

2013年11月6日

## 第17回 自然免疫の仕組み I

1. 補体系
2. 貪食
3. 樹状細胞と獲得免疫

附属生命医学研究所 生体情報部門 (1015号室)  
松田達志 (内線2431)  
<http://www3.kmu.ac.jp/bioinfo/>  
参考文献: 免疫生物学 (南江堂)

1

## 免疫系 (異物排除のためのシステム)

### ・自然免疫

- ・顆粒球
- ・マスト細胞
- ・マクロファージ
- ・樹状細胞
- ・NK細胞

ゲノムにコードされた情報に  
基づく異物認識

### ・獲得免疫

- ・T細胞
- ・B細胞

後天的に「獲得した」情報に  
基づく異物認識

2

## 自然免疫 (innate immunity)

- ・補体系
- ・貪食
- ・樹状細胞と獲得免疫

3

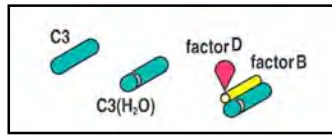
## 補体とは

- ・免疫反応を媒介する血中タンパク質の一群 (C1~C9) で、主として肝臓で合成される
- ・異物を認識すると活性化して、病原体の細胞膜を壊すなどの作用を発揮
- ・活性化の経路として、古典経路・レクチン経路・第2経路 (副経路) の3つが存在

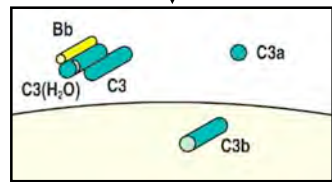
4

## 血中では常にC3bが生成されている

C3は自然に加水分解を受けてC3 (H<sub>2</sub>O)に変化する。C3(H<sub>2</sub>O)と結合したB因子は、D因子によってBaとBbに分解される。



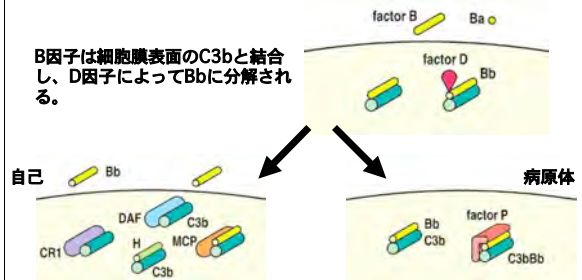
C3(H<sub>2</sub>O)Bb複合体は、C3変換酵素として、C3をC3aとC3bに分解する。C3bは細胞表面に結合しない限り、すぐに不活性化される。



5

## C3bBb複合体の形成

B因子は細胞膜表面のC3bと結合し、D因子によってBbに分解される。



自己の細胞表面上には種々の補体制御因子が存在している。

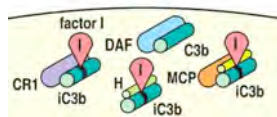
病原体の細胞膜表面上には補体制御因子が存在せず、P因子などによりC3bBb複合体はさらに安定化される。

6

## 自己の細胞上ではC3bの不活性化が起こる

自己

病原体



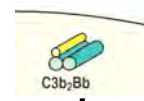
H因子、CR1、MCPに結合したC3bはI因子によって不活性型のiC3bへと変換される。結果として、補体系の活性化は生じない。

