

動物と免疫  
—病気を防ぐ生体機構

久米新一

京都大学大学院農学研究科

# 免疫

---

- ・自然免疫（食細胞）と獲得免疫（液性免疫と細胞性免疫）による病原体の除去
- ・リンパ球（T細胞とB細胞）には1種類だけの**抗原レセプター（受容体）**がある
- ・液性免疫は抗体が血液、体液などで細菌などを排除し、細胞性免疫は細菌に感染した細胞などをT細胞が直接攻撃する

# 免疫器官—1

---

- ・一次リンパ器官：リンパ球がつくられる器官
  - ・**骨髄**：血球は骨髄の造血幹細胞から由来し、B細胞が骨髄で分化して形質細胞となる
  - ・**胸腺**：未成熟のリンパ球がT細胞に分化する
- ・**樹状細胞**：T細胞に病原体の情報を伝える食細胞で、抗原提示細胞である（病原体を貪食した樹状細胞がリンパ節でヘルパーT細胞とキラーT細胞に抗原を提示する）



# 免疫器官—2

---

- ・二次リンパ器官：リンパ球が機能する器官
  - ・リンパ節：リンパ管系に沿って分布、リンパ液の濾過、外来抗原の補足による免疫応答の開始とB細胞の増殖を行う
    - ・脾臓：血液に流入した異物の補足、微生物に対する免疫応答などを行う
    - ・リンパ管系：組織内の細胞外液がリンパ管に入ってリンパ液となり、静脈に合流する(リンパ球なども)
    - ・パイエル板：腸で外来抗原を補足する

# 免疫器官—3

---

- ・リンパ系：体液の循環系で、リンパ球も循環する
  - ・**リンパ節**：リンパ液は輸入リンパ管（B細胞の多いB細胞領域があり、濾胞とも呼ぶ）から入り、輸出リンパ管（T細胞の多いT細胞領域がある）から出る。
  - ・**胚中心**：活性化されたB細胞はB細胞領域の胚中心に行き、クラススイッチ、成熟が行われ、形質細胞（抗体産生細胞）になる。これらの働きには濾胞T細胞（ヘルパーT細胞の一つ）が必要である。
  - ・**脾臓**：リンパ節と同様の働きをする

# モノクローナル抗体とCD

- モノクローナル抗体：単一のB細胞に対応する抗体で、単一の抗原決定基を認識する高い特異性がある：生物学研究の試薬として広範に利用されている
- CD：白血球表面に存在する分子に対応した記号であり、200以上知られている（モノクローナル抗体で認識）：CD4とCD8（T細胞表面の糖タンパク質で、胸腺細胞の分化を示す指標となる）、CD28（T細胞の補助受容体）

# 自然免疫系

- 細菌侵入によってTLRなどが発現すると、食細胞（好中球などの白血球）は病原体を感知して貪食する：IL-1などの炎症性サイトカインを放出し、周囲の細胞を活性化させる
- 炎症性サイトカインは、免疫細胞の活性化、白血球の集合、肝臓の急性期タンパク質の産生などの炎症反応を促進する：**抗酸化作用による過度の炎症反応の抑制**
- 自然免疫系の感知システムは自然免疫系だけでなく、獲得免疫系の活性化も行う

# 自然免疫系

- 病原体を認識して、結合・攻撃する分子: リゾチーム、抗菌ペプチド、補体など
- **食細胞による異物の貪食**: 食細胞は補体レセプターを発現し、補体はオプソニン(病原体に結合して食作用を促進すること)作用を示す
- **ナチュラルキラー細胞**: 細胞障害活性による病原菌への攻撃
- 免疫反応を増強するためのセンサー: TLR(トール様受容体: 細菌の成分やウイルスのDNA成分の認識)、C型レクチン(糖鎖認識)



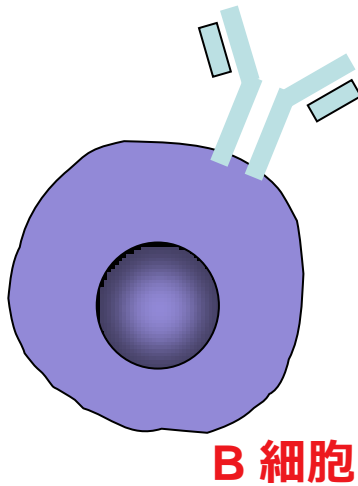
# 哺乳動物の免疫システム

## (細菌、病原体の排除: 複雑なくみ)

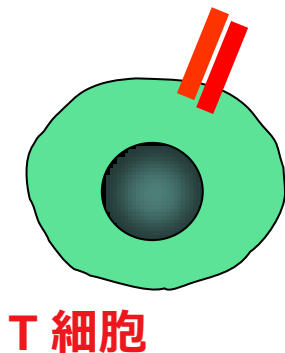
---

- ・ 獲得免疫の誘導: リンパ球 (T細胞とB細胞) による抗原特異性 (病原菌に対する特異的な反応) と免疫記憶 (生体が一度感作された抗原に対する迅速な反応)
- ・ 獲得免疫: 特定の病原体に対して、それを排除するだけでなく、それを記憶し、再度侵入した際には即座に排除することであり、次に同じ抗原が侵入すると一層強力な抗体が産生される

# B細胞とT細胞の抗原レセプター



- B細胞レセプターの先端の可変領域で抗原と直接結合する: 定常領域(下部の3/4)と可変領域からなり、細胞外に放出されると抗体になる



- T細胞レセプターは抗原提示細胞のペプチド抗原とMHCタンパク質と結合する

# 液性免疫

---

- ・ 抗原がマクロファージに取り込まれ、断片化  
→ サイトカインによってヘルパーT細胞が活性化され、T細胞受容体がマクロファージのMHC (主要組織適合複合体)タンパク質と結合→ヘルパーT細胞が増殖促進(サイトカインによる)



