

免疫シケプリ 6月20日 1限分

自己免疫疾患と組織破壊

①自己免疫疾患とは？

自己抗原に対する免疫反応によって引き起こされる病気。Ⅱ型～Ⅳ型の3種類がある。（Ⅰ型はアレルギー反応のみです。）

②発症機構

（詳しくは概論プリントⅤを参照してください。）

何らかの原因でトレランスが維持できなくなって起こる。

遺伝素因（特にMHCが重要）

環境要因（ウイルス感染や隔離抗原の提示など）

③組織破壊機序

（これも概論プリントに詳しく載ってます。）

Ⅳ型の自己免疫疾患はマクロファージと活性化したT cellの働きで起こる。

代表的な病気に慢性関節リウマチ（RA）がある。

④RAと骨破壊

RAとは・・・多発性滑膜炎による骨関節の破壊

30代～50代の女性に頻発

自己免疫疾患では最頻（全世界で1%の罹患率）

自己抗原は未同定。真の原因は未だ不明

正常な滑膜にあるもの

マクロファージ・繊維芽細胞・T cell・その他血球・樹状細胞

患部では破骨細胞が大量にできてきている。

破骨前駆細胞→破骨細胞



マクロファージ、間葉系支持細胞からの刺激が必要

・・・・・・ここから延々と研究者トークが入ったので結果だけ簡単に。

何らかの自己免疫症状

→ T cellの活性化、滑膜への浸潤

→ マクロファージの活性化

→ マクロファージがTNF- α 、IL-1を産生

→ 繊維芽細胞でRANKLが発現

→ RANKLからの刺激を受けた破骨前駆細胞が破骨細胞へ分化

→ 関節の破壊

なお、T cellから産生されるサイトカインTNF- γ は、RANKLシグナルを抑制する働きがあり、正常人では α 、 γ の2つのサイトカインのバランスが保たれている。RAではこのバランスが取れなくなってしまう。

免疫シケプリ 6月20日 2限分

この話は免疫全体を MHC を中心とした切り口でみた感じのものです。
教官不明。ごめんなさい。
あと英語が多発しているのは教官が英語好きだったからです。

免疫不全のヒト・マウスはやがて感染症で死んでしまう

→生きていくためには免疫機構 (Immune System) が不可欠
しかし感染源は多様である。

→① Immune System にも多様性が必要

遺伝子の再構築がランダムなプロセスで行われるので、 10^{16} もの Diversity。

→自分と反応してしまうものがでてくる

→②自己反応性の除去が必要

免疫系は何にでも反応できる (Response to Everything) が、反応によって細胞が死ぬ (Fatal Response) ので B 型肝炎のような病気を引き起こしてしまうこともある

→③免疫応答の制御が必要

これらの全てに MHC (ヒトでは HLA、マウスでは H-2) が関わっている。

MHC は

(1) Receptor (内在性・外在性のペプチドに結合)

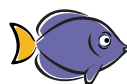
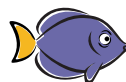
(2) Transporter (ペプチドを膜表面に出す)

(3) Ligand (TCR に対するリガンド)

の3役を兼ねている。

TCR、BCR、MHC の違い

	持っている細胞	遺伝子の再構築	一個体中の多様性
TCR	Tcell	有	~ $1.0E+15$
BCR	Bcell	有	~ $1.0E+15$
MHC	APC	無	< $5.0E+01$



TCR、BCRの違い（さらに詳しく）

- ① BCR は可溶性になりうる。（要するに抗体）
- ② BCR はある程度の大きさがあれば体液中のどんなものも捉えられるが、TCR は MHC しか認識できない。
（逆に言えば BCR は細胞内のタンパク質を認識できないが、TCR は MHC が提示していれば認識できる。）
違う観点からいうと・・・
 - ② TCR には MHC 拘束性がある。
MHC は一個体中に 50 種類程度しかないので結合できない抗原も存在する。
→ Non Response が生じうる。
さらに、MHC は一人一人であまりにも形が違う。
→ 「結合できない抗原」は人によって違う。
→ 個々人で免疫応答する・しないが異なる。
→ 人によってかかりやすい病気がある。
- ③ TCR がリガンドと結合している時間は 10 秒程度。
BCR がリガンドと結合している時間は 1 時間以上。
Tcell の役割はシグナルの伝達であり、抗体の役割は病原体の沈殿・中和・溶菌である。

TCR と BCR は同じ の Diversity なのになぜ結合できるものが違うのか？

→ Tcell が胸腺で選択を受けるから。

Positive Selection で MHC restriction を獲得し、

Negative Selection で Self Reactivity を除去。

（選択の詳しい話は概論プリントを参照してください。選択の過程で、MHC とペプチドの複合体と TCR の間にどれだけ強い作用が働くかが調べられません。）

MHC をノックアウトしたマウスの胸腺組織に少しだけ細工して、単一の MHC ・ペプチド複合体のみが発現している環境をつくと、数十万種類の TCR が出現。この TCR は胸腺で発現していたペプチドと似て非なるものとのみ反応した。

Avidity 仮説

Avidity とは Affinity （結合する強さ）× Density （結合する頻度）の事。

Avidity 仮説とは

「Tcell が胸腺内で周りの胸腺細胞との間のシグナルの総和が一定値以下だと正の選択を受けずに死亡し、また一定値以上だと負の選択を受け死亡する。」

という説。この説の根拠としてはある MHC ・ペプチド複合体を胸腺の髄質で大量に発現させるとそれに対応する TCR を持った Tcell がアポトーシスを起こす事がある。