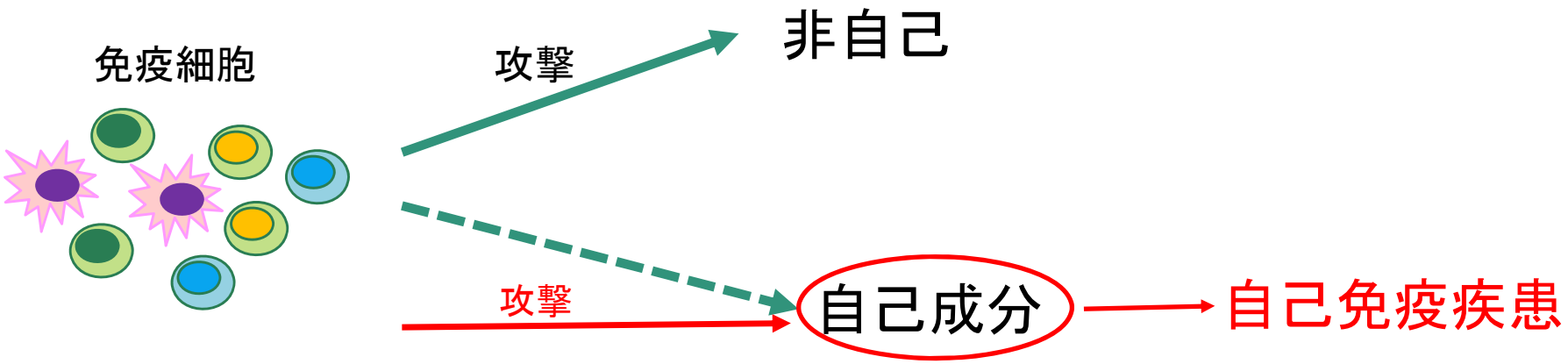
看護学科2年
イラストレイテッド免疫学　6/2/2016

第13章:　自然免疫と獲得免疫による健康管理

久留米大学医学部免疫学准教授
溝口　恵美子

免疫反応

免疫とは、自己を非自己から守るための身体の備わっている防御システムのこと。



ヒトは，細菌と共栄共存している

- 生体内の細菌量はどのくらい？

  - 細菌数はヒトの細胞の約10倍
  - 細菌は約800万個の遺伝子を発現
  - ヒト生体内細菌は約1,000 species
  - ヒト生体内には1–3kgの細菌