- ・ B細胞のIgM受容体に結合した抗原の取り込み→T細胞受容体がB細胞のMHCタンパク質を認識→B細胞が増殖・分化し、プラズマ細胞(IgG、IgAなど)となって抗体を分泌

# 抗原提示

- 食細胞はT細胞に認識されることを目的にして、MHC(主要組織適合遺伝子複合体)タンパク質にペプチド抗原をのせて提示する
- MHCのクラス I 分子はほぼ全ての細胞に発現し、細胞質内に入り込んだ病原体由来のペプチド抗原をクラス I 分子にのせて提示する
- MHCのクラス II 分子はマクロファージ、樹状細胞の細胞で発現し、貪食によって取り込んだ抗原をヘルパーT細胞に提示する

# 補体

- **補体**: 抗体の機能を補うもので、約30種類の血清タンパク質と膜タンパク質で形成される
- 補体の機能: 貪食作用の促進、病原体の膜に穴を開けて傷害する、炎症反応(白血球などによる免疫反応)の促進
- 免疫反応: 抗原特異的な炎症反応

# 細胞性免疫

---

- ・ T細胞受容体が抗原感染細胞表面の**MHCクラス1タンパク質—抗原複合体**と結合→T細胞が増殖促進



- ・ T細胞受容体が抗原感染細胞の**MHCクラス1タンパク質—抗原複合体**と結合→キラーT細胞、NK細胞などが抗原感染細胞膜に穴をあけるタンパク質(パーフォリン)を分泌→感染細胞にグランザイムが入り、アポトーシスを誘導して破壊する

# ヘルパーT細胞のサブユニット

- ヘルパーT細胞には機能分化の進んだ細胞種が多い: Th1細胞、Th2細胞、Tfh細胞など
- **Th1細胞**: IFN $\gamma$ 、IL-2を産生して、マクロファージ、キラーT細胞などを活性化し、ウイルス、寄生細菌などに感染した細胞を処理する
- **Th2細胞**: IL-4、IL-5、IL-13を産生して、好酸球、好塩基球などを活性化し、寄生虫に対する感染防御を行う

# サイトカイン

- 細胞が産生して他の細胞の増殖・分化・活性化・細胞死などの機能発現を誘導する可溶性の分子の総称
- **インターロイキン**: リンパ球、食細胞などが分泌し、免疫系の細胞の増殖・分化などを誘導
- **インターフェロン**: マクロファージ、T細胞などが分泌し、ウイルスの増殖阻止、免疫細胞の活性化などの働き
- **ケモカイン**: 免疫細胞の移動に関する因子
- 造血因子、細胞増殖因子、細胞壊死因子など



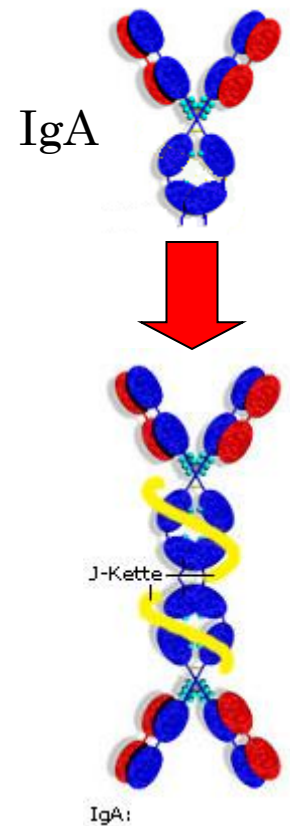
# 免疫(非自己)と自己免疫疾患

---

- ・ **自己免疫疾患** : 免疫細胞が自分の組織・成分(自己抗原)を攻撃することで生じる病気
- ・ **臓器特異的自己免疫疾患** : 標的になった臓器には炎症が起こり、組織が破壊され、機能を失う(バセドー病、重症筋無力症等)
- ・ **全身性自己免疫疾患** : 体中にある成分を攻撃して、発症する(関節リウマチ、多発性筋炎)
- ・ **移植免疫** : 臓器移植でみられる免疫反応で、移植臓器を他者として拒絶する(免疫抑制剤)

# 小腸における防御

- ウイルス・細菌などの侵入防ぐため多くのリンパ球が存在する(腸は主としてIgAによる防御)
- 腸内の大部分のIgAは分泌成分を結合させた2量体(分泌型IgA)で、パイエル板でつくられる(消化酵素で分解されにくい)



# パイエル板

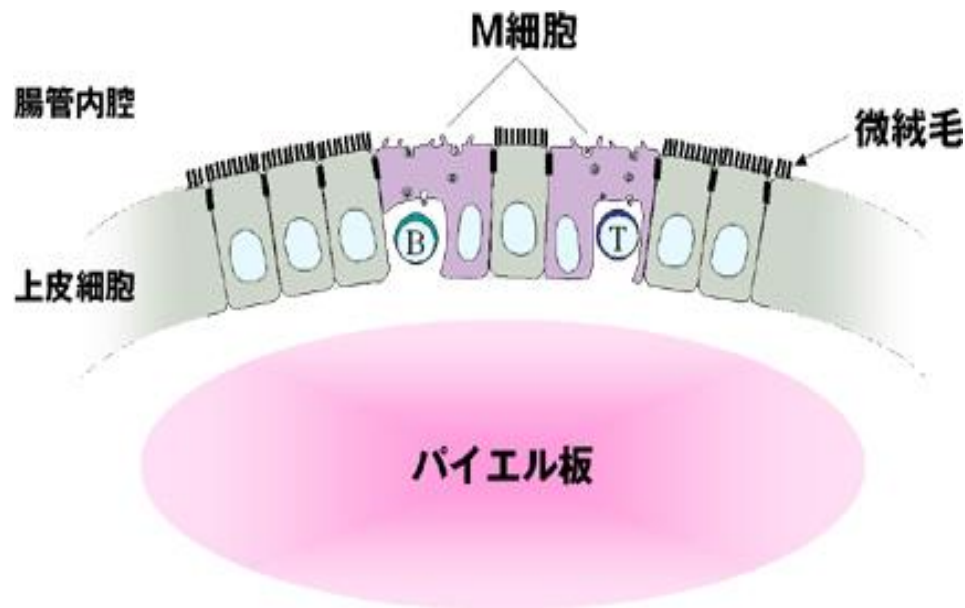
---

- ・パイエル板には輸入リンパ管がなく、M細胞が腸管内の抗原を取り込む。
- ・抗原は樹状細胞、マクロファージ、B細胞などに捕捉され、ナイーブ細胞がリンパ節で活性化されてエフェクター細胞になる。
- ・パイエル板のリンパ球は、輸出リンパ球、胸腺を通過して腸にもどってくる(ホーミング)。ケモカイン、インテグリン(接着分子)などを産生して、リンパ球を引き寄せる。

