



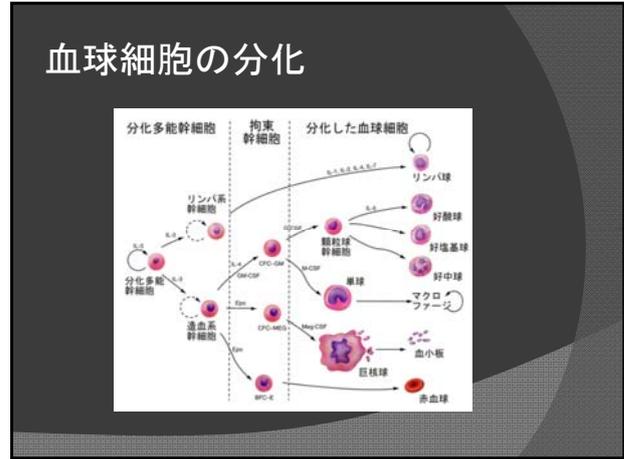
Daiichi College of Pharmaceutical Sciences  
22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka 815-8511, Japan

**特別演習 基礎薬学**

第1回 平成19年4月15日(火)  
402教室  
免疫学関連担当: 荒牧弘範

## 生体防御

- 血球細胞のうち白血球が生体防御にはたらく



## 白血球

- 白血球 (white blood cell, leucocyte)
  - 顆粒白血球 (granulocyte)
    - = 多型核白血球 (polymorphonuclear leucocyte)
    - ・好中球 (neutrophil)
      - 食作用が強い、バクテリアなどを貪食する
    - ・好酸球 (acidophil, eosinophil)
      - 大型の寄生物を攻撃、アレルギー性炎症に関与
    - ・好塩基球 (basophil)
      - ヒスタミンを放出
  - 単球 (monocyte)
    - 食作用が強い、組織へ入りマクロファージになる

## 白血球 (続き)

- リンパ球 (lymphocyte)
  - ・ B細胞 (B cell)
    - 抗体を産生
  - ・ T細胞 (T cell)
    - ウイルスに感染した細胞を殺す
    - 他の白血球の活動を調節
- ナチュラルキラー (NK) 細胞
  - ウイルスに感染した細胞や腫瘍細胞を殺す

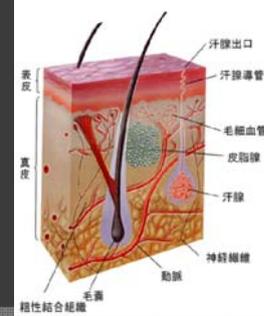
## 生体防御

血球細胞のうち白血球が生体防御にはたらく

- 非特異的防御機構
  - 貪食細胞(マクロファージや好中球)による貪食
- 特異的防御機構
  - リンパ球が作用する、もっと複雑な過程

## 非特異的防御機構

皮膚は重要な障壁(バリアー)



## 非特異的防御機構



## 非特異的防御機構

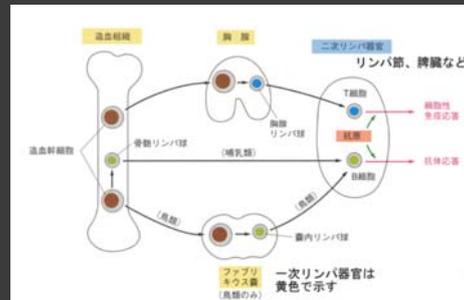


Human Macrophage Ingesting *Candida albicans*  
© James A. Sullivan  
Quill Graphics  
Charlottesville, VA USA

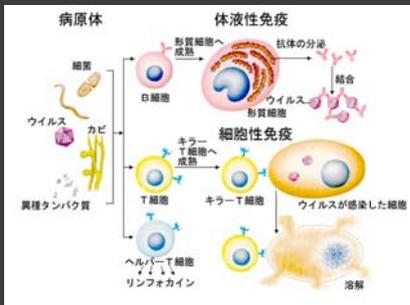
## 特異的防御機構

- 脊椎動物では、さらに特異的な防御機構が発達する
- それが免疫機構である
- 免疫機構にはリンパ球が重要な役割を果たす

## リンパ球の分化・成熟



## 体液性免疫と細胞性免疫



## 抗原とは

抗原となりうるものはタンパク質や多糖類で分子量がある程度以上の大きさのもの

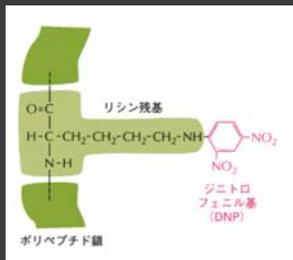
細菌の外皮タンパク質や多糖類

タンパク質の表面の特定部位

抗原決定基 (エピトープ)



