

2013年11月13日

第19回 免疫系のシグナル伝達

1. 抗原受容体を介したシグナル伝達
2. T細胞の活性化とCD28シグナル
3. B細胞の活性化シグナル
4. 免疫抑制剤の作用機序

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

ゲノムにコードされた情報に基づく異物認識

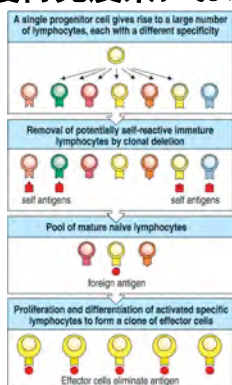
・獲得免疫

- ・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

獲得免疫系におけるクローン選択



リンパ球前駆細胞は、様々な特異性を持つリンパ球を生む

自己反応性のクローンは除去される

外来抗原に反応するクローンが末梢で維持される

外来抗原に反応したクローンのみが選択的に増殖

3

Fig. 1.14 © 2001 Garland Science

獲得免疫系のシグナル伝達

- ・抗原受容体を介したシグナル伝達
- ・T細胞の活性化とCD28シグナル
- ・B細胞の活性化シグナル
- ・免疫抑制剤の作用機序

4

T細胞による抗原認識機構

マウスのクラスI MHCの一つである H-2K^bと抗原ペプチドとの複合体、ならびにそれを認識するTCRとの相互作用を示した図

Garcia, K. C. *et al.* (1996) *Science* 274, 209-219

ITAMと抗原受容体

抗原レセプター以外のレセプターも活性化シグナルを伝えるITAMモチーフを有した鎖と会合している		
NK細胞マクロファージ好中球	NK細胞	マスト細胞好塩基球
FcγRIII (CD16)	KAR	FcγRI
またLck	DAP12	

ITAMモチーフの構造

ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif)

CD3ζ-1	YNELNLGK-REEYDVL
CD3ζ-2	YNALQDKMAEAYSEI
CD3ζ-3	YQGLSTAT-KDTYDAL
CD3ε	YEP1RKQ-RDLYSGL
FcεRIγ	YTGLNTRN-QETYEVL

* このスペースが重要

Srcファミリー分子の構造と活性制御機構

SH2ドメイン

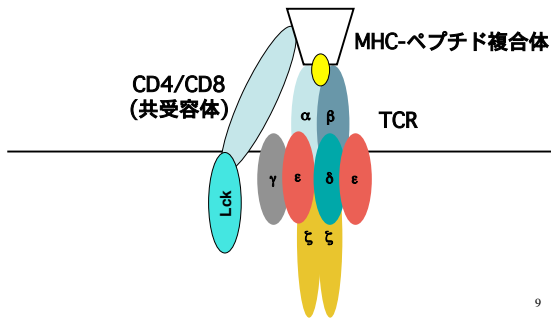
- リン酸化チロシンに結合
- チロシン残基のC末端側の配列が特異性を決定
- 刺激に依存した結合

SH3ドメイン

- プロリン残基に富んだ配列を認識
- 結合は多くの場合、刺激に依存しない

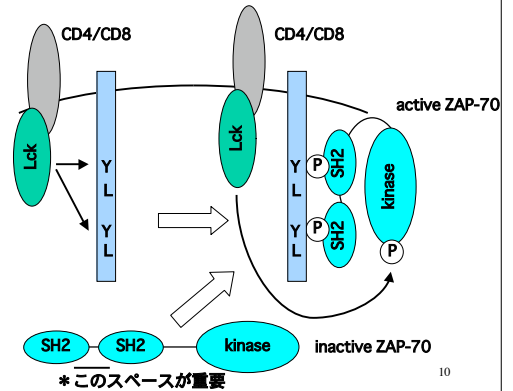
* Lckの場合にはY505が阻害的チロシン残基であり、F505変異体では恒常的な活性が認められる。