# IgA産生に関わる小腸粘膜固有層(LP)

- 小腸粘膜固有層: 疎性結合組織、リーベルキューン陰窩をもつ
- 粘膜固有層の中にあるパイエル板(Peyer's Patches)に接する上皮組織内のM細胞(抗原提示細胞)を通じて腸管内とアクセス

抗原刺激を受けたパイエル板濾胞のB細胞が活発に増殖し、濾胞内に胚中心を形成する



# 腸管免疫におけるパイエル板の重要性

- パイエル板はIgA前駆B細胞を産生する誘導組織
- IgA前駆B細胞を最終的に分化させるにはIL-5、IL-6 (IgA誘導サイトカイン) による活性シグナルが必要

**Th2型サイトカイン産生CD4  
+T細胞の誘導が必要**

- 指標となる誘導に関わる遺伝子を特定、定量的に測定する
- TNF (腫瘍壊死因子) 受容体-1の活性を測定 → 活性化で炎症亢進
- サイトカイン

# クラススイッチ

---

- ・**クラススイッチ**: B細胞が別のクラスの抗体を産生すること(IgMからIgGやIgA)で、抗体の定常領域(C領域)遺伝子群の変化(欠落)によって生じる
- ・B細胞は初期にはIgMを産生し、IgMは抗原決定基を認識するための受容体として機能する—IgMから定常領域の異なるIgG、IgAなどにクラススイッチが起こる

# クラススイッチ

---

・クラススイッチは二次リンパ器官の胚中心で行われる

リンパ節 : IgMからIgG、IgEへ

腸のパイエル板 : IgMからIgAへ

# 腸管免疫

- 腸は栄養素を吸収するために絨毛を密生して表面積を増やしているが、このことは病原菌による感染の危険性を高めている
- 腸管粘膜には常に多くのリンパ球が常在している（皮膚にはほとんどリンパ球はいない）
- 腸管粘膜にはパイエル板が隣接し、腸管ではIgAが常に大量に産生している
- 一方で、免疫を抑制する働きも発達している