## 抗原とは



本来、抗原とならない低分子(ハプテン)も、タンパク質に結合すると、この部位に対する抗体を作ることができる

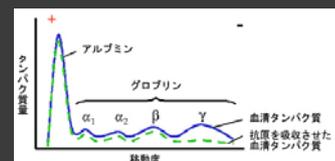
## 抗体とは何をするタンパク質か

## 抗体とは

- 抗体は、異物、病原体、破損した細胞を捕らえる。
- 免疫システムの他の細胞が、目印のついた侵入者（抗体がとりついたもの）を攻撃する。
- 抗体はB細胞が産生するタンパク質である。
- 抗体は10～14日で合成される。
- 一度免疫ができると2回目はかからないか、病気の症状が軽くて済む。

## 抗体とは

血清タンパク質を電気泳動で分けると、次のようなパターンが得られる

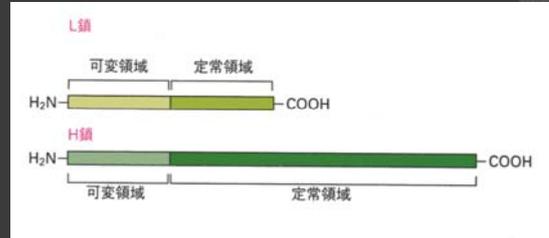


γグロブリン分画に抗体がふくまれる  
イムノグロブリン (Ig) と呼ぶ。

抗体は可逆的な構造部分と一定した構造部分からなる

## 抗体分子の構造

抗体は抗原との結合部位を2つ持つ

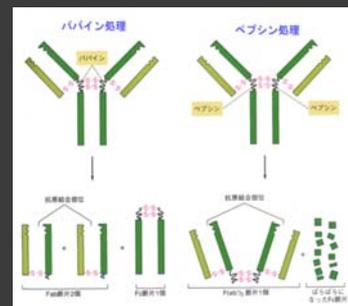


抗体分子の水素結合とS-S結合を切ると、2本ずつ同じ4本のポリペプチド鎖になる。

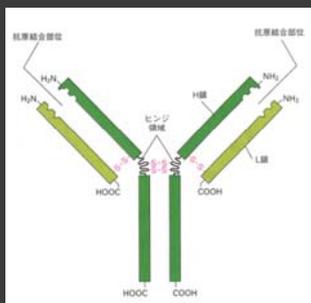
## 抗体分子の構造

- H鎖、L鎖とも、N端側は多様性が大きく、C端側はほぼ一定である
- N端側を可変領域 (variable region) と言い、続くC端側を定常領域 (constant region) と言う。
- 可変領域はどちらもアミノ酸110で、定常領域は、L鎖でアミノ酸110、H鎖で330からなる。