- 生体内細菌の利点は？

  - 多糖体複合体の分解
  - ビタミンの合成
  - 腸内細菌叢による生体内バランス
  - 生体免疫能の成熟

粘膜表面の免疫

空気の吸入 → 呼吸器

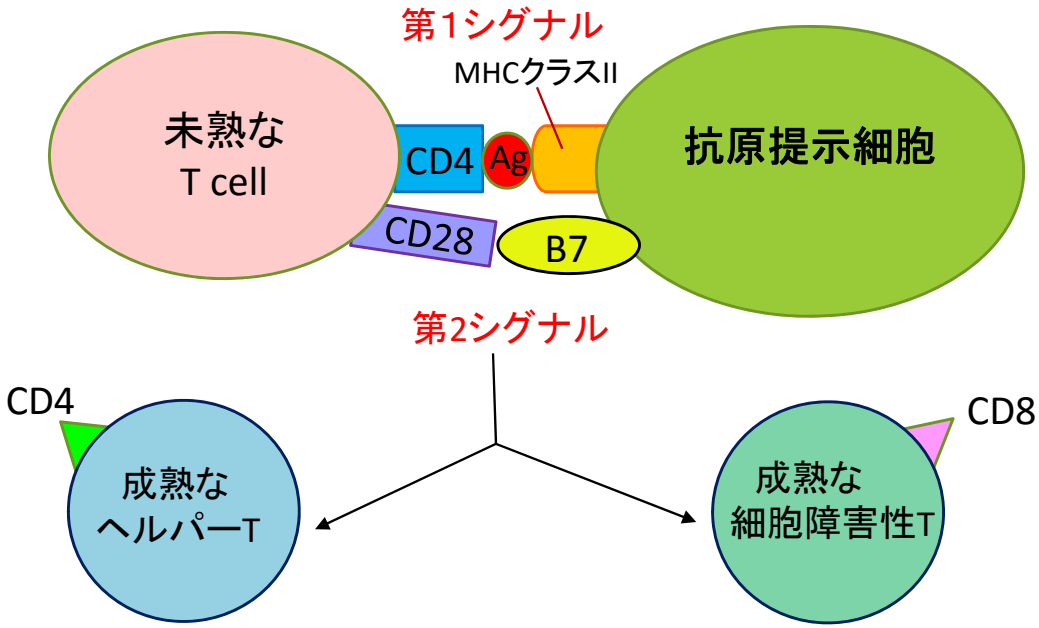
食べ物や飲み物の摂取 → 消化器

共生生活

呼吸器や消化器の表面は粘膜で被われている

刺激の除去、炎症反応抑制

病原体(抗原)の認識



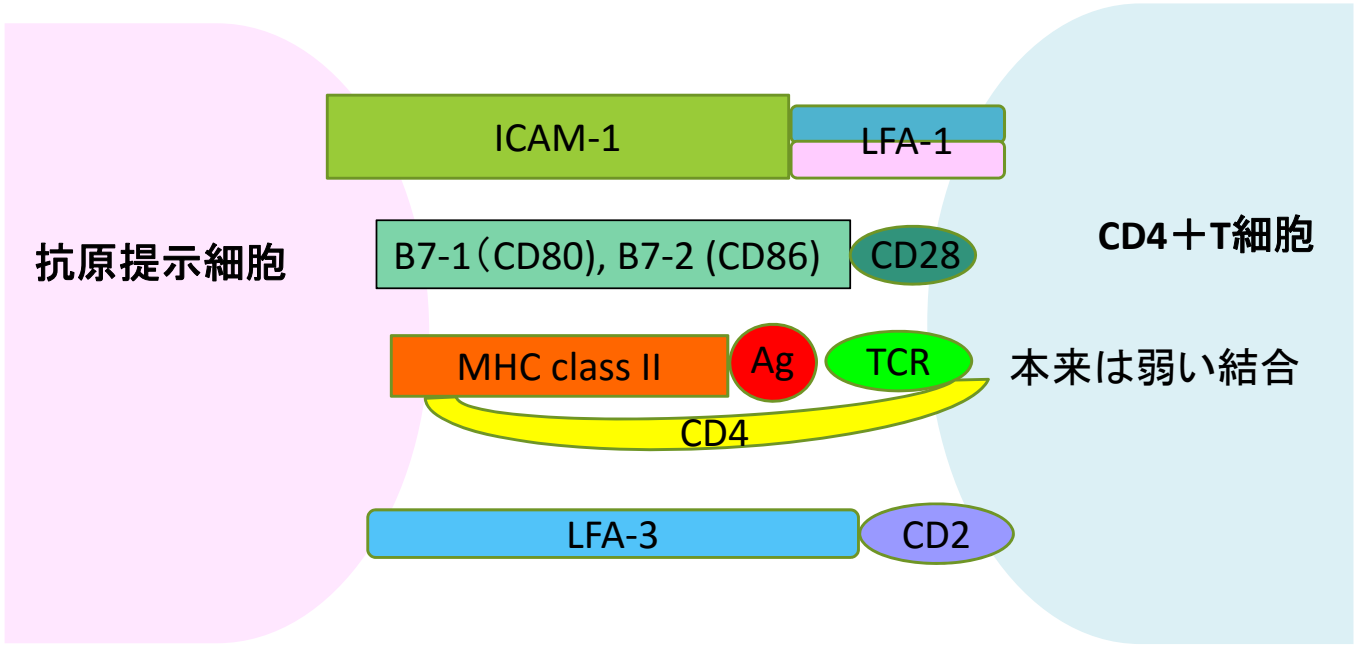
樹状細胞(DC)
マクロファージ
B 細胞

病原体侵入部位に移動する

接着分子

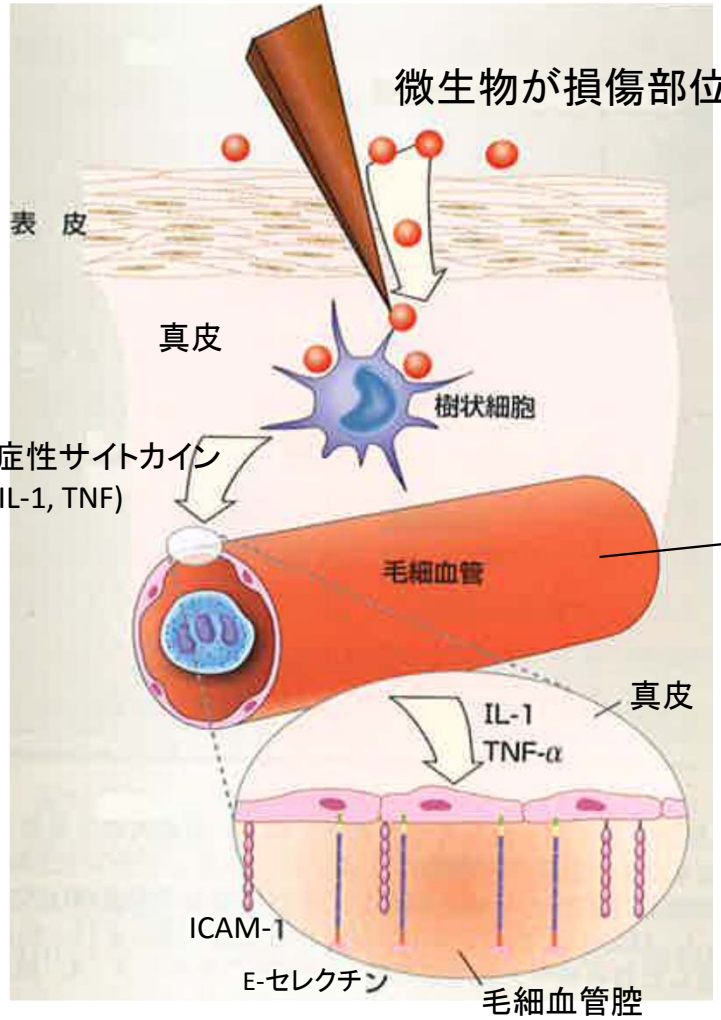
		リガンド（結合相手）
セレクチン	E-セレクチン (CD62E) endothelial	シアリルルイスX
	L-セレクチン (CD62L) leukocytes	CD34, MadCAM-1
	P-セレクチン (CD62P) platelets	シアリルルイスX, PSG-1
アドレッシン	CD34 (gp105～120)	L-セレクチン
	GlyCAM-1	
	MadCAM-1	
インテグリン（二量体で存在）	LFA-1 (CD11a/CD18)	ICAM-1, -2, -3
	Mac-1 (CD11b/CD18)	ICAM-1, Ic3b
	CR4 (CD11c/CD18)	Ic3b
	VLA-4 (CD49d/CD29)	VCAM-1
Ig スーパーファミリー	CD2 (LFA-2)	LFA-3 (CD58)
	ICAM-1 (CD54)	LFA-1, Mac-1
	ICAM-2 (CD50)	LFA-1
	VCAM-1 (CD106)	VLA-4

