

2013年11月6日

第18回 自然免疫の仕組み II

1. 免疫担当細胞
2. パターン認識受容体
3. I型インターフェロン
4. NK細胞と非自己

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

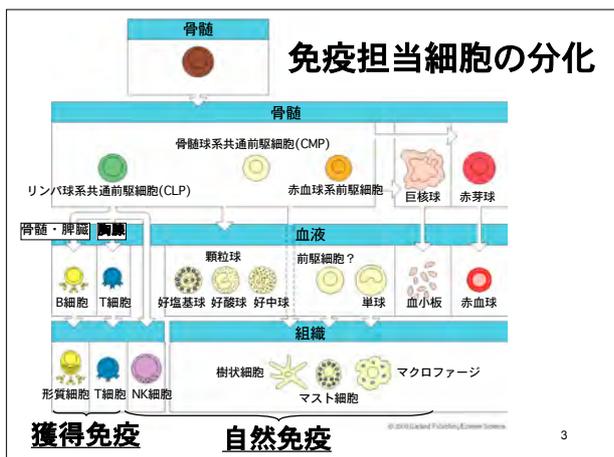
・獲得免疫

- ・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

免疫担当細胞の分化



3

免疫担当細胞の役割

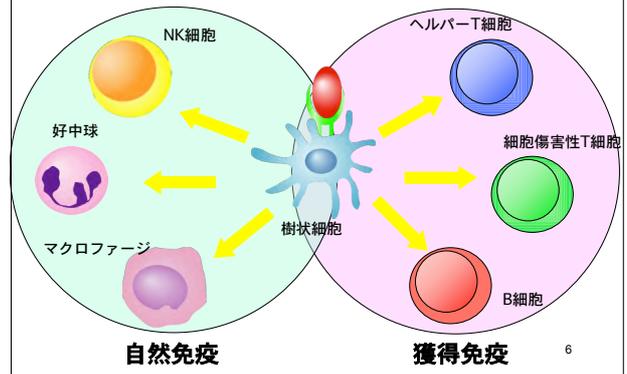
- | | | |
|--------------|--|--------------------------------------|
| 好中球 | | 病原体の補食・殺菌 |
| 好酸球 | | 寄生虫や虫卵の排除 |
| 好塩基球 | | 高親和性IgE受容体を持ち、IgEによる抗原認識に伴いヒスタミン等を分泌 |
| マスト細胞 (肥満細胞) | | |
| NK細胞 | | ウイルス感染細胞・腫瘍細胞の破壊 |
| マクロファージ | | 病原体の補食・殺菌・T細胞への抗原提示 |
| 樹状細胞 | | 自然免疫系の活性化・T細胞への抗原提示 |

自然免疫 (innate immunity)

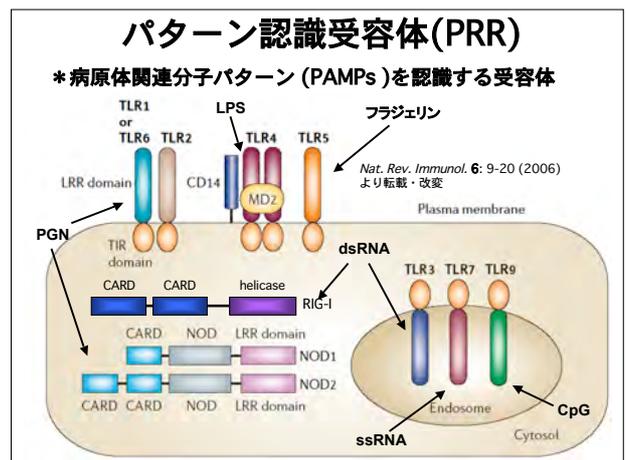
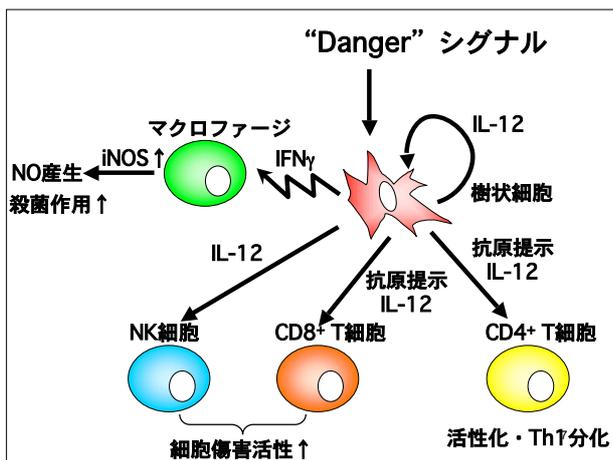
- ・免疫担当細胞
- ・パターン認識受容体
- ・I型インターフェロン
- ・NK細胞と非自己