## 抗体分子の構造

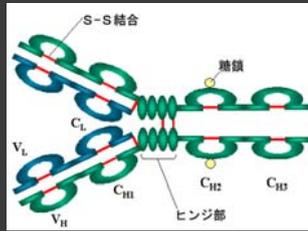


## 抗体分子の構造



抗体の構造はさらにドメインとよばれる単位に分けられる

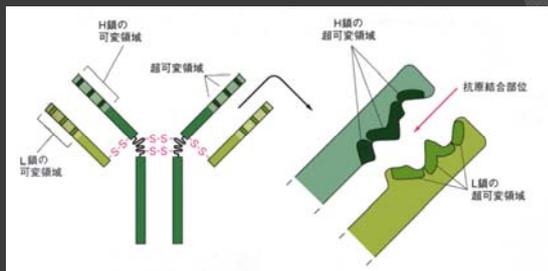
## 抗体分子の構造



S-S結合を一つ含む、アミノ酸110が一つの単位となっている

## 抗原結合部位を形成するドメイン

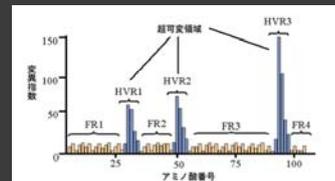
## 超可変部



多様な形の抗原と結合する抗原結合部位

## 抗体分子の構造

可変領域のアミノ酸配列を知らせて、個々の抗体で比べて見たら、



特に変異の大きい3か所が見つかった

↓  
超可変領域

抗体は抗原のエピトープを認識して特異的に結合する

## 抗原決定基

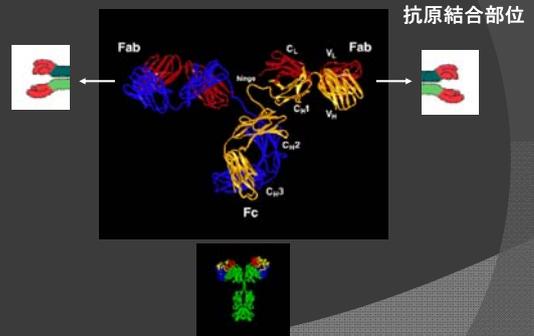
- 抗原の分子全体ではなく、その表面の特定の部位である。
- その抗体に認識される部位を、抗原決定基 (antigenic determinant) あるいは **エピトープ (epitope)** と呼ぶ。



## 抗体と抗原の結合

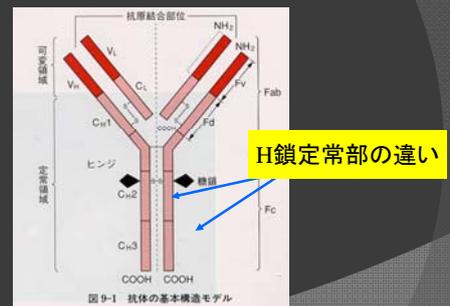
- 非共有結合による比較的弱い反応
  - 静電結合
  - ファンデルワールス力
  - 疎水性及び親水性結合

## 抗体分子の構造



## 免疫グロブリンの種類

## 5種類はどこの違いによるか？



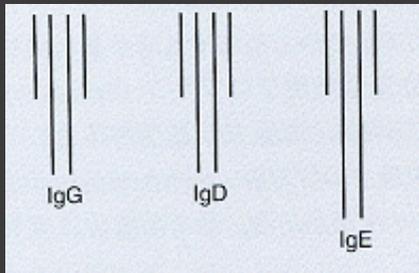
## H鎖のタイプ

| クラス | H鎖 | L鎖              |
|-----|----|-----------------|
| IgG | γ鎖 | κ鎖<br>または<br>λ鎖 |
| IgM | μ鎖 |                 |
| IgA | α鎖 |                 |
| IgE | ε鎖 |                 |
| IgD | δ鎖 |                 |

## IgG

- 1つで2つの敵しか相手にできないが、産生量が多く、血液中80%を占める。
- 敵との結合力が強く、寿命も23~28日と長く、ウイルスを排除する。
- 唯一胎盤を通過できる。
- 主に血管外で細菌やその毒素と結合し、それらの侵入を防いでいる。
- II~III型アレルギー抗体、Rh抗体補体系を活性化する。

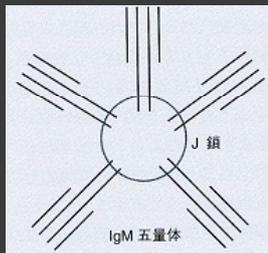
## IgG



## IgM

- 血流中における感染防御の第一線を担っている。
- 感染初期に作られ、分子が大きく、1つで約10個のウイルスを相手にする。
- 寿命が約5日と短命で、下等脊椎動物にとって唯一の抗体。
- 抗原を凝集する作用と、補体系の活性作用が強い。
- オプソニン作用を有する。
- 赤血球抗体、ABO式血液型抗体。

## IgM

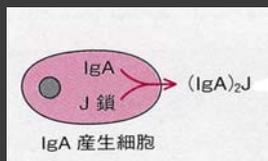


## IgA

- 鼻汁、唾液、涙、胃液、気道、消化管、生殖器などの粘膜に多く含まれ、約80%を占める（分泌型IgA）。
- また、初乳に豊富に含まれ、赤ちゃんの生体防御に役立つ。
- 血清型IgAは血液中に存在する。
- 局所免疫、分泌型で消化管や気管などの粘膜面で感染防御に関与している。