TCRによる抗原認識



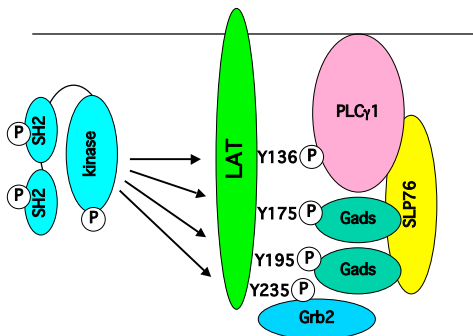
9

ITAMを介したZAP-70の活性化

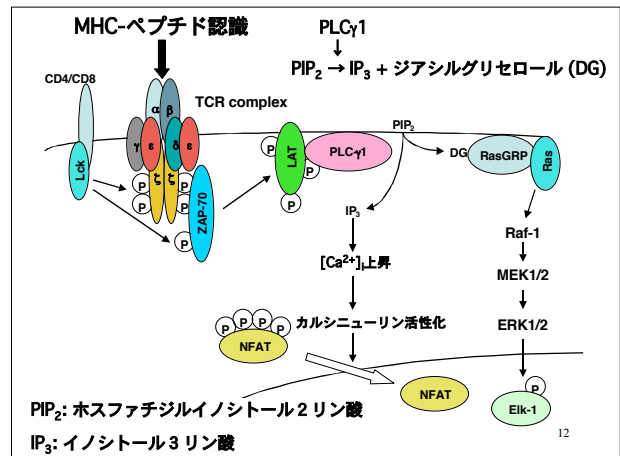


10

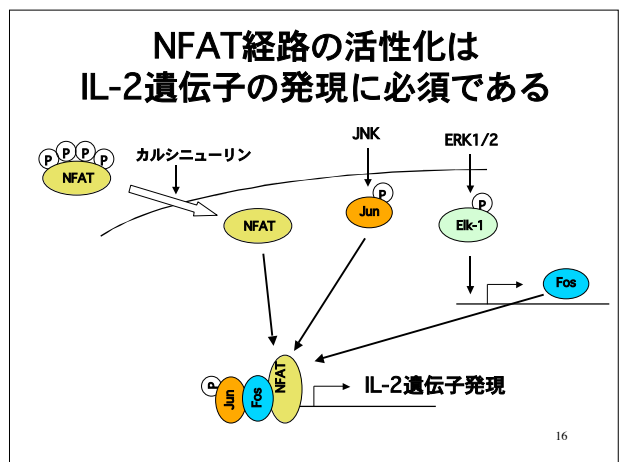
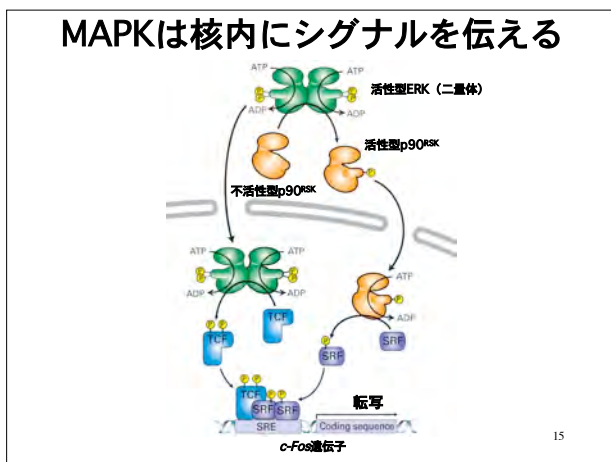
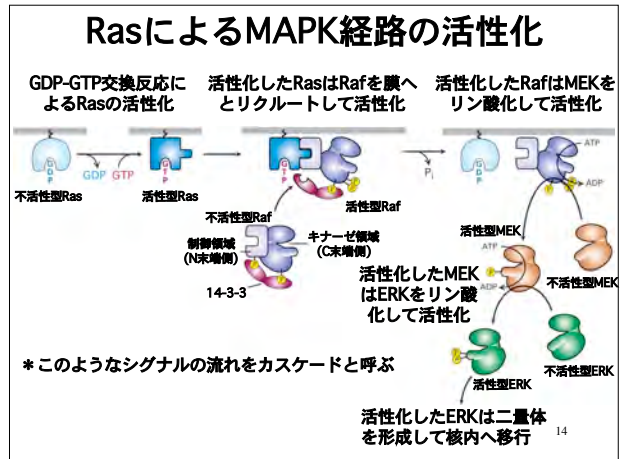
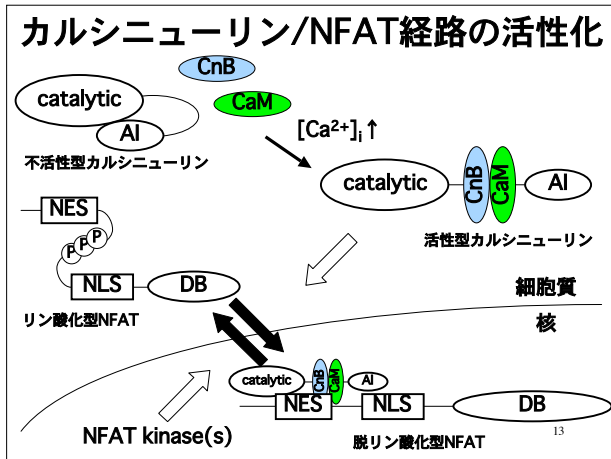
活性化したZAP-70はLATのリン酸化を介して下流にシグナルを伝える

