

5分冊版

資料番号

NO. 4

内科学 第2版

IV

- 神経・筋疾患
- 感染症
- リウマチ, アレルギー, 膠原病, 原発性免疫不全症
- 中毒・環境による疾患

● 編集主幹

黒川 清
松澤佑次

● 編集委員

辻 省次
岩本愛吉
森澤雄司
山本一彦

文光堂

Section I. 免疫関連疾患を理解するための scientific basis

1. トランスとその破綻

免疫系の特質の一つは、自己抗原と非自己抗原(外来抗原)の識別にある。この識別はリンパ球の抗原レセプターによりなされる。B細胞の抗原レセプターは表面免疫グロブリンであり、対応抗原の三次構造を認識するのに対し、T細胞の抗原レセプター T cell receptor (TCR) は抗原の一次構造のみを認識する。さらに、T細胞により認識される抗原は、あらかじめ自己の抗原提示細胞によってペプチドに分解されて、その細胞表面上の主要組織適合抗原 major histocompatibility complex (MHC) に結合していなければならない(抗原/MHC 複合体)。抗原提示に関与する MHC にはクラス I とクラス II がある。ヒトでは前者は HLA-A, B, C であり、後者は HLA-DR, DP, DQ である。MHC クラス I は CD8⁺ T細胞への抗原提示に、MHC クラス II は CD4⁺ T細胞への抗原提示に関わる。

外来抗原の侵入に際しては、個々の抗原(または抗原/MHC 複合体)に対応した抗原レセプターをもったリンパ球クローンがそれらを認識し活性化する。このように、免疫系は外来抗原に対して「抗原特異的」に応答する。しかし、ある種の抗原においては、抗原刺激に対して免疫系が不応答を示す。これを免疫学的寛容 immunological tolerance または単にトランスという。このトランスもまた「抗原特異的」である。つまり、リンパ球はその抗原レセプターで特異抗原に結合したのち、ある場合は応答し、ある場合は不応答を示すことになる。

自己抗原に対してはリンパ球はトランスの状態になっている。これを自己トランス self tolerance という。この状態が維持されているために、体内に免疫原的な抗原がふんだんにあるにもかかわらず、自己リンパ球は自己抗原には不応答である。この不応答性は、本来自己抗原に反応し得るリンパ球の成熟および活性化を能動的に抑制(または排除)する機構により維持されている。T細胞、B細胞いずれにおいても、中枢と末梢にこれらの機構が存在する。この自己トランスが破綻した状態を自己免疫 autoimmunity といい、これによる疾病状態を自己免疫疾患 autoimmune disease という。

1. 中枢性トランスと末梢性トランス

中枢性リンパ臓器で維持されるトランスを中枢性トランス central tolerance という。T細胞では胸腺、B細胞では骨髄がこれにあたり、ここではリンパ球の抗原レセプター遺伝子の再構成により各クローンの抗原特異性が生じる。この遺伝子再構成は対応抗原の自己/非自己に無関係に起きるため、あるリンパ球は自己抗原に結合するレセプターを表現するに至る。このようなリンパ球が成熟の初期段階で自己抗原と接触すると、活性化に向かうことなく、死滅するか不活性化される。中枢性リンパ臓器に存在するのは本質的に自己抗原のみであるから、中枢性トランスにより自己トランスが成立する(図 I-1-1)。未熟リンパ球が成熟リンパ球よりトランスを獲得しやすい理由は、まだ十分には解明されていない。

中枢性トランスの選択機構をくぐり抜けて末梢に到達した自己反応性リンパ球も、そこで自己抗原と遭遇したのち死滅か不活性化に至る。これを末梢性トランス peripheral tolerance といい、中枢性トランスに対する安全弁的な機構であり、かつ、より強力である。また、この機構は末梢組織にのみ存在する自己抗原に対するトランスの主要機構である。一般論として、自己抗原を認識したリンパ球はトランスに至り、外来抗原を認識したリンパ球は活性化される。この差異は、外来抗原が一過性にしかリンパ球と接触しないのに対して、自己抗原は排除されることなく永続的に存在することに起因する。より大きな差異は、外来抗原は感染や炎症等に際して costimulator (副刺激) とともに認識されるのに対して、自己抗原は副刺激なしで認識される点である(後述)。