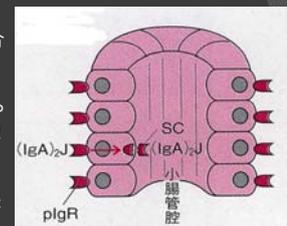
## 分泌型IgA抗体

- 腸管や唾液腺などの粘膜固有層にはIgAを産生する形質細胞が存在しており、産生されたIgAは同じ形質細胞で産生されたJ鎖と結合してダイマー型となって細胞外に分泌される。



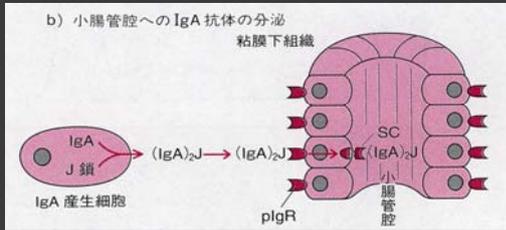
## 分泌型IgA抗体の分泌機構

- IgAダイマーが上皮細胞の中や間を通過する際に分泌成分 (Sc) との結合が起こり、分泌型IgAになる。
- 分泌成分 (Sc) は粘膜や分泌腺の腺腔の上皮細胞によって産生される。
- この分泌成分は粘膜中に存在するタンパク分解酵素からIgAを保護する役目をもっている。

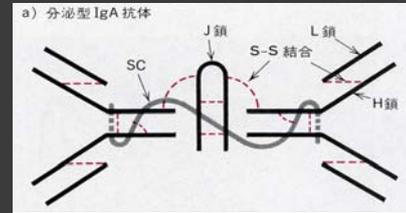


pIgR: 多量体免疫グロブリンレセプター

## 小腸管腔へのIgA抗体の分泌



## 分泌型IgA抗体の構造



- IgAダイマーに分泌成分(SC)が結合しているため分子量は約390,000である。

## 血清中のIgA抗体

- 分子量約170,000のモノマーとダイマーの形で存在している。
- IgAモノマー2個がJ鎖により結合した構造をしている。



## IgE

- 血液中に一定量存在するが、ごく微量。健康人中最も量的に少ない。
- 寄生虫の感染とアレルギー疾患時に分泌される。
- 消化管内の寄生虫感染を防いだり、即時型アレルギーに関与している。肥満細胞、好塩基球上に受容体が存在する。
- 補体結合能をもたないため補体の活性化しない。

## IgD

- 血液中にごく微量にしかなく、その正体は不明。
- B細胞の分化・増殖と関係？
- リンパ球の機能に影響を与える。
- 新生児のリンパ球に存在する。



## 抗体の多様性

## 抗原結合部位多様性

- 抗体もタンパク質なのだから、遺伝子の情報から作られる
- 抗原の数は無限に近い種類があるのでどうして抗原結合部位の形が違う抗体を作ることができるのか

## 免疫系に必要な機能

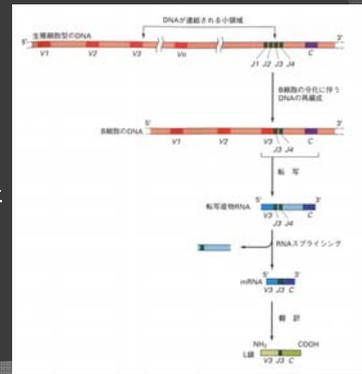
- 特異性
  - 多様性
- 抗体の構造とクローンが用意されていることで説明できる
- 記憶する能力
  - 自己と非自己を見分ける能力