C3bBb複合体はC3b変換酵素としてC3を分解し、無数のC3bが細胞表面に沈着することになる(オプソニン化)。

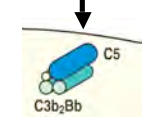
7

## C3b<sub>2</sub>Bb複合体によるC5bの生成

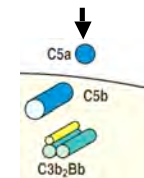
C3bはC3bBb複合体と会合し、C5変換酵素として機能する。



C5はC5変換酵素のC3b部分に結合する。

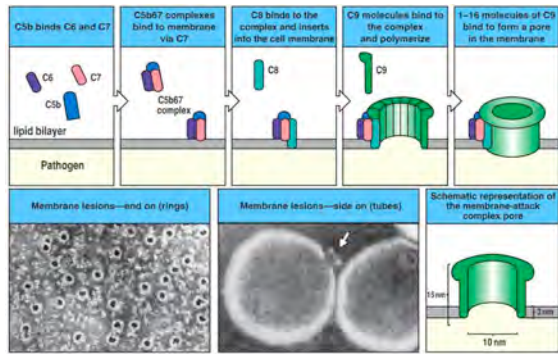


C5はBbによってC5aとC5bに分解される。

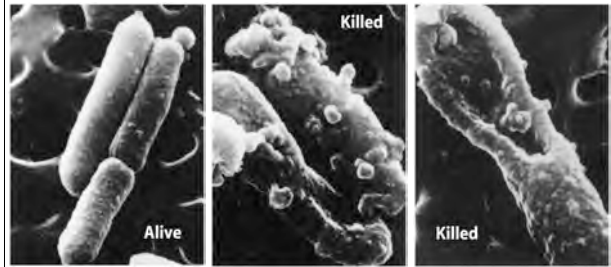


8

## C5bによるMAC(膜侵襲複合体)の形成



## 補体系によるbacteriaの排除

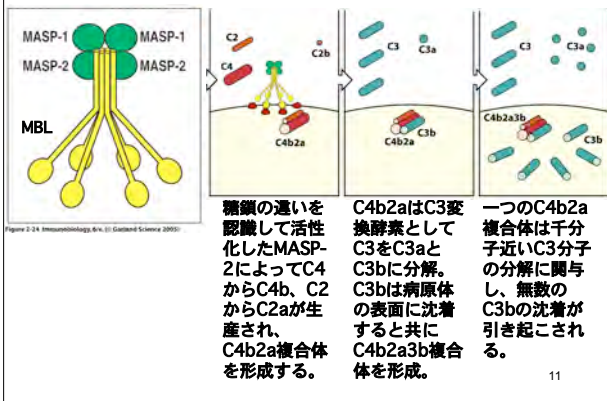


補体系が働く前

補体系の活性化後

10

## 糖鎖の違いによる異物の認識

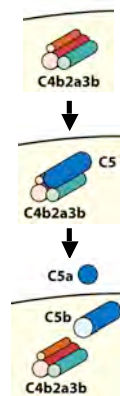


## C4b2a3b複合体によるC5bの生成

C3bはC4b2a複合体と会合し、C5変換酵素として機能する。

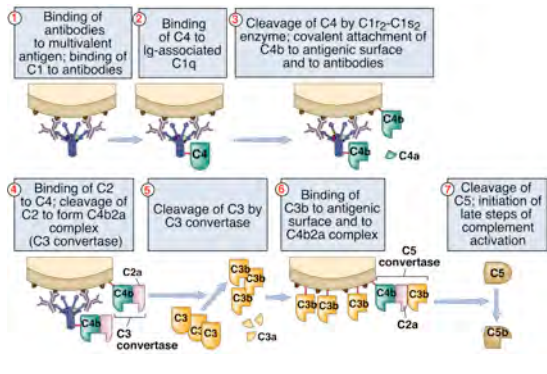
C5はC5変換酵素のC3b部分に結合する。

C5はC2aによってC5aとC5bに分解される。

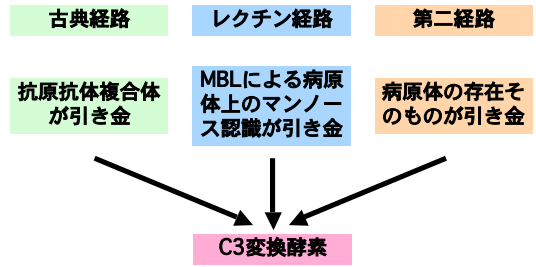


12

## 抗体による補体の活性化（古典経路）



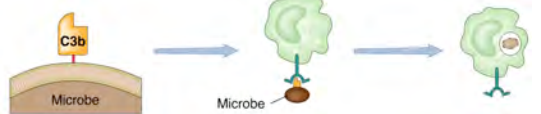
## 補体系の活性化経路



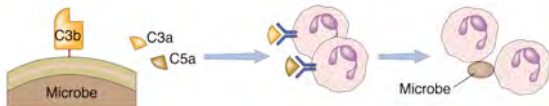
14

## 補体の持つその他の機能

- ・ オプソニン化：C3b受容体を介した貪食の促進



- ・ 細胞遊走：マクロファージなどをリクルート



15

## 自然免疫 (innate immunity)

- ・ 補体系
- ・ 貪食
- ・ 樹状細胞と獲得免疫

16

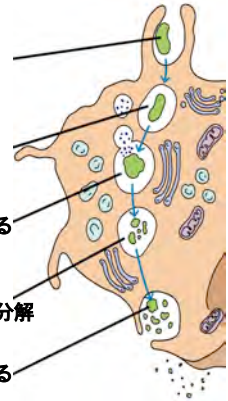
## 貪食 (phagocytosis)