2. 自己トランスの機構

個々の自己抗原には対応するリンパ球クローンがある。自己トランスはこれらのクローンの除去、アネルギー anergy、または能動的抑制によって起きる。これらの機構を、末梢性 T細胞トランスを例にとって図 I-1-2 に示した。

自己抗原に対するクローンが、対応する自己抗原に遭遇したあと細胞死に陥ることによって除去される過程をクローン除去 clonal deletion という。この細胞死の形態はアポトーシス

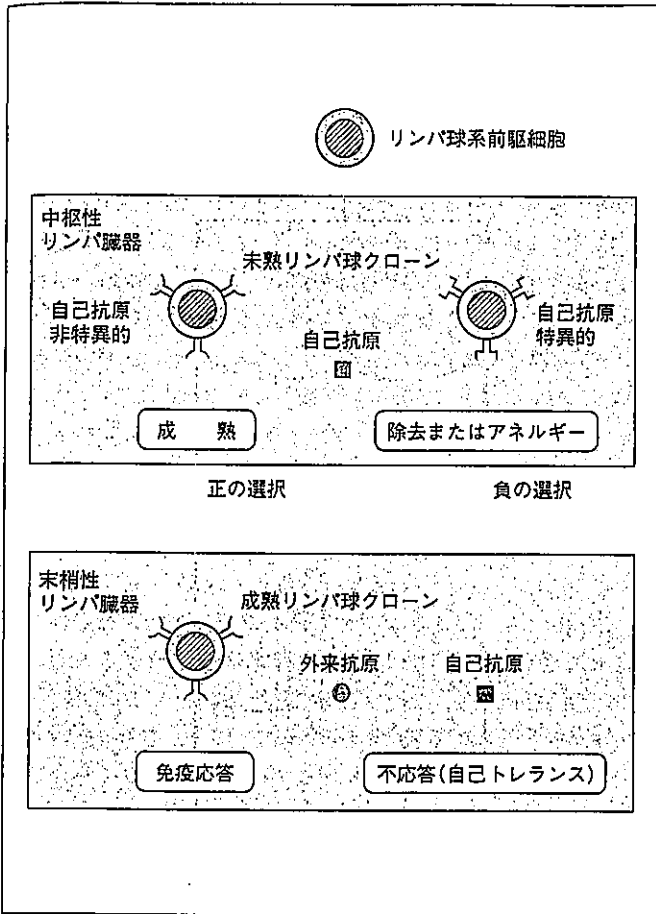


図 I-1-1 自己抗原に対する中樞性トレランス

中樞性リンパ臓器では、自己抗原に特異的な未熟リンパ球クローンは、当該自己抗原を認識したのち除去されるかアネルギーに陥る(負の選択)。一方、自己抗原に特異性のないクローンは成熟する(正の選択)。成熟リンパ球クローンは末梢性リンパ臓器へ到達し、そこで外来抗原反応性リンパ球のプールを形成する。アネルギーの状態でも末梢へ移行した自己反応性クローンは自己抗原を認識しても応答しない(自己トレランス)。

apoptosis とよばれ、核の断片化を特徴とする。自己トレランスに関与するアポトーシスは活性化により誘導される細胞死 activation-induced cell death とよばれる。

自己抗原に曝露されたクローンが機能的に不活性化された状態をアネルギー (clonal anergy) という。アネルギーは costimulator なしでリンパ球クローンが抗原を認識することに起因する。

自己反応性リンパ球の機能が別のリンパ球により抑制されることにより、末梢性トレランスが維持される状態を能動的抑制 active suppression という。抑制性にはたらくリンパ球は主として T 細胞で、調節性 T 細胞 regulatory T cells とよばれる。