## 抗体遺伝子の再編成

L鎖

多数のV  
4つのJ  
1つのC

分化の過程でVとJの間がランダムに切り取られる



## 抗体遺伝子の再編成

H鎖も同じで、V, J, Cに加えて、D領域がある

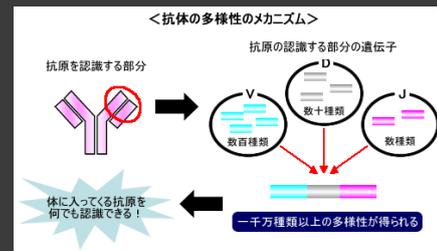
多数のV  
12のD  
4つのJ  
1つのC

H鎖でもこれらの領域の組み替えが起こる

L鎖とH鎖の組み合わせによって、多数のクローンが作られる

## 抗体の多様性生成の遺伝学的原理

- 遺伝子の組み合わせによって、一千万種類以上の抗体が作られている。(利根川進の発見)。



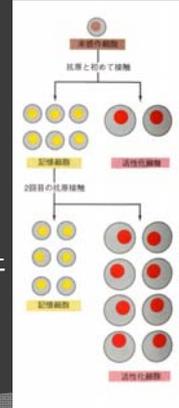
## 免疫系に必要な機能

- 特異性
  - 多様性
 → 抗体の構造とクローンが用意されていることで説明できる
- 記憶する能力
  - 自己と非自己を見分ける能力

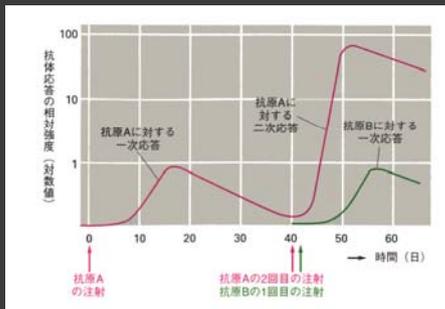
## 記憶細胞

すべてが形質細胞になるのではなく、一部は記憶細胞として残される

同じ抗原に2回目に出会うと速やかに増殖して形質細胞をつくる

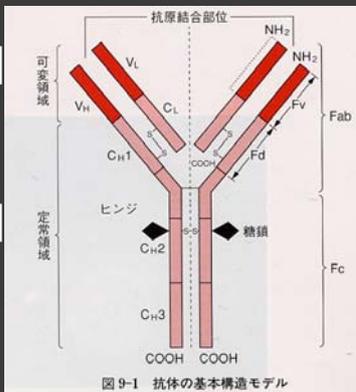


## 一次および二次免疫応答



## エフェクター作用を担うドメイン

V領域

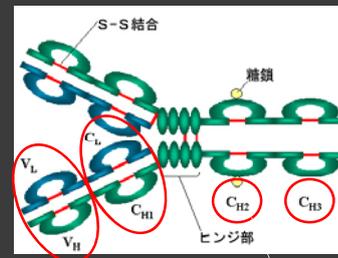


抗原との結合に関与

補体との結合やマクロファージ、好中球、肥満細胞、好塩基球などのFc受容体との結合に関与

図 9-1 抗体の基本構造モデル

## 抗体分子の構造



Fc受容体への結合  
マクロファージ、好中球、肥満細胞、好塩基球など

抗原結合部位とFcとの間のスペース

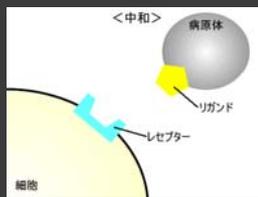
補体系の活性化

## エフェクター作用による 抗体の違い

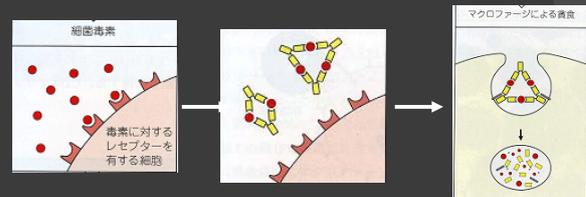
## 抗体の役割

- 抗体の働きは、抗原その物を分解する作用はありません。
- 補助的な役割を果たして、抗原を除去します。
  1. 中和
  2. オプソニン作用
  3. 補体の活性化