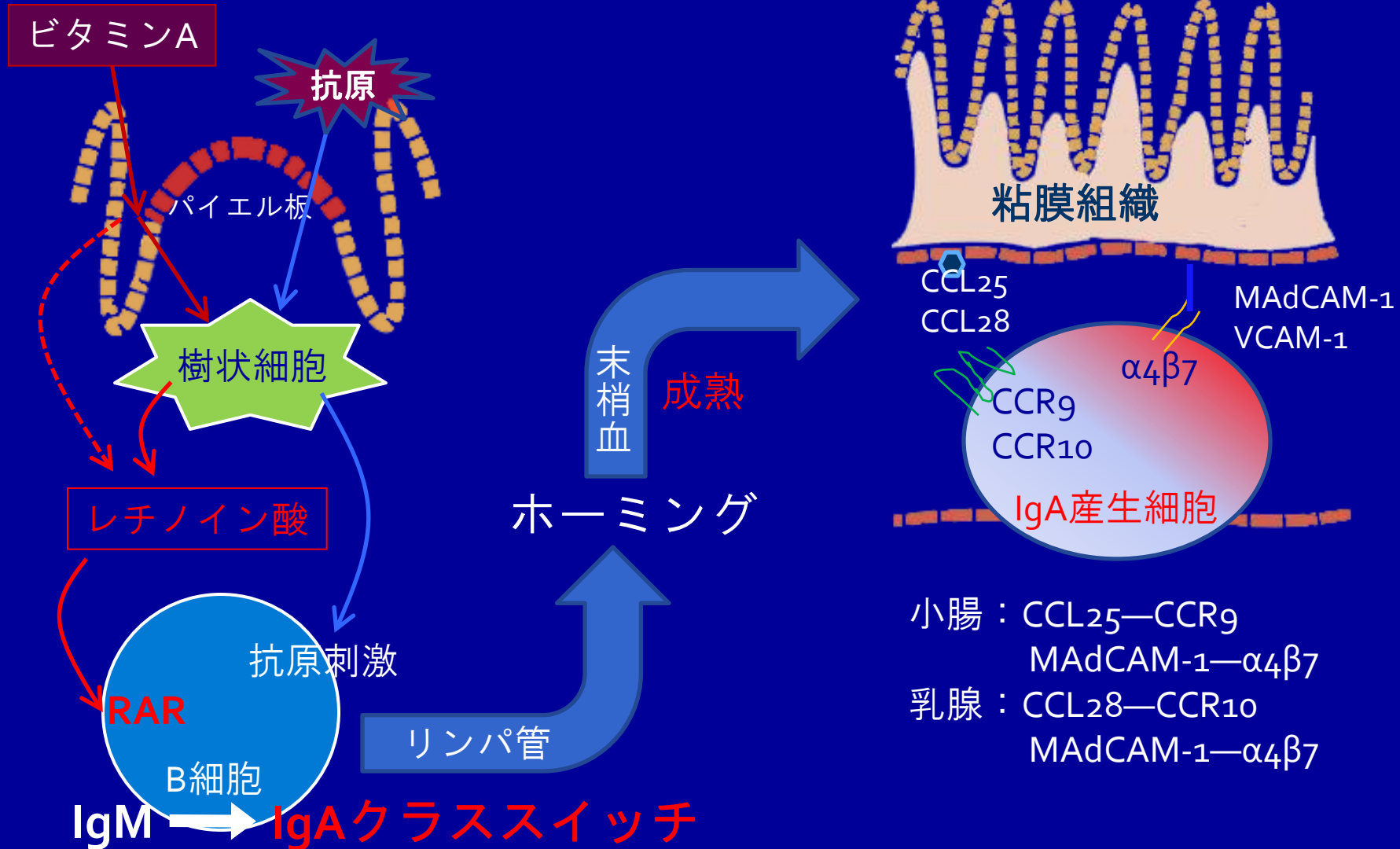
# 腸上皮間リンパ球

- 腸管粘膜のリンパ球は腸上皮間リンパ球と称され、リンパ節や脾臓のリンパ球とは異なった機能がある：主にT細胞で、循環しないで常在する
- **経口免疫寛容**：食物に対して免疫反応が起こらないように、摂取したタンパク質に対しては免疫寛容を誘導する機構が働く（自然免疫系のセンサーを発動させない）

# 腸管免疫の誘導

- 腸管上皮細胞にM細胞があり、M細胞は腸管の病原菌を積極的に取り込む：M細胞には樹状細胞やリンパ球が密接し、M細胞が取り込んだ病原菌を樹状細胞に引き渡す
- 樹状細胞が病原菌で活性化されると免疫反応が始まり、樹状細胞はT細胞領域でヘルパーT細胞を活性化させ、その後パイエル板でB細胞がIgMからIgAにクラススイッチする
- IgAはリンパ管・胸腺等で成熟後、腸管粘膜固有層にホーミングし、IgAを産生・分泌する

# ホーミングについて



# 乳腺と免疫機能

- 動物の分娩前後は免疫能が低下する
  - 乳腺には栄養素が豊富に含まれていること、泌乳開始で乳頭口が開くことなどにより、有害病原菌が侵入しやすい
- **乳腺の自然免疫系と獲得免疫系の効果**
  - 子牛の受動免疫を高めるために免疫成分 (IgG、IgAなど) を多量分泌
  - 乳腺の免疫機能を高めて、母体の細菌感染 (乳房炎) を予防する

# 乳腺と自然免疫

- 乳腺への有害微生物の侵入に対して、自然免疫系が初めに働く: 乳腺上皮細胞のTLRが有害微生物を認識し、シグナルを伝達する
- 好中球とマクロファージが乳腺で貪食・殺菌作用を行うだけでなく、サイトカイン、活性酸素種などを分泌して炎症反応を高める: **過度の炎症反応は乳腺の組織を損傷する**
- 乳中のラクトフェリン、ラクトパーオキシダーゼに殺菌作用があるが、それ以外の微量成分にも同様の機能があると考えられる

# 乳腺と獲得免疫

- 乳牛の初乳と乳中にはIgGが最も多いが、ヒトではIgAが最も多い免疫グロブリンである
- IgGは乳腺上皮細胞のIgGレセプターを介して乳中に分泌され、IgAは乳腺上皮細胞の粘膜上皮のpIgRを介して2量体で乳中に分泌される：**レセプターの発現は、分娩前後の内分泌系の変化によって制御される**
- 自然免疫と獲得免疫が共同して乳腺を保護する：**傍細胞輸送(タイト結合)による分泌もある**

# 乳腺におけるIgA産生

- ◆ Van Der Feltz *et al.* (2001)
  - 泌乳期における乳中IgA量の増加は乳腺におけるIgA産生細胞数の増加に起因し、そこにはMAdCAM-1発現が関与している
- ◆ Eric Wilson and Eugene C. Butcher (2004)
  - CCL28は泌乳期の乳腺におけるIgA産生細胞の集積を調節し、新生仔への母乳を介したIgAの移行に必須である

# 乳腺におけるIgA産生

- ◆ Van Der Feltz *et al.* (2001)
  - 泌乳期における乳中IgA量の増加は乳腺におけるIgA産生細胞数の増加に起因し、そこにはMAdCAM-1発現が関与している
- ◆ Eric Wilson and Eugene C. Butcher (2004)
  - CCL28は泌乳期の乳腺におけるIgA産生細胞の集積を調節し、新生仔への母乳を介したIgAの移行に必須である