これらの機構以外に、自己反応性リンパ球が自己抗原とともに平和的に共存して、何ら危害を及ぼさない場合がある。これをクローン無視 clonal ignorance といい、ごく限られた少数の自己抗原に対するトレランスの機構としての重要性しかない。この「無視」の機構として免疫系からの解剖学的な隔絶が想定されているが、その詳細は不明である。

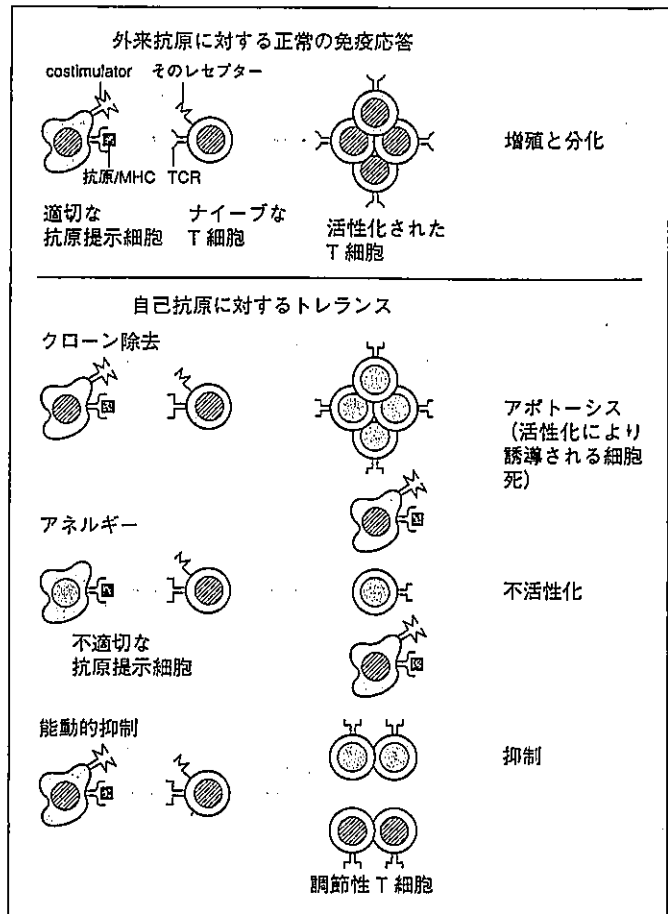


図 I-1-2 末梢性 T 細胞トレランスの機構

外来抗原に特異的なナイーブな T 細胞クローンは、T 細胞レセプター (TCR) で抗原を初めて認識する。抗原は抗原提示細胞表面で主要組織適合抗原と会合しており (抗原/MHC)、TCR を介してシグナルを伝える。T 細胞を活性化し得る適切な抗原提示細胞は costimulator を表現し、T 細胞上のレセプターを介して第二のシグナルを伝える。このように活性化された T 細胞は増殖と分化をする。一方、自己抗原に特異的なリンパ球クローンは、活性化後にアポトーシスを起こして除去されるか (クローン除去)、costimulator を欠く不適切な抗原提示細胞から抗原を認識して不活性化されるか (アネルギー)、または、調節性 T 細胞により抑制されるか (能動的抑制)、いずれかの機構でトレランスに陥る。B 細胞は抗原を直接認識するが、B 細胞における末梢性トレランスの機構も同様である。

3. T 細胞の自己トレランスの機序

1) 中樞性トレランス

胸腺での負の選択 negative selection によって、自己反応性 T 細胞がトレランスに陥る。胸腺内の上皮性細胞表面の [自己抗原 + 自己 MHC] を、未分化な T 細胞、特に CD4⁺CD8⁺T 細胞が認識すると除去または不活化される。この現象はトランスジェニックマウス (Tg マウス) を用いた実験で明瞭に証明された (図 I-1-3)。