### 1) 中和

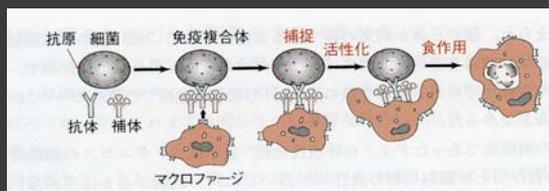


### 中和

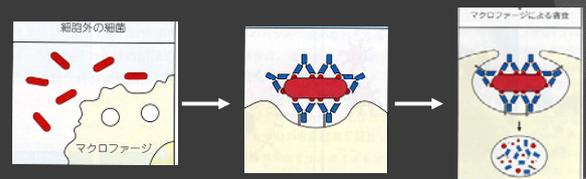


### オプソニン作用

- 好中球（顆粒球）やマクロファージなどの白血球は、細菌をそのまま貪食できません。



### オプソニン作用



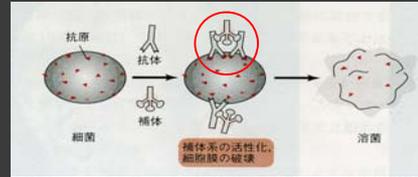
## 組織マクロファージ

- マクロファージは体のいたるところに存在する。それぞれ、肝臓のクッパー細胞、皮膚の組織球、脳のマクログリア、破骨細胞などと固有の名前でよばれたり、肺胞マクロファージ、腹腔マクロファージ、脾臓マクロファージ、胸腺マクロファージなどと呼ばれたりする。
- 細胞によっては特有の働きも持っているが、いずれも共通して細菌や死細胞の貪食除去にあたる。



## 補体の活性化(エフェクター作用)

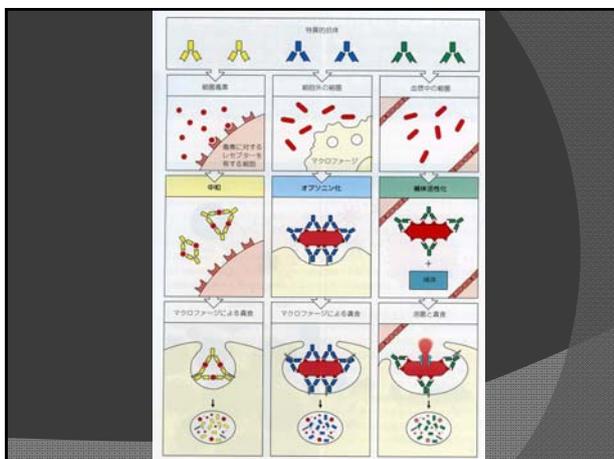
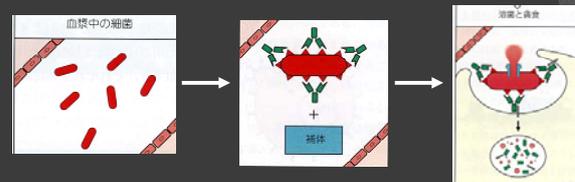
- 抗体が細菌に結合すると、近くの補体が活性化して、細菌にとりつき、細胞膜に穴をあけて殺します。



## 補体

- 血液中には補体というタンパク質の一種が存在します。ふだん、補体は眠った状態で血中に漂っています。

## 補体の活性化



特別演習問題 2007

問121 免疫グロブリンに関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 免疫グロブリン分子は、高分子のH鎖と低分子のL鎖が2本ずつ1組となって形成される。
- b 免疫グロブリン分子は、ペプシンで消化するとFab断片とFc断片に分割される。
- c 免疫グロブリン分子の5種類のクラスは、H鎖の違いにより分類される。
- d 免疫グロブリン分子のFc部は抗原決定基と結合し、Fab部は好中球などのFab受容体と結合する。

1 (a、b) 2 (a、c) 3 (a、d)  
4 (b、c) 5 (b、d) 6 (c、d)

問121 免疫グロブリンに関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 免疫グロブリン分子は、高分子のH鎖と低分子のL鎖が2本ずつ1組となって形成される。
- b 免疫グロブリン分子は、ペプシンで消化するとFab断片とFc断片に分割される。
- c 免疫グロブリン分子の5種類のクラスは、H鎖の違いにより分類される。
- d 免疫グロブリン分子のFc部は抗原決定基と結合し、Fab部は好中球などのFab受容体と結合する。

1 (a、b) 2 (a、c) 3 (a、d)  
4 (b、c) 5 (b、d) 6 (c、d)

問122 抗体に関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 抗体の遺伝子の組換えは、B細胞の分化の過程で起こる。
- b 抗体のH鎖の可変領域に対する受容体を介して、食細胞は効率よく抗原を取り込むことができる。
- c IgMの特徴は、補体系を活性化する作用が強いことである。
- d 血清型IgAは、粘膜面での微生物に対する防御反応に重要な役割を果たしている。

1 (a、b) 2 (a、c) 3 (a、d)  
4 (b、c) 5 (b、d) 6 (c、d)