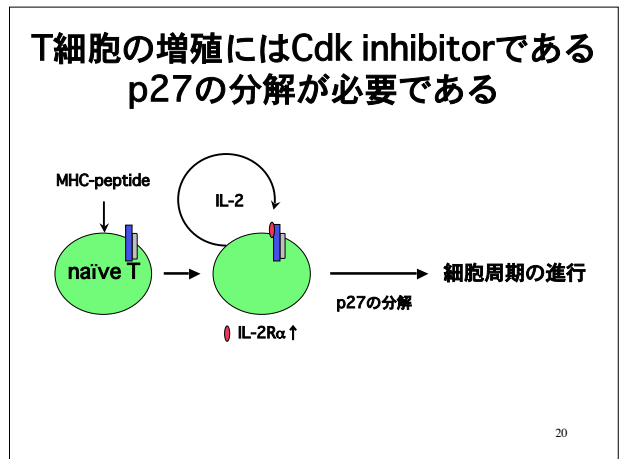
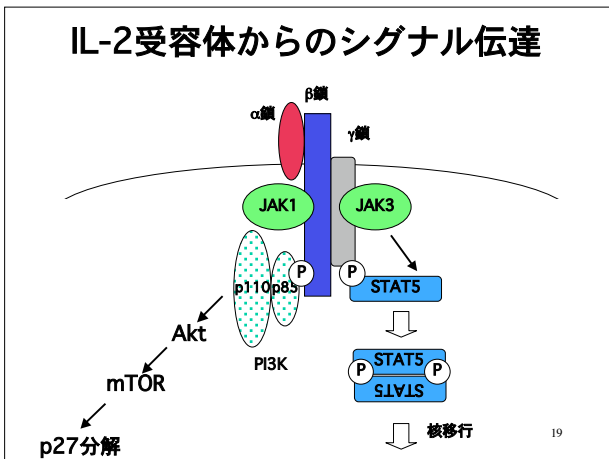
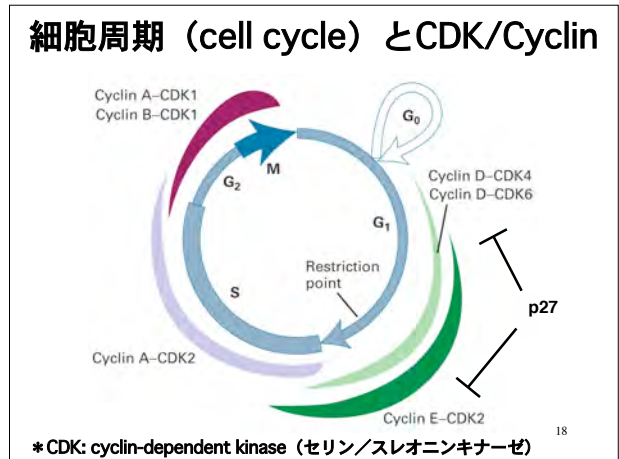
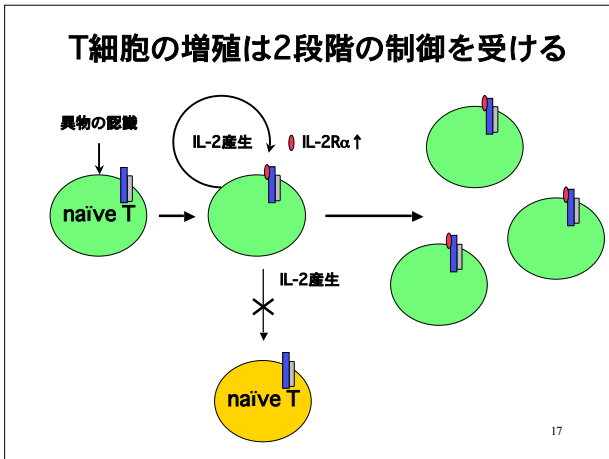