接着分子は細胞間の相互作用を安定化させる

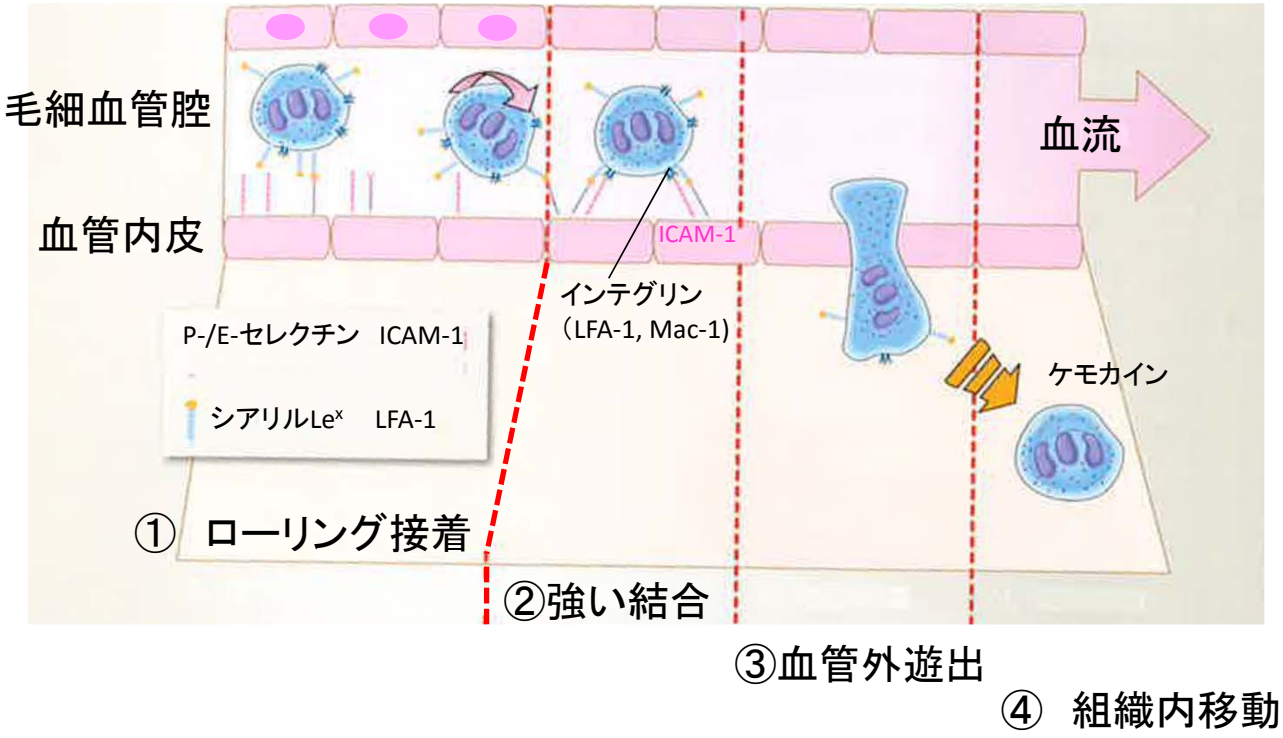


接着分子と侵入の指標

異物 （病原体や病原体産物）



接着分子による白血球の移動調節



リピンコット　イラストレイテッド免疫学、原書2版
Page 184, 図 13-3より引用、改変

感染性物質に対する反応

体液性免疫

- 補体系の活性化:　迅速で効果的に病原体の成長や増殖を抑える。

  C3b、C4b:　オプソニンとして働き、病原体の貪食と破壊を促進

  C3a, C4a, C5a:　白血球をよびよせて活性化させることによって炎症応答開始
- 抗体産生により、感染性物質に目印をつける。

  オプソニン化：マクロファージや好中球等の食細胞による破壊

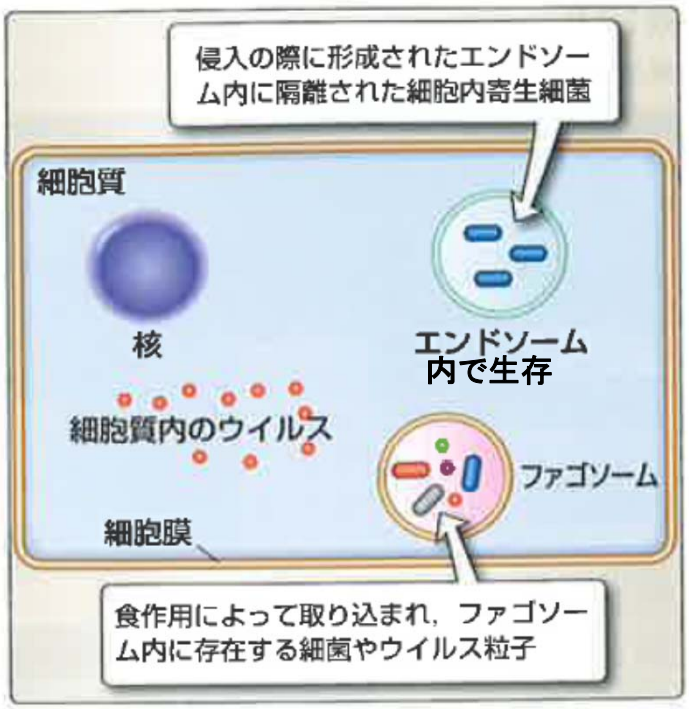
  ADCC (抗体依存性細胞触媒性細胞障害)：NK細胞、好酸球による破壊
- IgEによるマスト細胞や抗塩基球からの炎症性メディエーターの放出

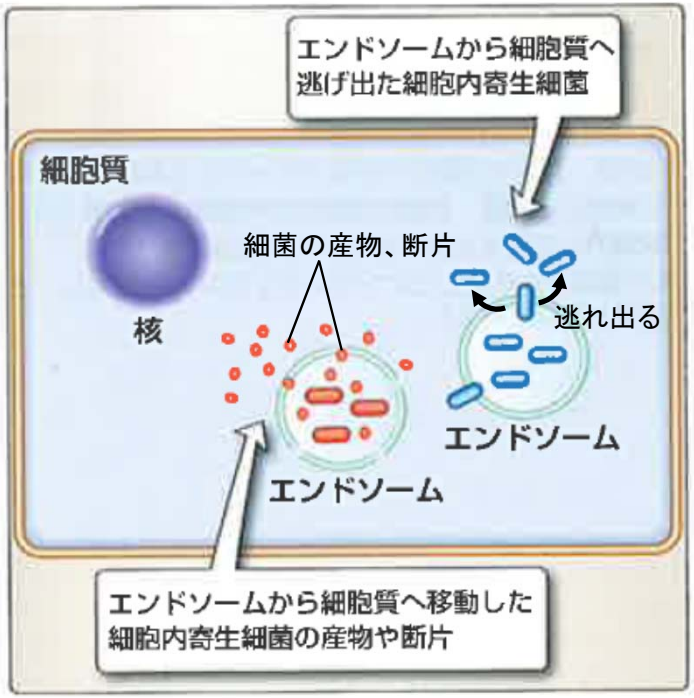
感染性物質に対する反応

細胞性免疫

- 病原体の多くは、生体内に侵入後、さらに個々の細胞内に侵入する。
- ウイルスやある種の細菌は、独自の方法で宿主細胞内に侵入後、免疫反応を逃れて細胞質内で増殖する。
- 一部はTLR (Toll-like receptor)、Fc レセプター、補体レセプターなどを介して食細胞に捕らえられる。
- 大部分の細菌は細胞内に侵入するときに形成されたエンドソーム内で生存する。