問122 抗体に関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 抗体の遺伝子の組換えは、B細胞の分化の過程で起こる。
- b 抗体のH鎖の可変領域に対する受容体を介して、食細胞は効率よく抗原を取り込むことができる。
- c IgMの特徴は、補体系を活性化する作用が強いことである。
- d 血清型IgAは、粘膜面での微生物に対する防御反応に重要な役割を果たしている。

1 (a、b) 2 (a、c) 3 (a、d)  
4 (b、c) 5 (b、d) 6 (c、d)

問123 抗体に関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a IgMは初回の免疫により分泌される主要な抗体である。
- b IgEは健康人の血液中で最も濃度の低い抗体である。
- c IgGとIgMは胎盤を通過できる。
- d IgAを消化液中での分解から保護する分泌成分は、小腸上皮細胞のホスホリギン受容体に由来する。
- e IgMからIgAへのクラススイッチにはインターロイキン-1が関与する。

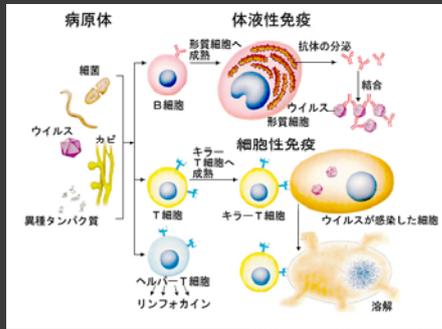
1 (a、b、c) 2 (a、b、d) 3 (a、b、e)  
4 (b、c、d) 5 (b、c、e) 6 (c、d、e)

問123 抗体に関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a IgMは初回の免疫により分泌される主要な抗体である。
- b IgEは健康人の血液中で最も濃度の低い抗体である。
- c IgGとIgMは胎盤を通過できる。
- d IgAを消化液中での分解から保護する分泌成分は、小腸上皮細胞のホスホリギン受容体に由来する。
- e IgMからIgAへのクラススイッチにはインターロイキン-1が関与する。

1 (a、b、c) 2 (a、b、d) 3 (a、b、e)  
4 (b、c、d) 5 (b、c、e) 6 (c、d、e)

## 体液性免疫と細胞性免疫



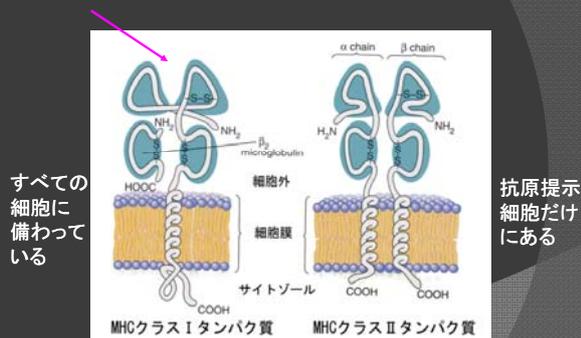
## 細胞性免疫

やけどで皮膚が損傷されたので、それを補うために他人の皮膚を移植したとする

移植された皮膚はやがてはげ落ちてしまう拒絶反応(rejection)である

ある個人の細胞には、その個人であることをしめす「表札」のようなものがあることがわかってきた

## 細胞の「表札」



## MHCクラス I タンパク質

他人の皮膚の細胞には非自己のMHCクラス I タンパク質(+ペプチド断片)がある

T細胞は表札が異なるのを見て、攻撃する

このようなT細胞を、細胞損傷性T細胞(キラーT細胞、CD8<sup>+</sup>T細胞)と言う

## MHCクラス I タンパク質



MHCクラス I タンパク質の溝を真上から見たところ(卵白アルブミン323-334がはさまっている)

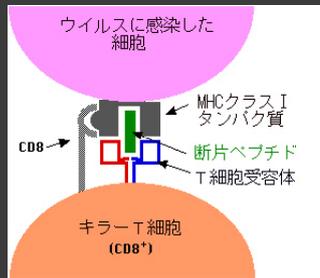
## ウイルスに感染すると

ウイルスの外被タンパク質は感染した細胞の中で脱ぎ捨てられる

外被タンパク質は分解され、断片は合成中のMHCクラス I タンパク質に取り込まれ溝に挟み込まれて細胞表面に提示される

こうなるとMHCクラス I タンパク質は自己ではなくなる(表札に泥が塗られた)ので

## 感染した細胞を攻撃



キラーT細胞はこれを見て細胞を攻撃する