H-Y 抗原とよばれる雄特異抗原は、雄マウスの体細胞の大半に発現する自己抗原であるが、雌にとっては外来抗原として認識される。H-Y 抗原特異的、MHC クラス I (H-2D^b) 拘束性 T 細胞の

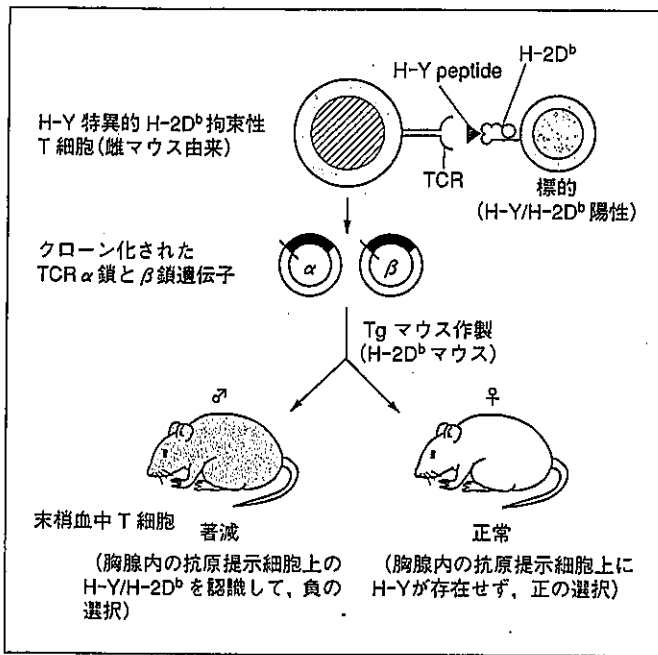


図 I-1-3 自己抗原に特異的な T 細胞は胸腺で負の選択を受ける
 H-Y 抗原とよばれる雄特異抗原は、雄マウスの体細胞の大半に発現する自己抗原であるが、雌にとっては外来抗原として認識される。H-Y 抗原特異的、クラス I MHC(H-2D^b) 拘束性 T 細胞の TCR 遺伝子(α鎖+β鎖)を、H-2D^b のハプロタイプを持つマウスの T 細胞に強制発現させた。この Tg マウスの雄(♂)と雌(♀)の末梢リンパ球を比較すると、雌マウスでは胸腺内にも末梢にも正常数の T 細胞が認められたが(右)、雄では末梢の成熟 T 細胞数が著減していた(左)。この実験結果は次のように説明される。雌雄いずれの Tg マウスにおいても、T 細胞はすべてトランスジーンされた TCR を表現する。雄では胸腺の抗原提示細胞表面の H-Y/H-2D^b を認識した後、負の選択によって除去されるが、雌では胸腺内に TCR が認識する抗原はなく、成熟が進み(正の選択)、末梢 T 細胞の大半は機能的な TCR を持つ CD8⁺ T 細胞となる。

TCR 遺伝子を、H-2D^b のハプロタイプをもつマウスの T 細胞に強制発現させた。この Tg マウスの雄と雌の末梢リンパ球を比較すると、雌マウスでは胸腺髄質にも末梢にも正常数の T 細胞が認められたが、雄では末梢の成熟 T 細胞数が著減していた。この実験結果は次のように説明される。雌雄いずれの Tg マウスにおいても T 細胞はすべてトランスジーンされた TCR を表現する。雄では胸腺の抗原提示細胞表面の H-Y/H-2D^b を認識したのち負の選択によって除去されるが、雌では胸腺内に TCR が認識する抗原はなく、成熟が進み(正の選択)、末梢 T 細胞の大半は機能的な TCR をもつ CD8⁺ T 細胞となる(図 I-1-3)。