5

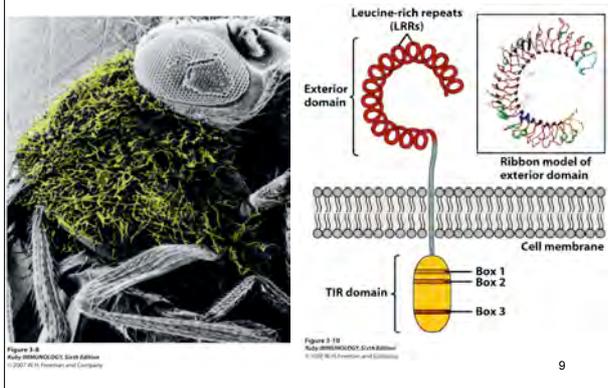
樹状細胞は2つの免疫系を繋いでいる



6

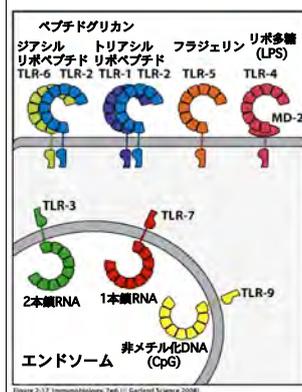


Toll-like receptor (TLR)



9

TLRの認識するPAMPs

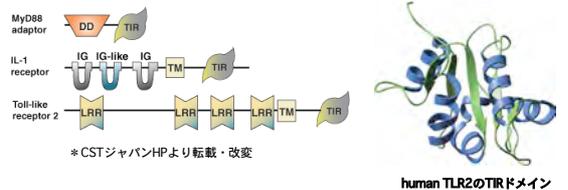


- ・従来型樹状細胞(cDC)
・マクロファージ
TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR9
- ・形質細胞様樹状細胞(pDC)
TLR7, TLR9
- ・腸管に存在する樹状細胞
・腸管上皮細胞
TLR5

10

TIRドメインとシグナル伝達

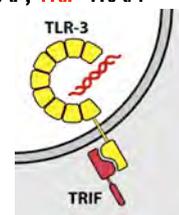
* TIR = Toll/IL-1 Receptor



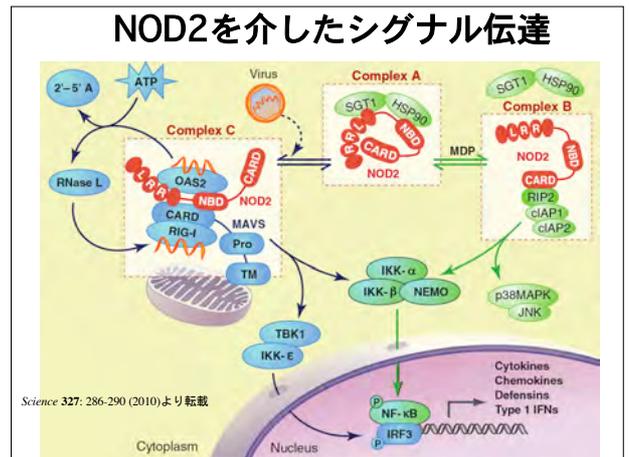
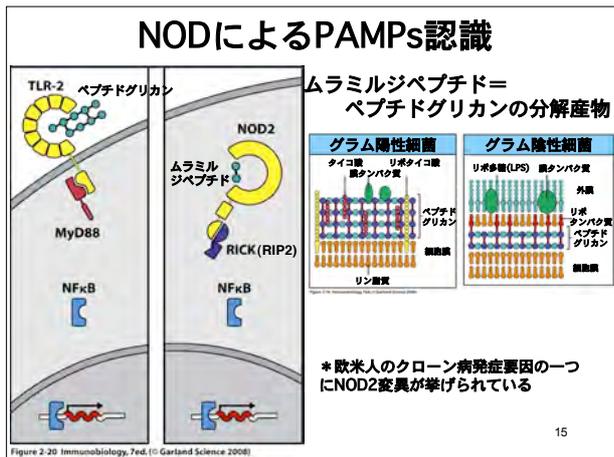
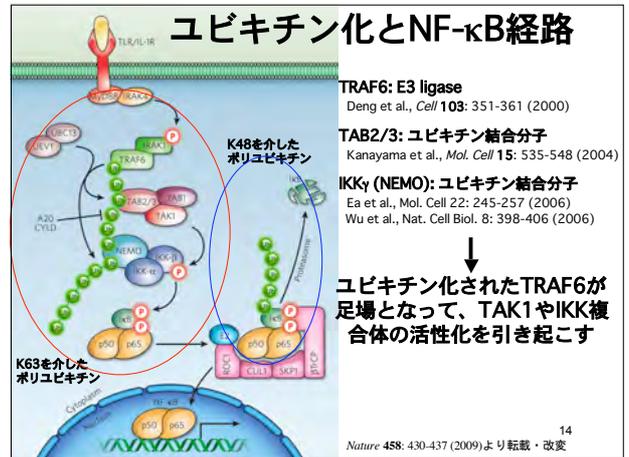
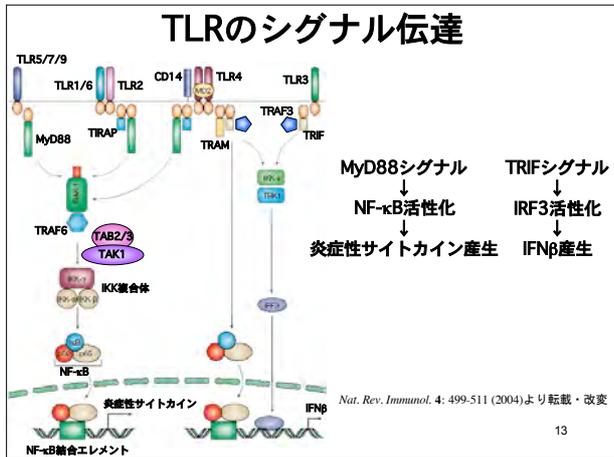
TLRがリガンドを認識
↓
TLRのTIRドメインにアダプター分子が結合(TIR-TIR相互作用)
↓
アダプター分子の多量体化により下流にシグナルが伝わる