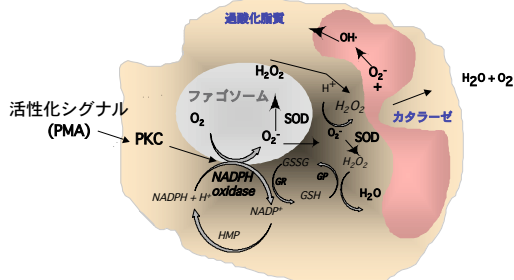
17

## リソソームによる細菌の分解

1. 細菌は細胞膜上の突起（仮足: pseudopodiaと呼ばれる）に付着する
2. ファゴソームへと取り込まれる
3. ファゴソームはリソソームと融合する
4. リソソーム内の酵素が細菌を分解
5. 分解された残渣は細胞外へ放出される



## 活性酸素による除菌 (好中球)



- NADPH oxidase: 刺激に伴い複合体を形成し、活性酸素の生産を引き起こす
- SOD: 活性酸素を解毒

19

## 化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) Group A Streptococcus (GAS)

- 急性咽喉炎
  - 糸球体腎炎
  - リューマチ熱
- 毒素性疾患
  - 伝染性膿痂疹 (とびひ)
  - 猩紅熱
- 壊死性筋膜炎(人食い細菌感染症)
- 毒素性ショック症候群



20

## 細菌の戦略 → ファゴソームからの脱出

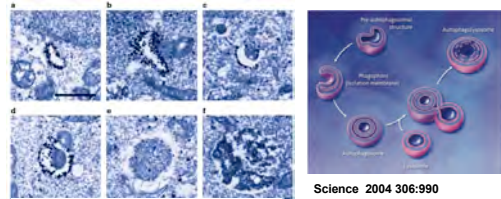


化膿連鎖球菌は好中球に貪食された後、膜表面上に発現している **streptolysin-S** と呼ばれる酵素の働きでファゴソームを破り、結果として好中球を死に至らしめる。

21

## オートファジー (autophagy) とは？

- 細胞内器官や細胞質の一部が脂質二重膜によって構成される小胞に取り込まれる現象
- リソソームと融合して中身を分解
- 分解産物はアミノ酸や脂質の材料として再利用される



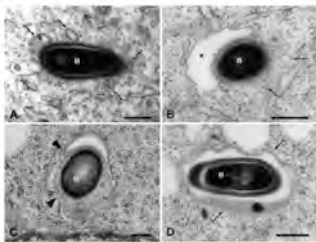
Nature Reviews Microbiology 2004 2:301

Science 2004 306:990

22

## オートファジーによる 細胞内寄生菌の排除

ABO, K. A., ROLL, C., BUCHHEIT, and P. HÖBNER



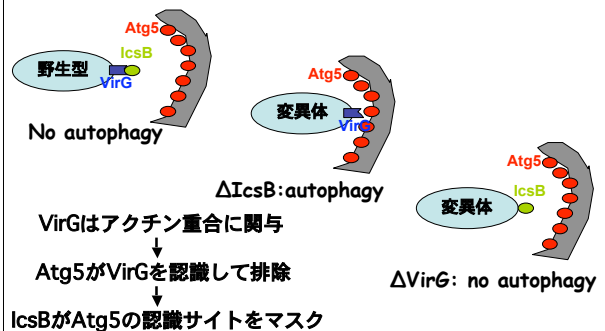
\* *Listeria* ( $\Delta$ ActA) を用いたモデル系

野生型の *Listeria monocytogenes* は actin の重合を介して細胞質内を移動し、最終的に隣接する細胞に進入する

Fig. 6. Stages of vacuole assembly, vacuole maturation, and autophagy. Electron micrographs of 2274 cells infected with vacuole-forming *Listeria monocytogenes* ( $\Delta$ ActA) were processed with ultrathin sections for 2 h. Scale bar, 0.2  $\mu$ m. A. Cytoplasmic bacterium (B) with small membrane structures (arrows) at close proximity. B. Cytoplasmic bacterium (B) with a large membrane structure associated with the surface and apparently in the process of appearing around the bacterium (arrows). Small vesicles (arrows) are in close proximity. C. The bacterium (B) is now sequestered by double-membrane profiles. These profiles appear to be enclosing the bacterium and associated self-ophagosome (small structures) formed by membranes that completely isolate the bacterium from the rest of the cell.

