。治療群と対照群は無作為(ランダム)に割り当てる。患者さんは、「治療群なのか、対照群なのか」がわからないように「盲検」にする。医師や研究者も「この患者さんは、治療群であるのか、対照群であるのか」がわからないようにしているのが二重盲検である。

**免疫グロブリン**：2本の重鎖(H鎖)と2本の軽鎖(L鎖)からなり、2つのFabフラグメント(可変部)と1つのFcフラグメント(定常部)を有するY字型の分子である。免疫グロブリンのアイソタイプはIgM、IgG、IgE、IgA、IgDの5種類あり、Fc領域によりアイソタイプが決定される。IgMは5量体、IgAは2量体、他は1量体である。骨髄でH鎖はVDJ断片の、L鎖はVJ断片の遺伝子再編成を受けて多様性を獲得する。抗原への暴露により、2次リンパ組織の胚中心(germinal center)でクラススイッチが起こり、IgMからIgG、IgA、またはIgEへと変化する。クラススイッチは、CD40やactivation-induced deaminase(AID)により誘導される。よって、これらの分子が遺伝的に欠失するとクラススイッチができないため、胚中心が消失し、IgMが高値となり、IgGやIgAが低値となる高IgM血症を発症する。胚中心では、さらに体細胞高頻度突然変異も誘導され抗原に対する親和性(affinity)が変化する。すなわち、感染に対してIgMが最初に産生され、その後IgGなどへのクラススイッチが生じる。ヒトIgGは4つのサブクラス(IgG1~IgG4)を持ち、血中でもっとも高濃度な免疫グロブリンである。唾液、母乳、腸管にはIgAが多く含まれ、I型アレルギーに関与するのはIgEである。

**リガンドと受容体**：免疫細胞は多様な機能を有するが、リガンドと受容体が的確に結合して、初めてこれらの機能のスイッチが入る。通常は、リガンドと受容体の2分子でスイッチが入るが、三位一体の分子形成を必要とするものもある。例えば、抗原提示では、MHC分子上に抗原が提示され、これをT細胞受容体(TCR)が認識する。すなわち、MHC/抗原/TCRの三位一体構造である。CD8陽性T細胞に抗原を提示するMHC class Iは $\beta 2$ ミクログロブリンと会合しており、CD4陽性T細胞に抗原を提示するMHC class IIは $\alpha$ 鎖と $\beta$ 鎖の2量体である。花粉症などのI型アレルギーでは、好塩基球やマスト細胞上のFc受容体に、IgEのFc領域が結合し、そのIgEのF(ab)領域にアレルギーが結合する。すなわち、Fc受容体/IgE/アレルギーの三位一体構造である。これが形成されると、ヒスタミンの脱顆粒が誘導され、鼻水、痒み、痒み等のアレルギー症状が生じる。

**リソソーム**：貪食は、細胞に結合した病原体を細胞膜が囲み、その後ファゴソームと呼ばれる膜で囲まれた小胞に取り込む。抗菌物質を含み内部が酸性環境であるリソソームが、ファゴソームに融合して殺菌する。

**リン脂質抗体症候群**：ミトコンドリア特異的リン脂質であるカルジオリピンに対する自己抗体やループル抗凝固因子などの抗リン脂質抗体により、動静脈の血栓症、血小板減少症、習慣性流産・死産を生じる。ワッセルマン反応(梅毒血清反応)が擬陽性となる。原発性とSLEなどの自己免疫疾患に合併する続発性があり、約半数の患者はSLEを合併している。活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長を生じるにも関わらず凝固が亢進して血栓症を生じる。

**リンパ組織**：B細胞が分化する骨髄と、T細胞の正と負の選択が誘導される胸腺が1次リンパ組織である。胸腺で、非自己に反応できないT細胞は正の選択でアポトーシスにより排除され、次に自己に反応するT細胞は負の選択で排除される。扁桃、リンパ節、脾臓は2次リンパ組織である。小腸には2次リンパ組織であるパイエル板が存在する。

**ワクチン**：ワクチンは集団免疫を獲得できるため、標的病原体に対する罹患率低下が期待される。季節性インフルエンザワクチンは鶏卵で作成されるため、卵アレルギーのある人への接種は注意が必要である。高齢者に推奨されるのは、肺炎球菌ワクチン(65歳から5年に1度)と季節性インフルエンザワクチン(年1回)である。