# リンパ球

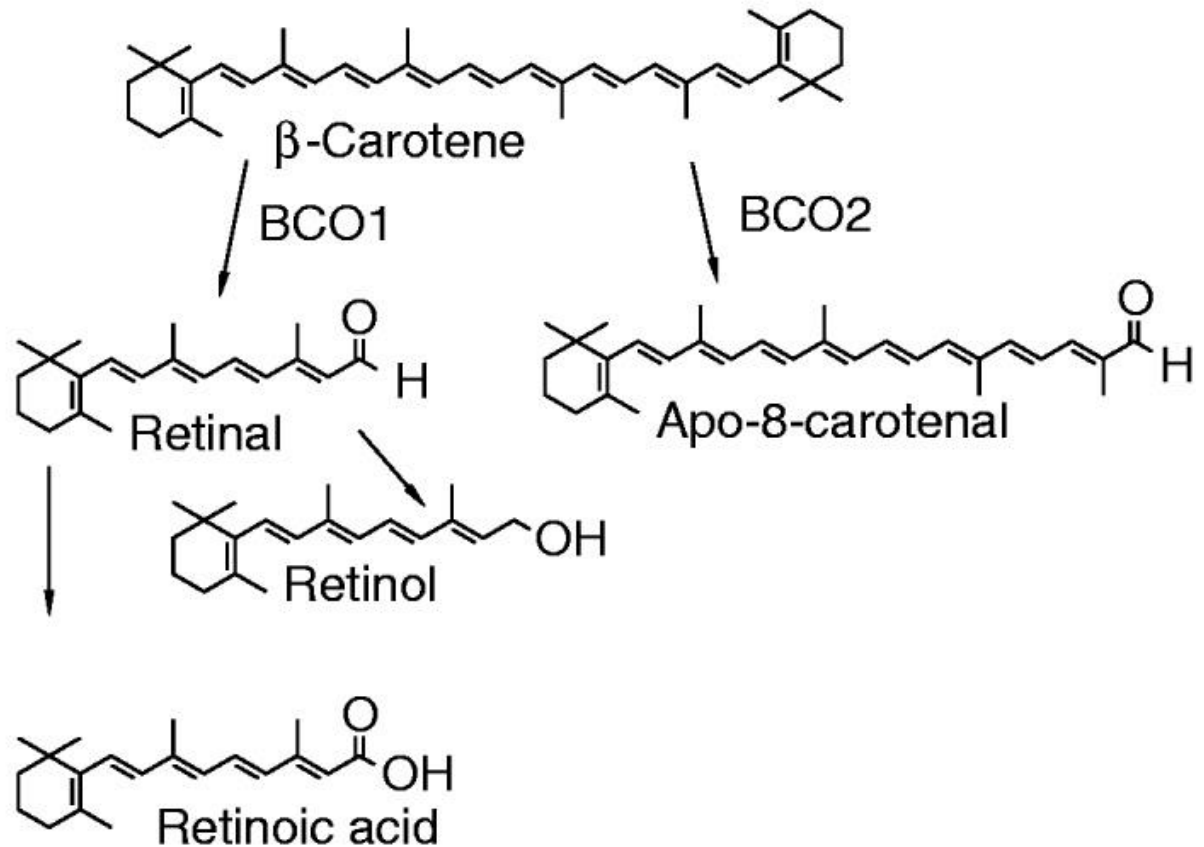
- **ナイーブ細胞**: 血液、リンパ節、リンパ管などを循環し、血管内皮細胞のケモカイン、インテグリンなどで活性化され、血管内皮から血管外に移動する(病原体がいると亢進する)
- **エフェクター細胞**: 抗原提示細胞で活性化されたリンパ球でインテグリンなどを発現して、炎症部位などに到達する
- **メモリー細胞**: 免疫記憶する細胞

# カロテノイドによる疾病予防

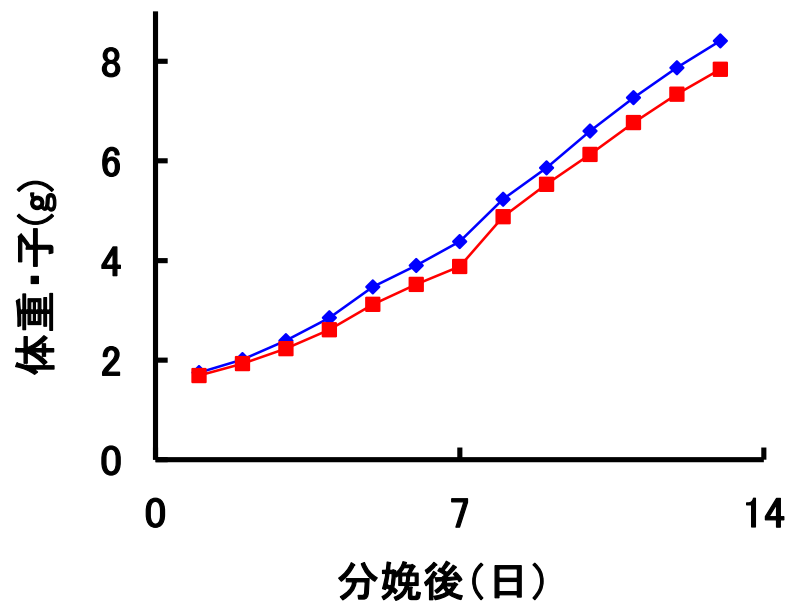
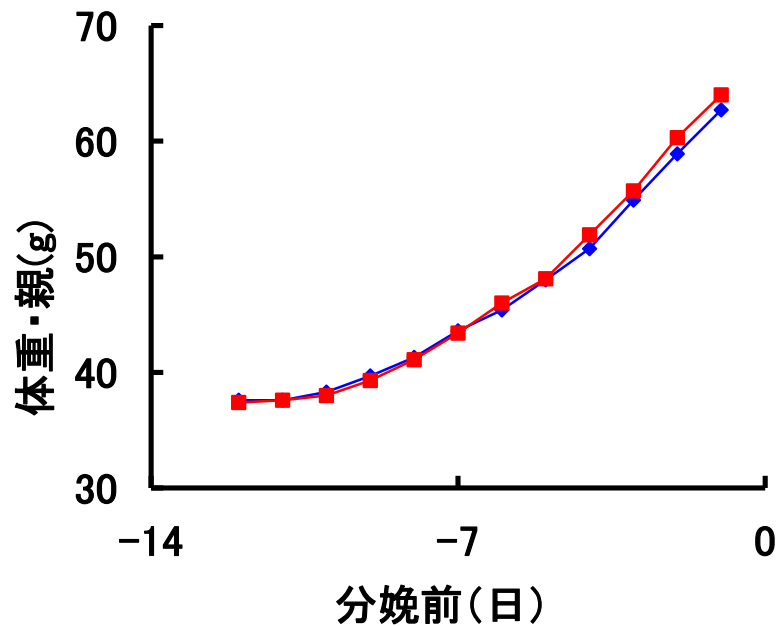
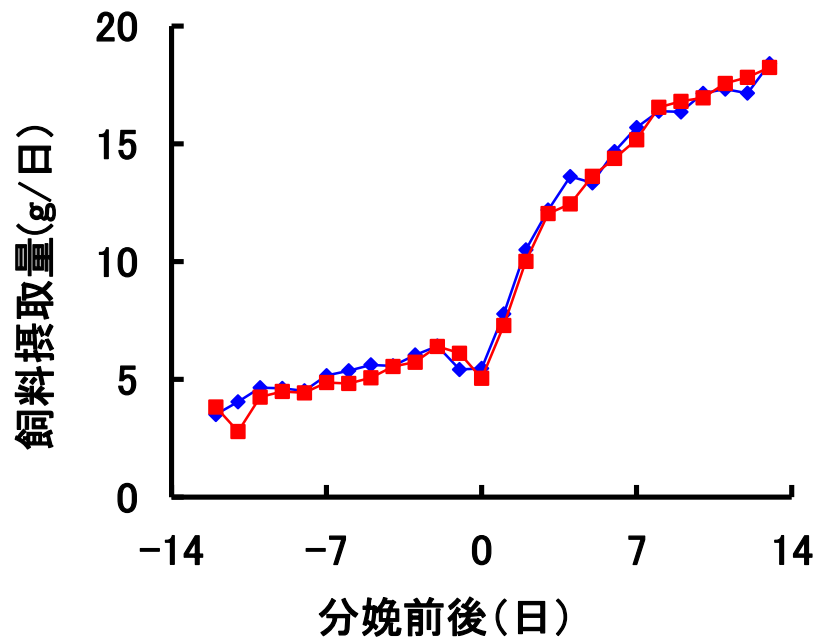
- 乳牛では免疫能改善、繁殖成績向上などの健康維持に微量ミネラルや脂溶性ビタミンが欠かせないため、微量ミネラルと脂溶性ビタミンの重要性は移行期に高まっている
- カロテノイドによる腸管免疫改善効果は、レチノイン酸を介した効果と抗酸化作用による効果が考えられる