細胞内寄生細菌とエンドソーム





リピンコット　イラストレイテッド免疫学、原書2版
Page 185, 図 13-4, 図 13-5より引用、改変

感染排除に関与する自然免疫応答

ウイルス: 食作用、NK細胞 （例:インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス）

細胞内細菌: 好中球、NK細胞（例:リステリア菌、レシオネラ菌、マイコバクテリア、リケッチア）

細胞外細菌: 食作用、補体 （例: 黄色ブドウ球菌、化膿性連鎖球菌、チフス菌）

細胞内原虫: 排除しきれない （例: マラリア、リーシュマニア）

細胞外原虫: 食作用、補体 （例: 赤痢アメーバ、ランブル鞭毛虫）

真菌: 補体 （例: カンジタ、ヒストプラズマ、クリプトコッカス）

感染排除に関与する獲得免疫応答

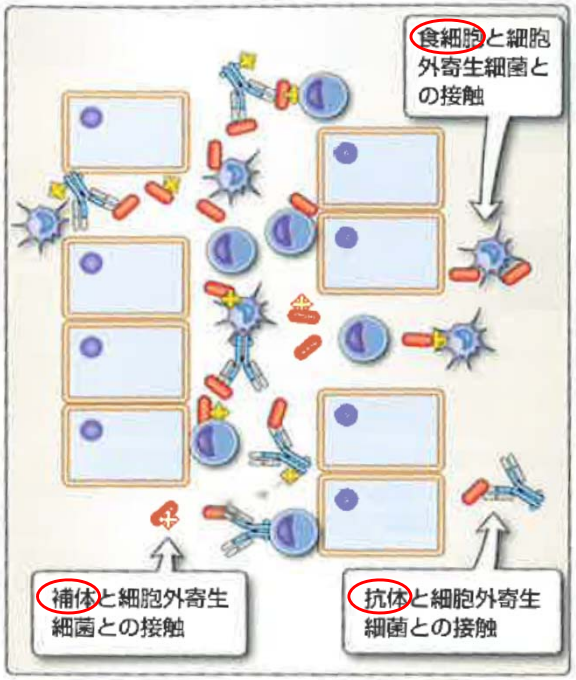
病原体	IgM, IgG, IgA				IgE	CTL	DTH
	補体活性化	オプソニン化	ADCC（抗体依存性細胞媒介性細胞傷害）	中和抗体			
ウイルス				■		■	
細　菌(細胞内寄生)				■		■	■
細　菌(細胞外寄生)	■	■		■			
原　虫(細胞内寄生)				■			■
原　虫(細胞外寄生)	■	■	■	■			
真　菌							■
扁　虫					■		■
線　虫			■		■		■

リピンコット　イラストレイテッド免疫学、原書2版
Page 187, 表13.3より引用

細胞外寄生細菌と細胞内寄生細菌

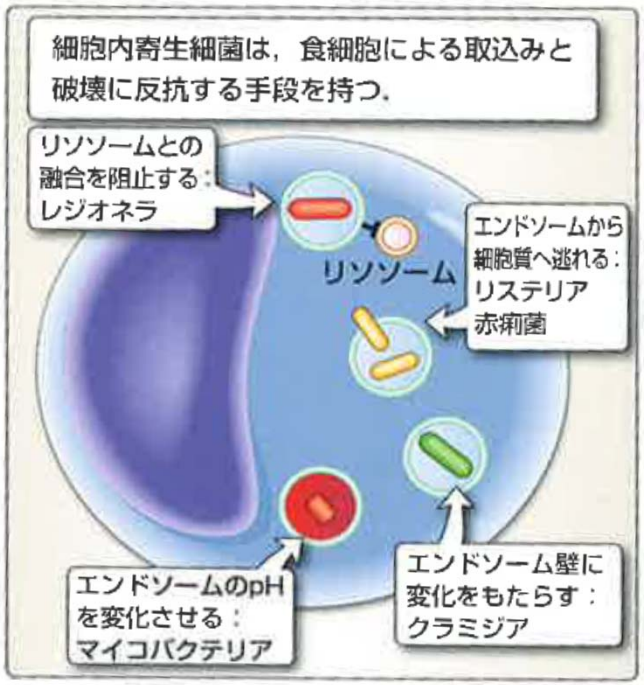
細胞外寄生細菌

- ブドウ球菌
- 連鎖球菌
- ナイセリア
- ボルデテラ
- エルシニア



細胞内寄生細菌

- マイコバクテリア
- 赤痢菌
- サルモネラ
- リステリア
- リケッチア



リピンコット　イラストレイテッド免疫学、原書2版
Page 188, 図13.6，図13.7　より引用

病原体の免疫反応回避

- 遺伝子ドリフト　(新しい変異体をつくって対抗):　インフルエンザ、HIV
- 遺伝子シフト　（全く新しいウイルスをつくって対抗):　インフルエンザ
- 核を持たない細胞に侵入:プラスモジウム
- 多糖で表面抗原を覆い尽くす:肺炎球菌
- 細胞膜を持たないために組織親和性が高い:マイコプラズマ
- 表面抗原を全体的に変化させる:　トリパノゾーマ、淋病