23

## 赤痢菌とオートファジー



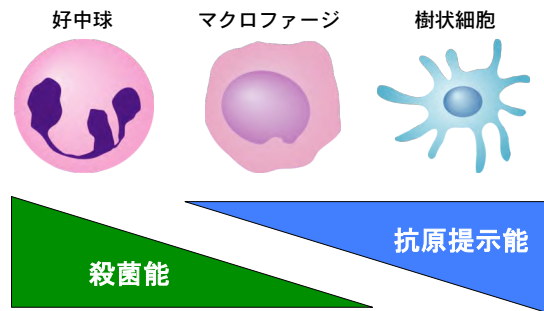
24

## 自然免疫 (innate immunity)

- ・ 補体系
- ・ 貪食
- ・ 樹状細胞と獲得免疫

25

## 樹状細胞 (dendritic cell: DC)



26

## 抗原提示

→ T細胞にMHC+ペプチドを提示

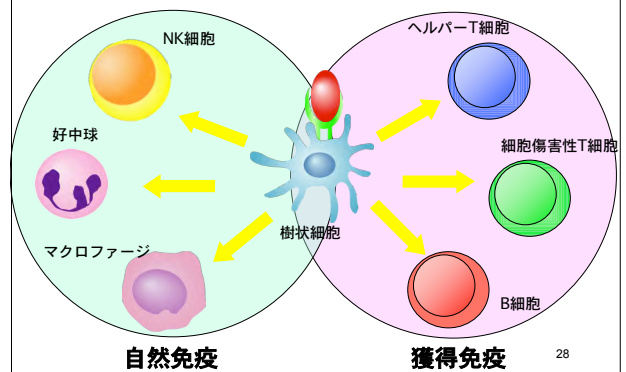
- ・ 細胞内タンパク質の提示=クラスI MHC
- ・ 外部から取り込んだ分子の提示=クラスII MHC
- ・ 外部から取り込んだ分子をクラスI MHCに提示する必要  
(ex. インフルエンザワクチン→CD8<sup>+</sup>T細胞)



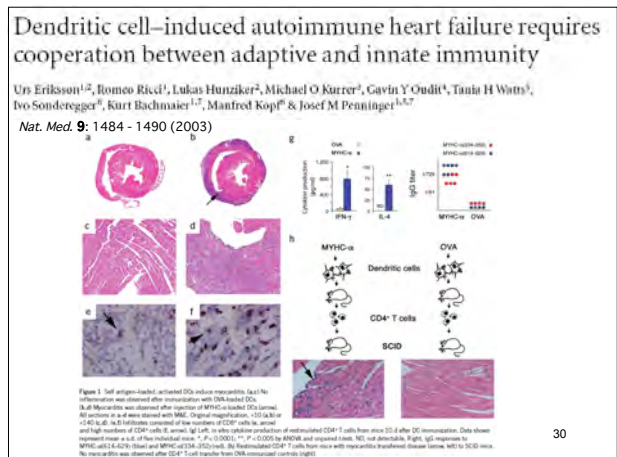
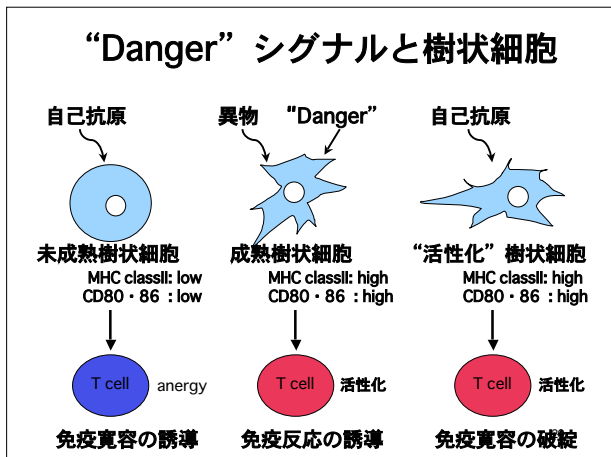
クロスプレゼンテーション (樹状細胞)

27

## 樹状細胞は2つの免疫系を繋いでいる



28



### 確認問題

補体系の活性化経路には、抗体によって活性化を受ける ( ) 経路、細胞表面の糖鎖修飾の違いを認識して活性化を受ける ( ) 経路、補体系の不活性化因子を持たない病原体の細胞膜上で自発的に活性化を受ける ( ) 経路の3つの経路が存在する。

活性化した補体系は、病原体の細胞膜に ( ) を形成することで破壊するほか、食食細胞による食食を促進する ( ) 化や、食食細胞を引き寄せ ( ) などの働きを持つ。

食食細胞の中で最も高い殺菌作用を持つのは ( ) である。一方、 ( ) は、殺菌作用を発揮することはほとんどなく、外来抗原をクラス II MHC 上に提示する ( ) プレゼンテーションをはじめとした高い ( ) 能を持つ。

31