# β-カロテン

- ◆ 植物に含まれる黄色色素で化学式 $C_{40}H_{56}$
- ◆ 肝臓や小腸の粘膜中で2分子に分かれビタミンAとなる



# 親マウスと新生仔マウスの体重・飼料摂取量 (対照区(■)とβ-カロテン区(■))

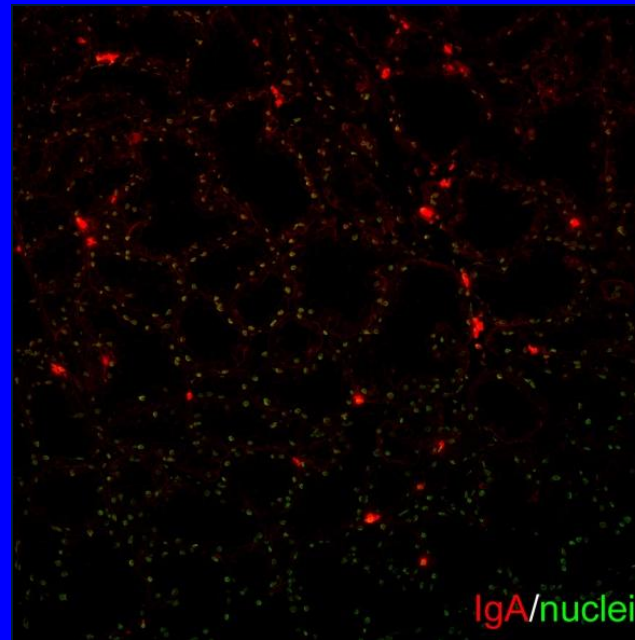
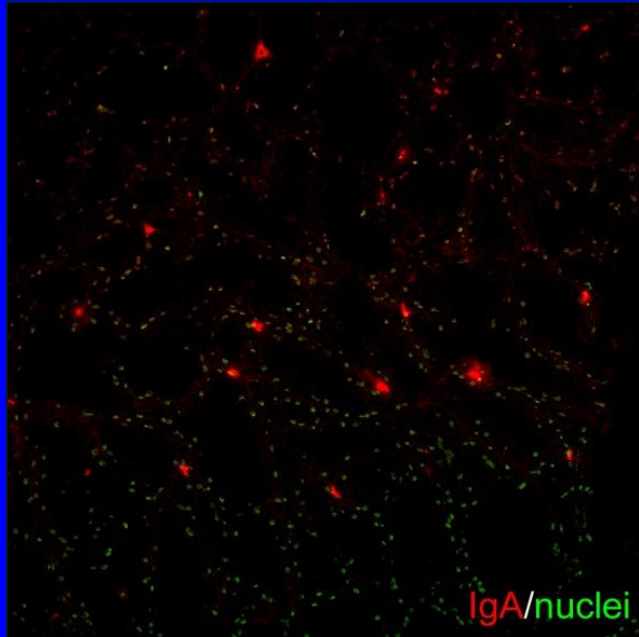