11



12



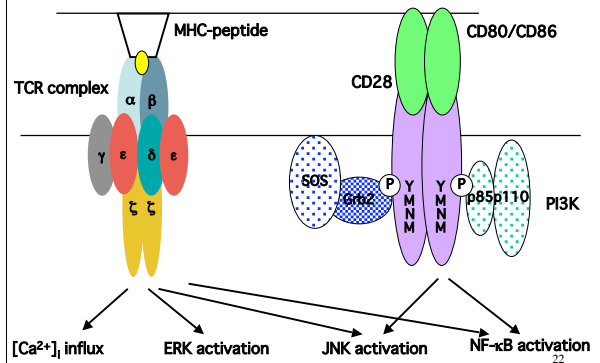


獲得免疫系のシグナル伝達

- ・ 抗原受容体を介したシグナル伝達
- ・ T細胞の活性化とCD28シグナル
- ・ B細胞の活性化シグナル
- ・ 免疫抑制剤の作用機序

21

CD28を介した共刺激(co-stimulation)



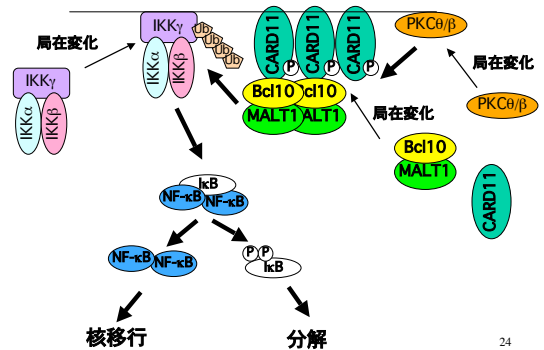
CD28シグナルの生理的な役割

1. IL-2の遺伝子発現の増強 (NF- κ B経路)
2. IL-2のmRNAレベルの安定性の上昇 (JNK経路)
3. 抗アポトーシス作用 (Bcl- x_L の発現誘導)

* いったん活性化した細胞は、その後の抗原認識の際にCD28からのシグナルを必要としない

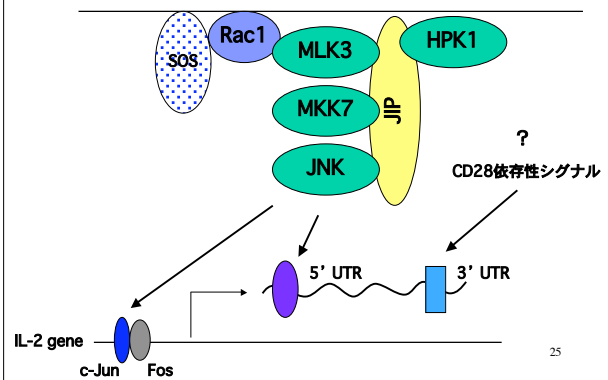
23

CARD11/Bcl10/MALT1によるNF- κ B活性化経路



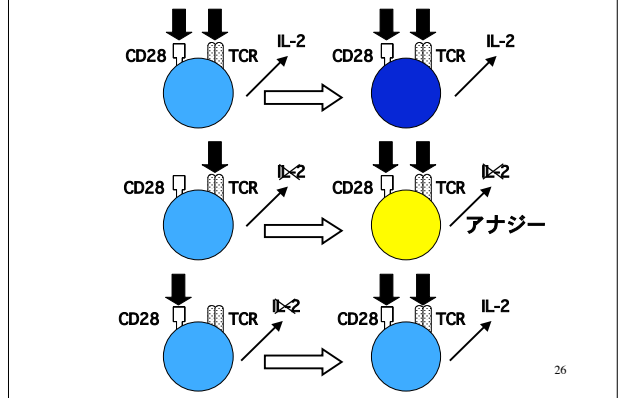
24

JNK経路によるIL-2の発現制御機構



25

CD28シグナルとアナジー(anergy)