多くの病原体は、免疫応答を阻害するような物質をつくって対抗する

- マイコバクテリア： ファゴリソソームのpHを変化
- レジオネラ： エンドソームとリソソームの融合阻止
- サイトメガロウイルス： MHCクラスIの提示能阻止
- アデノウイルス： MHCクラスIの提示能阻止
- EBウイルス： 局所での白血球の機能抑制
- ナイセリア、連鎖球菌： Igや補体を減弱させる酵素をつくる

炎症

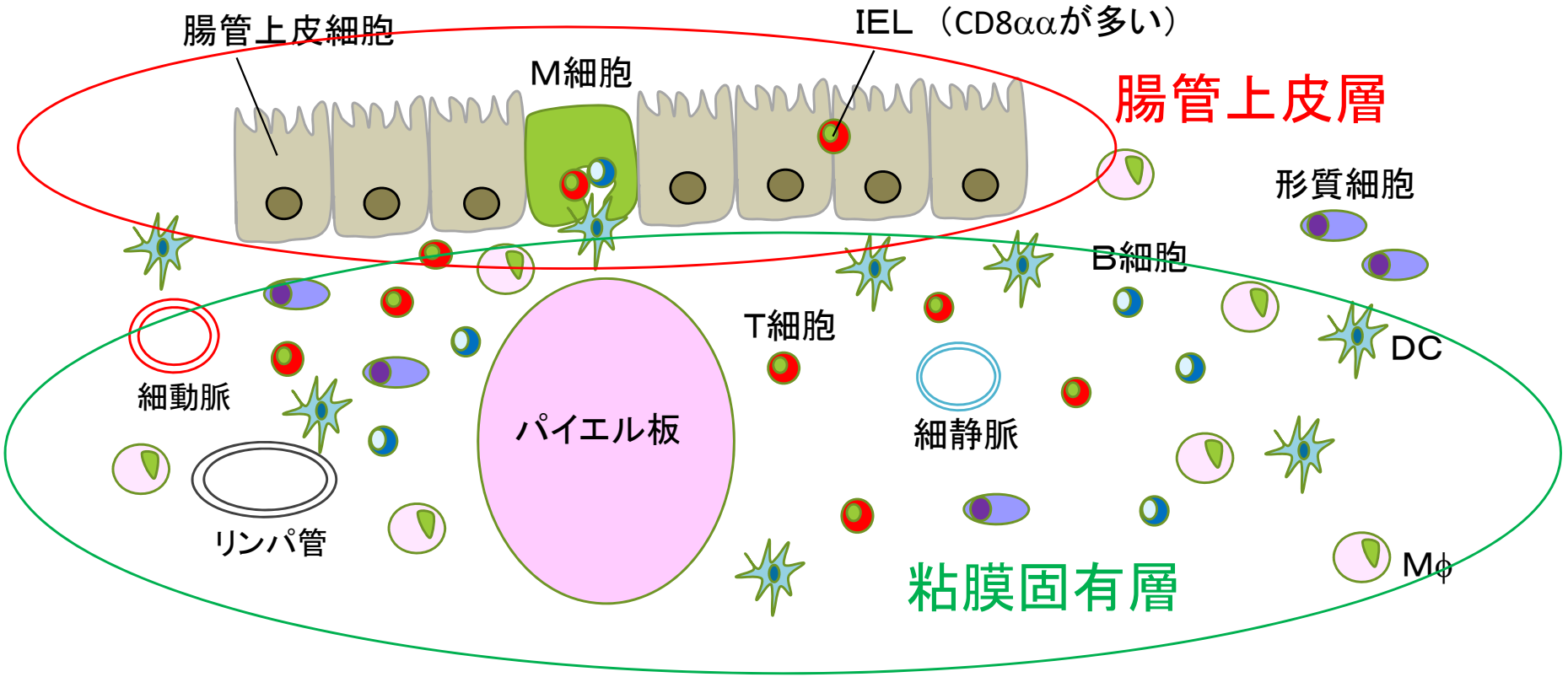
炎症の4主徴

- 腫脹
- 発赤
- 発熱
- 疼痛

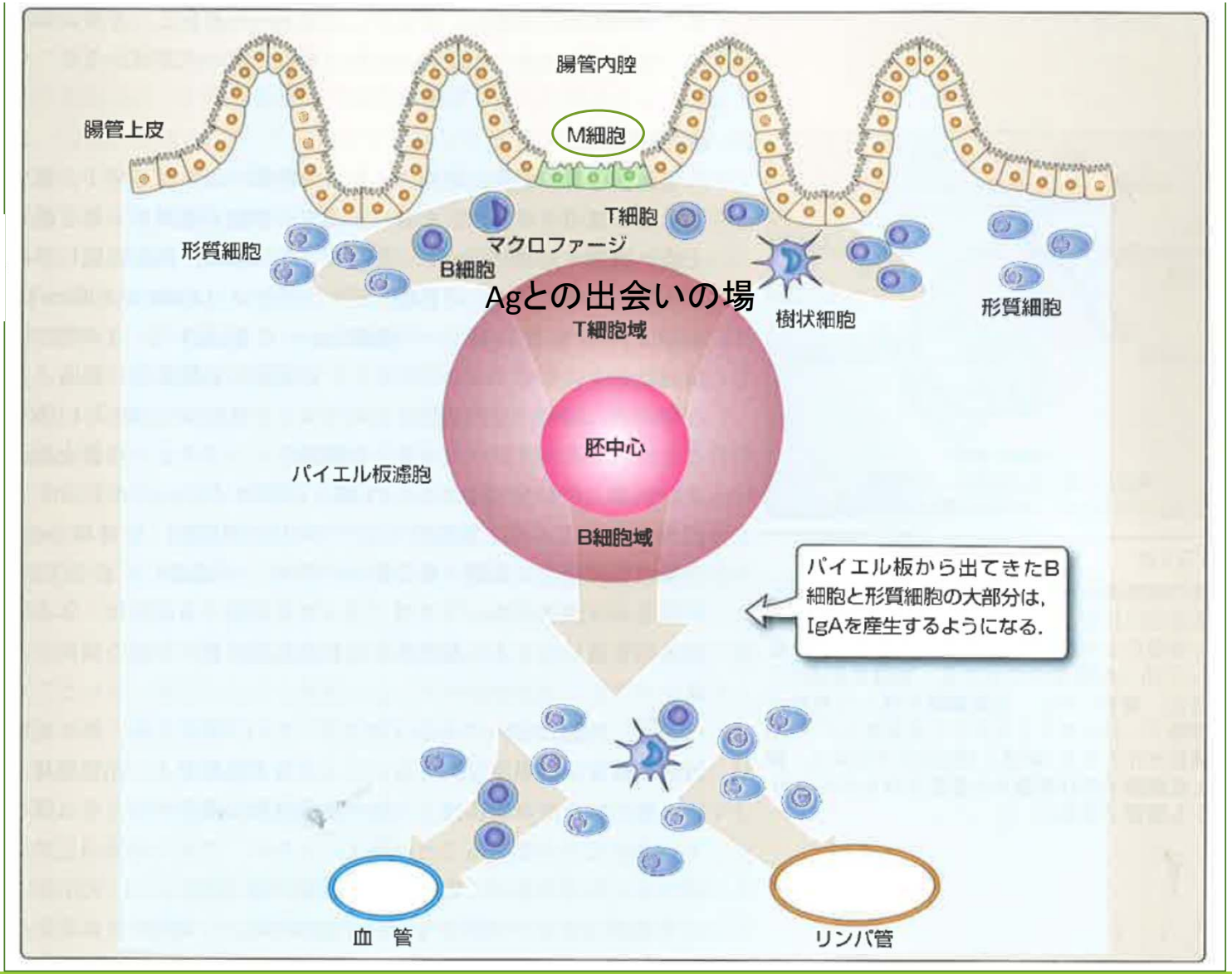
炎症によって起こる反応

- 補体の活性化
- 食細胞（マクロファージ）の活性化
- 炎症性サイトカインの産生
- 血流の増加
- 血管拡張と組織浸出
- 炎症性メディエーターの分泌
- 抗体の産生とT細胞の浸潤