# IgA産生細胞数・IgA mRNA (母体乳腺)

対照区

βカロテン区

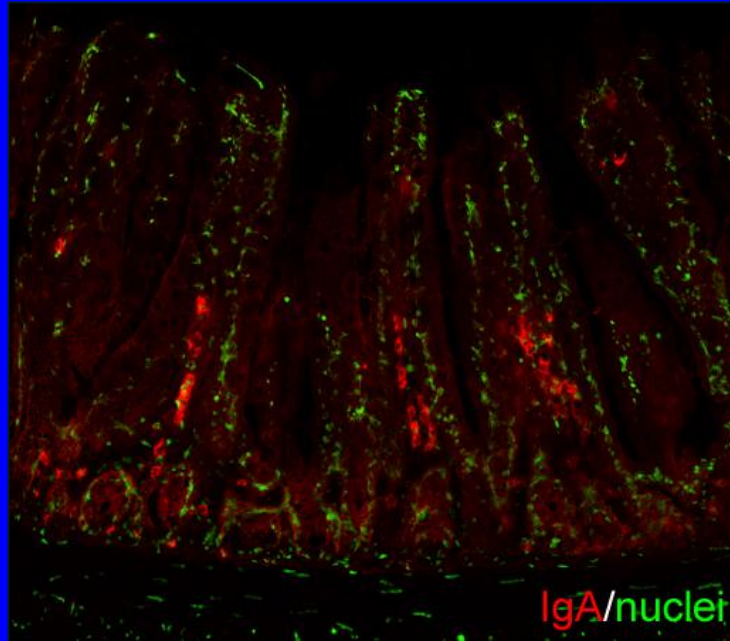
泌乳期



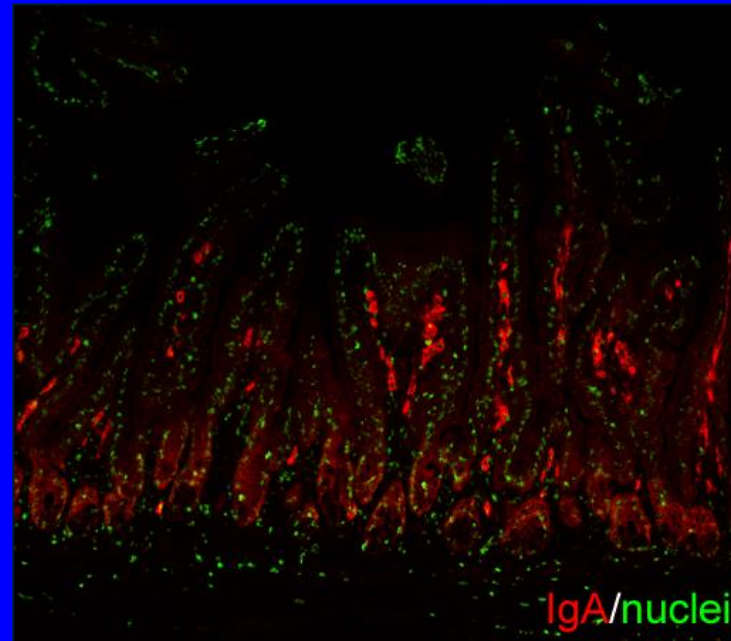
	対照区	βカロテン	P value
IgA ASC	8.80±1.74	11.99±2.53	0.018
IgA mRNA	0.63±0.11	0.71±0.09	0.150