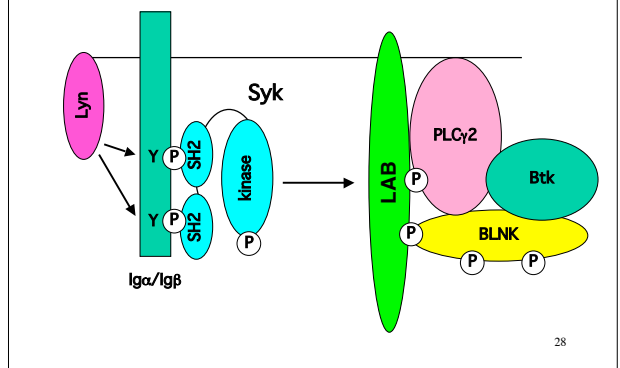
26

獲得免疫系のシグナル伝達

- ・ 抗原受容体を介したシグナル伝達
- ・ T細胞の活性化とCD28シグナル
- ・ B細胞の活性化シグナル
- ・ 免疫抑制剤の作用機序

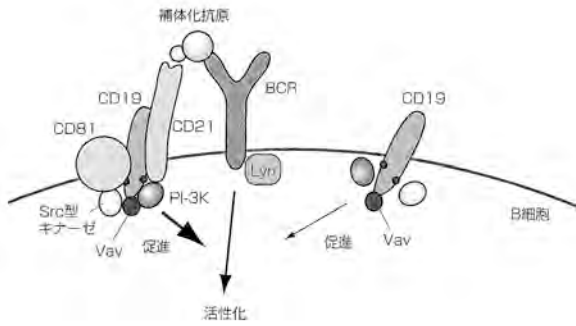
27

B細胞の活性化機構



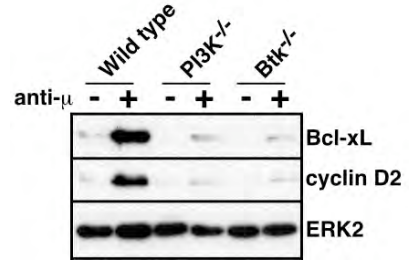
28

B細胞における共刺激分子CD19



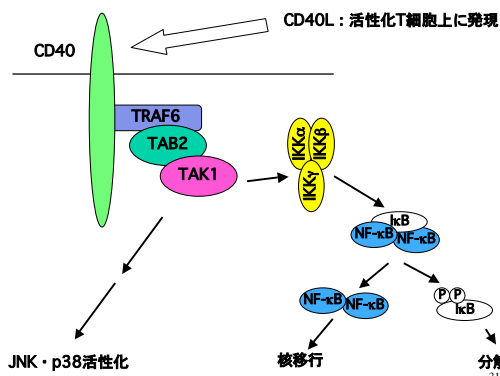
29

BtkやPI3Kはcyclin Dの発現を介してB細胞の増殖を促す



30

CD40を介した共刺激



31

獲得免疫系のシグナル伝達

- ・ 抗原受容体を介したシグナル伝達
- ・ T細胞の活性化とCD28シグナル
- ・ B細胞の活性化シグナル
- ・ 免疫抑制剤の作用機序

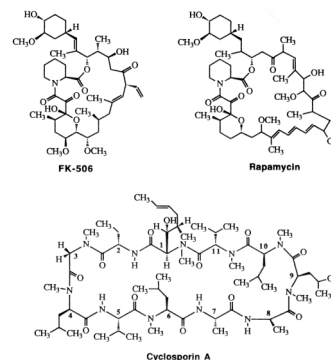
32

免疫抑制剤

コルチコステロイド	メチルプレドニゾン：メドロール
アルキル化剤	シクロフォスファミド：エンドキサン
代謝拮抗薬	アザチオプリン：イムラン
	ミゾリピン：プレディニン
	ミコフェノール酸モチフェル：セルセプト
	メトトレキサート：リュウマトレックス
カルシニューリン阻害剤	シクロスポリン：ネオーラル
	FK506（タクロリムス）：プログラフ
その他	rapamycin（シロリムス）
	FTY720