胸腺内で [自己抗原+自己 MHC] への結合性を有する T 細胞は、その大部分が負の選択を受ける一方で一部の T 細胞が成熟して末梢へ行き、[外来抗原+自己 MHC] に反応する T 細胞プールを形成する。これが正の選択とよばれる現象である(図 I-1-1)。正・負の選択を決定する因子の一つは [自己抗原+自己 MHC] に対する親和性である。高親和性を示すものが負の選択を受け、低親和性を示すものが正の選択を受ける。全く親和性のない T 細胞はデフォルトで死滅する。もう一つの因子は抗原提示細胞の差で抗原提示を受けた場合

に負の選択を受けるといふ。いずれが正しいか結論はでない。

T 細胞は胸腺での成熟過程で、TCR/CD3 複合体を発現した後、CD4⁻CD8⁻ から CD4⁺CD8⁺ の未熟 T 細胞を経て CD4⁺CD8⁻ または CD4⁻CD8⁺ の成熟 T 細胞となる。未熟 T 細胞と成熟 T 細胞とが、同じ TCR で抗原/MHC 複合体に結合したあとに、除去/活性化の 2 つの異なった道をたどる理由として、両者における TCR と CD3 分子の機能的結合の差が想定されている。成熟 T 細胞は抗原刺激で活性化されると細胞内 Ca²⁺ 濃度の上昇がみられるが、抗原刺激のかわりに抗 TCR 抗体または抗 CD3 抗体のいずれかで刺激しても細胞内 Ca²⁺ 濃度の上昇がみられる。一方、CD4⁺CD8⁺ T 細胞は、抗 CD3 抗体で刺激した時のみ細胞内 Ca²⁺ 濃度の上昇がみられる。以上のことから、T 細胞の成熟に伴い TCR/CD3 両分子がシグナルを細胞内に伝えるような機能的結合をするに至ると考えられ、CD4⁺CD8⁺ の未熟 T 細胞では抗原/MHC 複合体が TCR に結合しても活性化シグナルが CD3 を介して伝わらないのが除去へ向かう原因とされる。

T 細胞の中樞性トレランスが加齢を経ても維持され続ける機構は不明である。T 細胞は終生、骨髓幹細胞から発生し続け、中枢で正負の選択を受けたのち末梢で成熟 T 細胞として機能する。胎生期から小児期は胸腺がその選択にあずかる中枢性リンパ臓器であるが、思春期以降は胸腺は退縮する。このことから胸腺以外に正・負の選択をする組織があるとの説があり、また、成人では退縮した胸腺残基で十分機能するとも考えられている。

2) 末梢性トレランス

a) クローン除去

T 細胞の末梢性トレランスには、活性化に伴い共発現される Fas(CD95)とそのリガンド FasL が関与し、FasL からの「死のシグナル」が Fas を介して自己反応性 T 細胞にアポトーシスを誘導する。したがって、Fas/FasL のいずれに欠陥があっても末梢性トレランスの破綻が起き自己免疫病が発症する(後述)。

b) アネルギー

末梢における成熟 CD4⁺ T 細胞の活性化は、costimulator の存在下で抗原を認識した時に起きる。costimulator は B7 や B70 とよばれる分子で、通常は専門的に抗原提示を行う細胞(マクロファージや樹状細胞等)に発現している。それゆえ、外来抗原はマクロファージに取り込まれて CD4⁺ T 細胞に抗原提示され、T 細胞は活性化へと向かうが、多くの末梢自己抗原は costimulator を欠く抗原提示細胞により T 細胞に提示されるため、T 細胞はアネルギーへ向かう。

一方、costimulator に対する T 細胞表面のレセプターには CD28 と CTLA-4 があり(→p.16)、CD28 が用いられると T 細胞の活性化が、CTLA-4 が用いられると T 細胞のアネルギーが起きるといわれる。この仮説は、CTLA-4 の遺伝子ノックアウトマウスが自己免疫病を発症したという実験事実にも支持されている。この仮説によると、免疫原性の強い外来抗原の侵襲に際しての炎症局面では costimulator の発現が増強し CD28 とともに認識されるのに対して、非炎症性の自己抗原は CTLA-4 とともに認識されトレランスを誘導すると考えられる。