TLRとアダプター分子

- TLR1/2 · TLR6/2 : MyD88-TIRAP
- TLR3 : TRIF
- TLR4 (+MD2) : MyD88-TIRAP, TRIF-TRAM
- TLR5 : MyD88
- TLR7 : MyD88
- TLR9 : MyD88



12



自然免疫 (innate immunity)

- ・ 免疫担当細胞
- ・ パターン認識受容体
- ・ I型インターフェロン
- ・ NK細胞と非自己

17

インターフェロン(interferon)とは

・ ウイルス感染細胞から分泌され、ウイルスの増殖を阻害する (interfere) 因子として発見された。

・ I型(IFN- α 、IFN- β など)、II型(IFN- γ)、III型(IFN- λ)の3つのタイプが存在し、抗ウイルス作用を発揮するのは主としてI型インターフェロン。

・ HCVの治療薬としてI型インターフェロンが使われている。

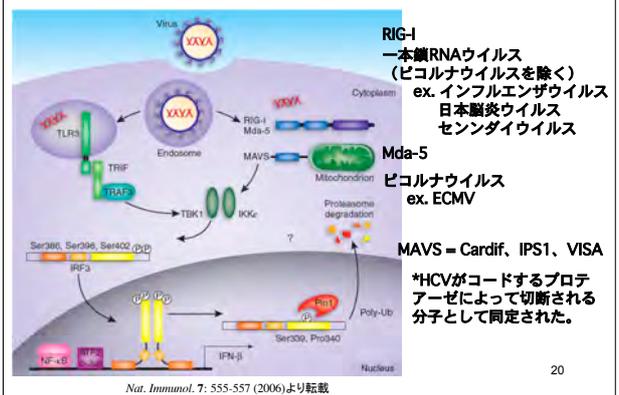
18

I型インターフェロン(IFN- α/β)の作用

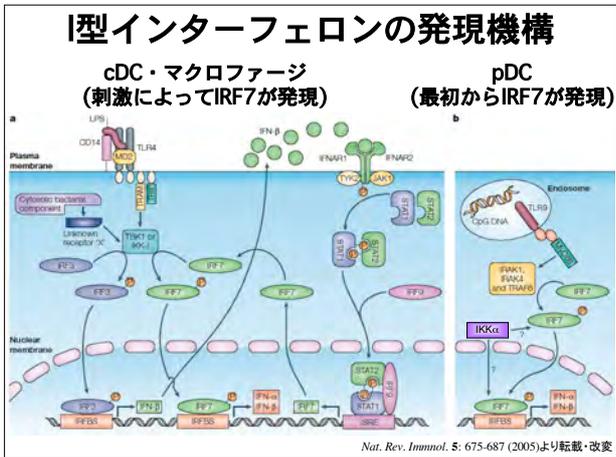
- ・ 感染細胞におけるウイルス増殖の抑制
 - ・ 2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素の発現誘導
 - 2本鎖RNAに特別な結合様式でATPを付加
 - RNaseLに認識されて分解
 - ・ 2本鎖RNA依存性プロテインキナーゼの発現誘導
 - eIF2のリン酸化
 - タンパク質翻訳過程の阻害
- ・ 周囲の細胞に対する危険シグナル
 - ・ クラスI MHC分子の発現 \uparrow
 - ・ 樹状細胞、マクロファージ、NK細胞の「活性化」