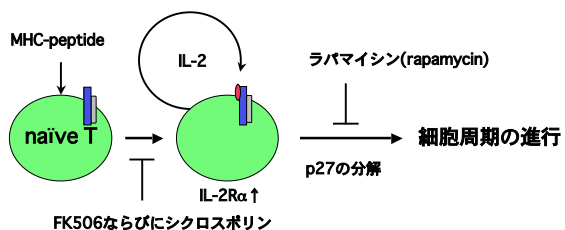
33

免疫抑制剤の構造



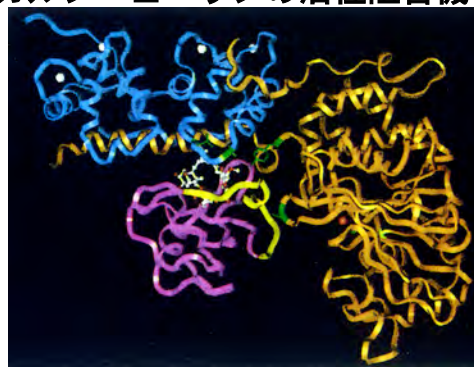
34

FK506・シクロスポリン と ラパマイシンの作用機序

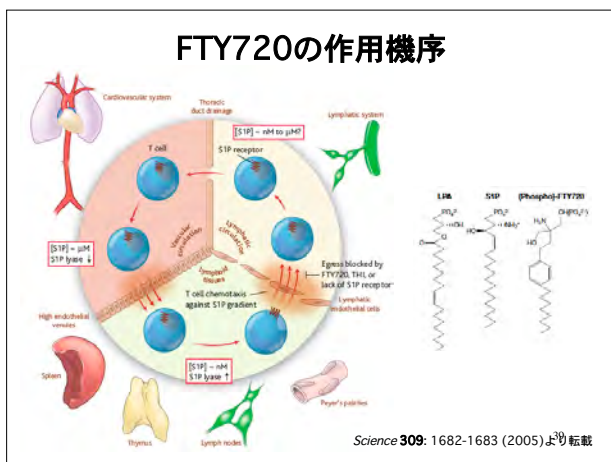
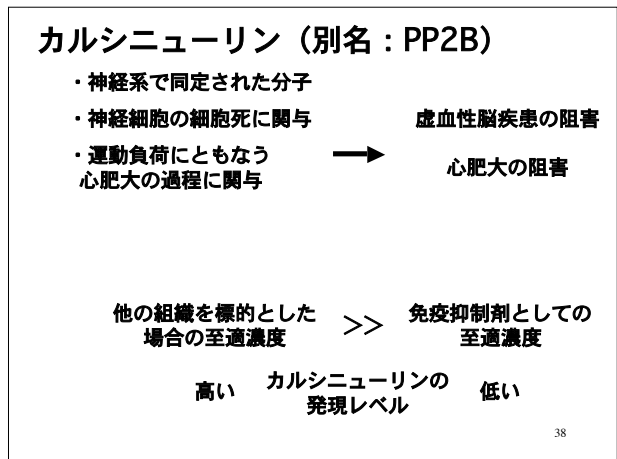
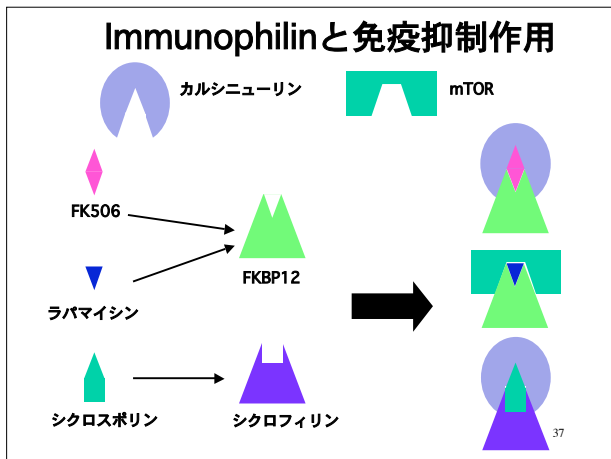


35

FKBP12-FK506による カルシニューリンの活性阻害機構



36



確認問題

T細胞が抗原を認識すると、抗原受容体の細胞内領域に存在するITAMと呼ばれるモチーフが()され、そこに()領域を2つタンデムに持つ()がリクルートされる。その後、膜タンパク質である()のチロシンリン酸化が引き金となってPLC γ 1などの分子が膜近傍にリクルートされる。PLC γ 1は膜の構成成分である()を()とIP $_3$ とに加水分解し、前者はRasGRPの活性化を介してRas/MAPK経路の活性化を、後者は()に存在するIP $_3$ 受容体に結合して細胞内のカルシウム濃度を上昇させる。

()は細胞内のカルシウム濃度の上昇にともない活性化されるセリン/スレオニンホスファターゼであり、転写因子である()の脱リン酸化とそれに引き続く核内移行を制御する。免疫抑制剤であるFK506(別名タクロリムス)は、()と同様に、この経路を阻害することでT細胞の活性化を抑制する。一方、FK506と構造上類似している()は、()受容体の下流で活性化されるmTORの活性化を阻害することで、T細胞の増殖を抑制する。

T細胞の共刺激(注: 副刺激とも呼ばれる)は主として()と呼ばれる分子を介して細胞内に伝えられ、このシグナルがない状態でT細胞受容体からのシグナルが入った場合は、()と呼ばれる不応状態に陥る。一方、B細胞においては、CD19や()が共刺激を細胞内に伝える。特に後者は、活性化したT細胞からのシグナルを伝えるという特徴を持ち、自己抗体によって引き起こされる各種疾患の治療を考える上で注目を集めている。

40