腸管の免疫学的環境： 2つの区域



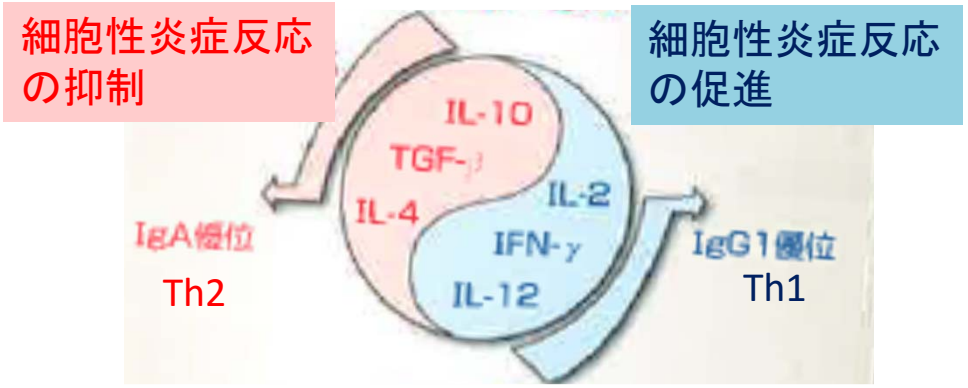
粘膜固有層とパイエル板



腸管の粘膜環境と腸管外環境との免疫学的比較

腸管粘膜の環境

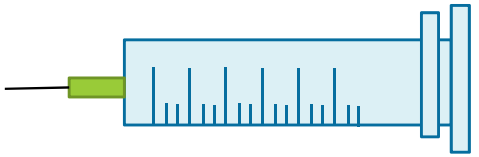
抗原とのはじめの接触は、
腸管上皮細胞とNKT細胞を通して行われる



末梢の腸管外環境

抗原とのはじめの接触は、
マクロファージ、NK細胞を通して行われる

ワクチン接種



- 実際に微生物に遭遇する前に、有害な病原体や毒素を投与して免疫応答を引き起こす。

- 中和抗体
  抗体価の上昇
  強力な細胞性免疫

1度目に病原体に出会った時よりも激しく速く病原体を認識して排除する。

ワクチンの歴史

ワクチンは、病気に対する防御機構を伝える試みとして発展してきた。

- 古代エジプトや中国:　天然痘患者の膿疱のかさぶたからの粉末
- Edward Jenner (1794): 牛痘患者由来の物質の接種で天然痘を予防
- Robert Koch:　炭疽菌、結核菌、コレラ菌の発見者である。結核菌の培養上清からツベルクリン（結核菌ワクチン）を創製した（1890）。
- Louis Pasteur:　Kochと共に「近代細菌学の開祖」される。低温殺菌法（パスチャライゼーション）を開発（1862)。ワクチンによる予防接種法を開発し、狂犬病ワクチンを発明した。

ワクチンの性状

- ワクチンのよって、実際にその病気を引き起こしたり、重大な副作用がない。
- 効果は長く続くことが必要。
- ワクチンによって、その病原体に対する効果的な免疫応答が誘導される。
- 再感染を最小限に阻止するために、中和抗体が誘導されなければならない。
- ワクチンは安価であることが必要。
- ワクチンの保存、輸送、使用にあたって品質が変化しない。

アジュバント

- 細菌構成成分などからなり、ワクチンの効果を増強する目的で使われる。

- 完全フロイントアジュバント（CFA)

CFA は、結核菌加熱死菌又はその菌体成分によるミネラルオイルの油中水型乳剤（water-in-oil emulsion）である。液性免疫と細胞性免疫の両方を誘発する強力なアジュバントで、強い肉芽腫性（炎症性）反応を誘導する。もし抗酸菌濃度が0.5mg/ml 未満なら（0.1mg/ml in Broderson [1989]）強い炎症反応は軽減される

- 不完全フロイントアジュバント（IFA)

IFAは、CFAから抗酸菌又はその菌体成分を除いたものである。FIAは抗体産生や細胞免疫の誘導がFCAに比べて効果が低い

ワクチンの種類

- 生ワクチン　live vaccine
- 弱毒生ワクチン　attenuated vaccine:　病原体そのものを使用
- 不活化ワクチン　killed vaccine :　病原体を失活させ、その抗原性を温存して使用
- 抽出物ワクチン　(トキソイド）extract vaccine :　培養した菌のつくり出す毒素を取り出し、これを不活化して使用
- 組換えワクチン　recombinant vaccine
- DNAワクチン　DNA vaccine

予防接種

平成 19 年('07)5 月

	ワクチン		接種 対象年齢		標準的な接種年齢	回数
一類疾病	ジフテリア 百日せき 破傷風	沈降精製 DPT 混合ワクチン	1 期初回	生後 3～90 月未満	生後 3～12 月	3 回
			1 期追加	生後 3～90 月未満(1 期初回接種(3 回)終了後，6 カ月以上の間隔をおく)	1 期初回接種(3 回)後 12～18 月	1 回
		沈降 DT 混合ワクチン	2 期	11～13 歳未満	11～12 歳	1 回
	ポリオ		生後 3～90 月未満		生後 3～18 月	2 回
	麻疹 風疹	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン，乾燥弱毒生麻疹ワクチン，乾燥弱毒生風疹ワクチン	1 期	生後 12～24 月未満		1 回
			2 期	5 歳以上 7 歳未満の者であって，小学校就学の始期に達する日の 1 年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にある者		1 回
	日本脳炎		1 期初回	生後 6～90 月未満	3～4 歳	2 回
			1 期追加	生後 6～90 月未満(1 期初回終了後概ね 1 年をおく)	4～5 歳	1 回
			2 期	9～13 歳未満	9～10 歳	1 回
	結核	BCG ワクチン	生後 6 カ月未満(地理的条件，交通事情，災害の発生その他の特別な事情によりやむを得ないと認められる場合においては，1 歳未満)			1 回
二類疾病	インフルエンザ		①65 歳以上 ②60 歳以上 65 歳未満であって，心臓，じん臓もしくは呼吸器の機能またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫機能に障害を有するものとして厚生労働省令に定める者		インフルエンザの流行シーズンに間に合うように通常，12 月中旬まで	毎年度 1 回

(厚生統計協会：国民衛生の動向　2007 年(厚生の指標　臨時増刊)54(9)：144，表 16，2007)

DPT= Diphtheria, Pertussis, Tetanus

ジフテリア、百日咳、破傷風

Thank you for your attention!
Any questions? Please contact me at mghmizoguchi@gmail.com