19

RNAウイルスの認識機構



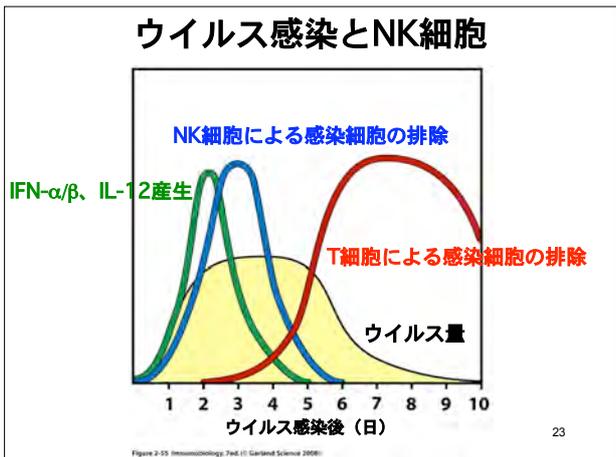
20



自然免疫 (innate immunity)

- ・免疫担当細胞
- ・パターン認識受容体
- ・I型インターフェロン
- ・NK細胞と非自己

22



NK(ナチュラルキラー)細胞の活性制御

抗原非特異的に細胞を殺す活性を持つ
→ 自己を攻撃しないよう厳密な制御が必要

- ・IFN- α/β やIL-12によって活性が20-100倍に増強
- ・活性化レセプターと抑制性レセプターの2重の制御
- ・Fc受容体を介した活性化=抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)

抗体が標的細胞を認識

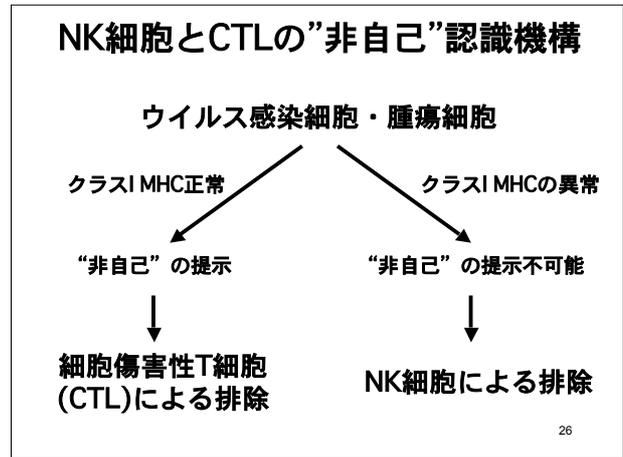
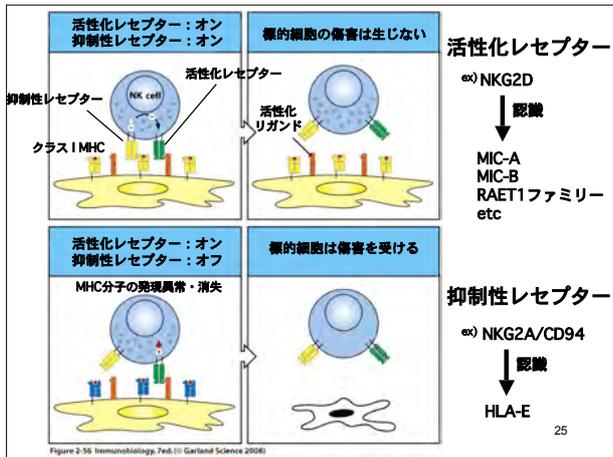
Fc γ R3 (CD16)が抗体を認識

NK細胞の活性化

標的細胞の死

Figure 9-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

24



確認問題

自然免疫に関わる免疫担当細胞のうち、好塩基球やマスト細胞は () に高い親和性を有する受容体を持ち、刺激にともなってヒスタミンなどを放出する。一方、() は、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞の排除に重要な役割を果たしている。マクロファージは、通常の状態では () に比べて低い殺菌能しか示さないが、樹状細胞などが分泌する IFN γ の刺激によって () を介した高い殺菌能を発揮するようになる。

パターン認識受容体は、各種の病原体の持つ () と呼ばれる分子構造を認識し、細胞に "Danger" シグナルを伝える。中でも () は、ショウジョウバエからヒトに至るまで保存された重要なパターン認識受容体であり、TIR ドメインを持つ () を介して炎症性サイトカインの遺伝子発現を、同じく TIR ドメインを持つ () を介して I 型インターフェロンの遺伝子発現を引き起す。

インフルエンザウイルスに代表される 1 本鎖 RNA ウイルスが細胞に感染すると、細胞内の () と呼ばれる分子がウイルス RNA の構造を認識し、ミトコンドリア上に存在する () を介して TBK1/IKK ϵ の活性化を引き起す。一方、同じ 1 本鎖 RNA ウイルスでも、ピコルナウイルスは () と呼ばれる分子によって認識される。

27