# IgA産生細胞数・IgA mRNA (泌乳期母体回腸)

対照区



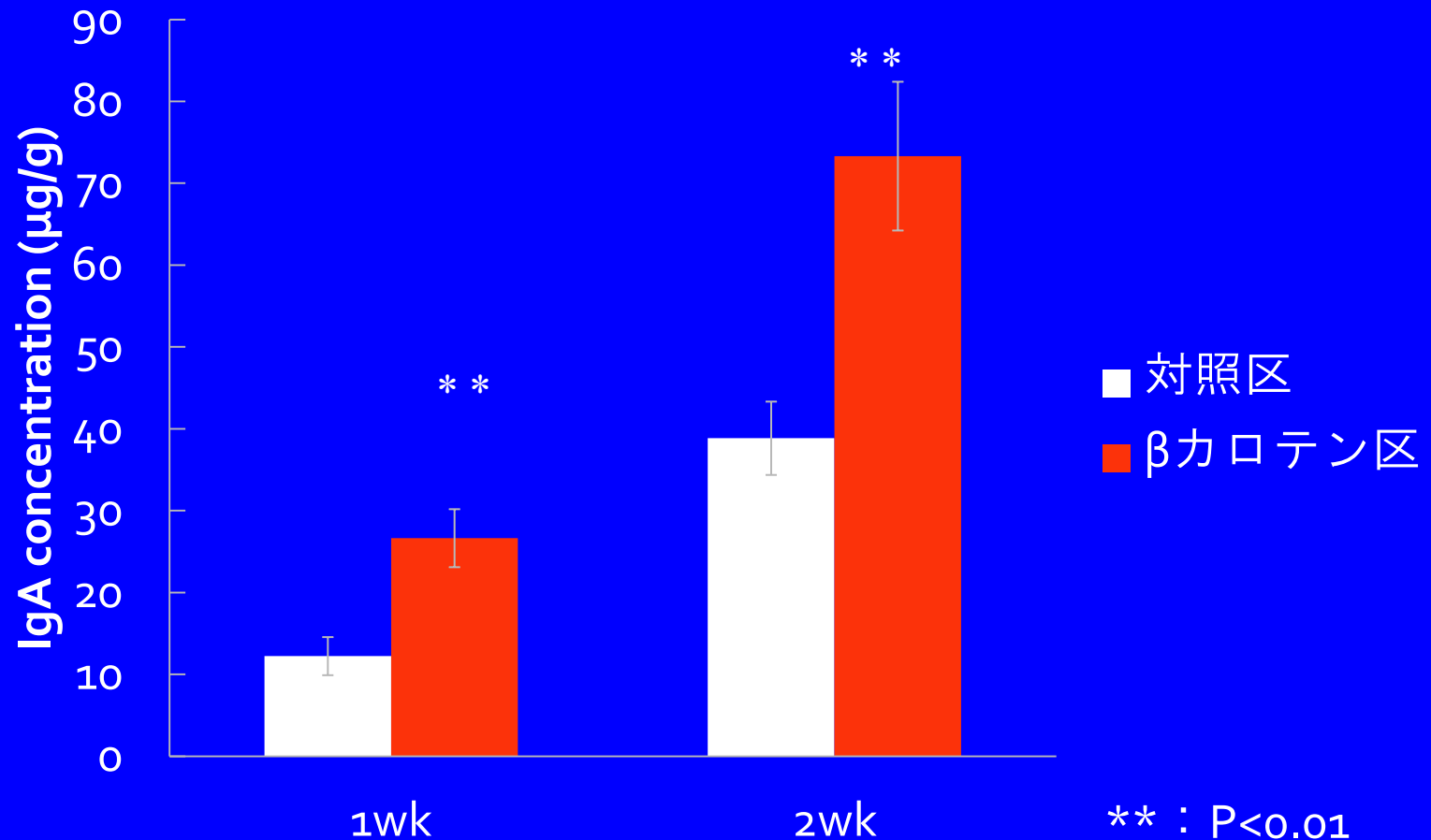
βカロテン区



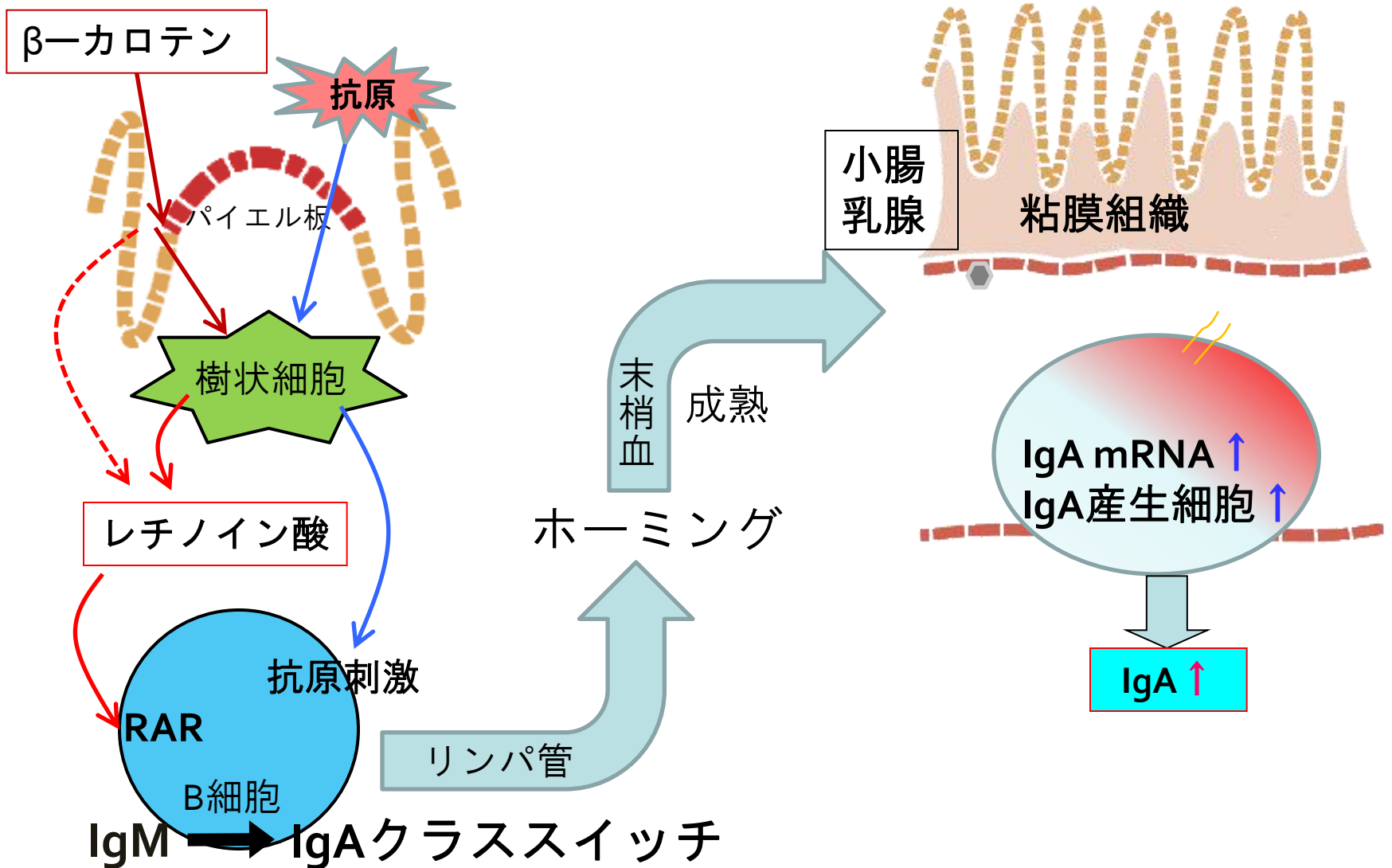
	対照区	βカロテン	P value
IgA ASC	7.02±0.92	9.60±1.19	0.0007
IgA mRNA	0.83±0.22	1.29±0.46	0.034

# IgA濃度(新生仔マウス胃内容物)

stomach contents



# 図1、β-カロテンによるIgA産生の効果





# 発表論文

- **Nishiyama Y et al.** (2011) Supplemental  $\beta$ -carotene increases IgA secreting cells in mammary gland and IgA transfer from milk to neonatal mice. ***British Journal of Nutrition*** 105:24-30.
- **Nishiyama Y et al.** (2011) Effects of supplemental  $\beta$ -carotene with whey on IgA transfer from maternal milk and mucosal IgA induction in neonatal mice and calves. ***Livestock Science*** 137:95-100.

# ビタミンA

- 視覚や生殖、上皮細胞の分化などに必要不可欠な栄養素であるだけでなく、免疫機能にもまた必要不可欠である
- Schottstedt *et al.* (2005)
  - 新生子牛に与える代用乳にビタミンAを添加すると対照区と比較して回腸絨毛高が高くなりパイエル板濾胞が大きくなる

# ビタミンA

- Faruk *et al.* (1991)
  - マウスにおいてビタミンA欠乏が経口免疫に対する抗体産生能の低下を導く
- Mora *et al.* (2006)
  - ビタミンAの代謝産物であるレチノイン酸はIgA産生細胞上の腸管へのホーミング特異的なレセプター( $\alpha 4\beta 7$ , CCR9)発現に必須である

# An Indispensable Role for the Chemokine Receptor CCR10 in IgA Antibody-Secreting Cell Accumulation

Morteau et al. (2008)

- ◆ CCR10ノックアウトマウスを用い、IgA産生細胞の集積に関するCCR10の役割を調べた



- ◆ CCR10は泌乳期の乳腺におけるIgA産生細胞の集積、新生仔への母乳を介したIgAの移行に必須である