

免疫

久米新一

京都大学大学院農学研究科

生体防御と免疫

- ・生体防御：動物体内に外部から細菌、微生物などの異物が侵入すると、動物はその乱れを感知し、侵入してきた異物を排除し、正常な状態にもどすが、この働きを生体防御と呼ぶ。
- ・免疫：生体防御が発達し、記憶をもつようになったものを免疫と呼び、自然免疫と獲得免疫に分けられる。免疫も生体の恒常性を一定に保つホメオスタシスの働きの一つである。

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
- ・白血球が免疫に関与する
- ・免疫細胞には1種類だけの**抗原レセプター（受容体）**がある
 - 非常に多くの免疫細胞が必要になる
- ・免疫系は自己と非自己を認識する

免疫器官

- ・一次リンパ器官：リンパ球が作られる器官
 - ・**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(Th)細胞とキラーT細胞に抗原を提示する)



免疫器官

- ・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

哺乳動物の自然免疫

- ・ 自然免疫：病原体から体を守るために皮膚、消化管粘膜などで、病原体や異物を認識して、これらを排除する（初期応答）

- ・ 顆粒球、単球、マクロファージが、細菌、寄生虫などの大きな病原体の侵入箇所から放出される**走化性因子（ケモカイン）**に集まり（**走化性**）、病原体を取り込み、消化する（**食作用**）



自然免疫による排除を逃れたもの（主にウイルス）に対して、獲得免疫が働く

外来異物をみわけるしくみ

- ・ リンパ球は特定の物質（抗原）にしか結合しない受容体タンパク質があり、結合したときに免疫反応が起こる（特定の受容体にしか結合しないホルモンと似ている）。
- ・ 抗原として認識されるものは自分の体に含まれないもの（**非自己**：タンパク質や多糖類などの生体高分子）であるが、受容体高分子と結合するのは分子全体ではなく、**分子表面の特定部位（抗原決定基：100万種類以上存在）**である（抗原特異性）

獲得免疫

・抗原特異的で免疫記憶を持つ

1) **液性免疫**: B細胞の抗体産生による病原体の除去(ヘルパーT細胞によるB細胞の活性化)

2) **細胞性免疫**: キラーT細胞による感染細胞の殺傷とヘルパーT細胞による食細胞の活性化

赤血球と白血球

- ・ **赤血球** : ヘモグロビンを含み、酸素を肺から体組織に運ぶ(ヒトでは寿命120日)
- ・ **白血球** : 顆粒球と無顆粒球
 - ・ **好中球** : 細菌をとりこんで破壊する
 - ・ **好酸球** : 原虫などを攻撃する
 - ・ **好塩基球** : 炎症を誘発し、血栓形成を阻害する
 - ・ **リンパ球** : 液性免疫や細胞性免疫に重要な役割をはたす
 - ・ **単球** : 非細菌性の異物を食べて処理する

白血球

形状や性質を異にする数種類の白血球が存在する。骨髄中に存在する共通の祖先細胞である造血幹細胞から増殖分化して血中に出てくる。

- ・**多形核白血球(顆粒白血球)**: 多形核白血球は顆粒の色素に対する染色性から好中球・好酸球・好塩基球に分けられる。顆粒球は細胞質に無数の顆粒状の加水分解酵素が含まれ、異物を排除する。
- ・**単核白血球(無顆粒白血球:リンパ球と単球)**: リンパ球は、獲得免疫に関与し、血液中だけでなく、リンパ組織中に多数存在する。単球は血液中に2~10%存在し、アメーバ状運動を行い、食作用が強い。血中から組織にでて、マクロファージと同等あるいはマクロファージに移行しうる細胞である。

表、各動物の白血球数

	総数(千個/ μ l)	各白血球の%			
		好中球	リンパ球	単球	好酸球
馬	8-11	50-60	30-40	5-6	2-5
牛	7-10	25-30	60-65	5	2-5
羊	7-10	25-30	60-65	5	2-5
豚	15-22	30-35	55-60	5-6	2-5
鶏	20-30	25-30	55-60	10	3-8
ヒト	4-11	50-70	20-40	2-8	1-4

好塩基球は1%以下（鶏は1-4%）

自然免疫システム

- ・ 皮膚（正常微生物、粘液など）、消化管（胃液、粘液など）、気管（絨毛、粘液など）、涙・鼻汁・唾液（リゾチームによる細菌の破壊）などで、病原体や異物を排除する（**粘膜組織**）
- ・ **発熱、せき、くしゃみ**：病原体に対する免疫反応で、病原体の増殖抑制や排除をする
- ・ **炎症応答**：病原体などの消化・除去と貧食細胞・リンパ球の炎症部位への動員
- ・ **抗菌タンパク質**：インターフェロン（感染防御など）、補体（貧食促進）などによる免疫応答

マクロファージの役割

- ・病原体や異物の排除(食細胞:リソソーム)
- ・リンパ球に対する病原体などの情報伝達: **MHC(主要組織適合複合体)タンパク質**に病原体の一部をのせて抗原を提示する(ヘルパーT細胞の活性化)
- ・インターフェロン、インターロイキンなどのサイトカイン(免疫情報物質)を産生してT細胞、NK細胞の活性化促進と腫瘍を撃退するTNF(腫瘍壊死因子)の放出

マクロファージの役割

- ・マクロファージによるインターロイキン(IL)の活性化
 - IL-12:免疫機能の活性化
 - IL-10:過剰な免疫機能の抑制
- ・異物の残骸の処理(ヘルパーT細胞がマクロファージを活性化する):消化酵素、活性酸素などを使う
- ・**単球(monocyte)**:白血球中最大で20ミクロンに達する。マクロファージの先駆細胞。

顆粒球の役割

- ・ 異物を飲み込んだ顆粒球（好中球が最も多い）は細胞内の活性酸素（スーパーオキシド、過酸化水素など）によって異物を傷害し、細胞質内のリソソームなどからのタンパク質分解酵素が異物を破壊する（アメーバ様運動を行う）
- ・ 顆粒球が増えすぎると多量の活性酸素などが産生し、細胞膜や細胞内の遺伝子を傷害して、機能低下や疾病発生の要因にもなる

好中球 (neutrophil)

- ・顆粒球系にみられる成熟白血球。
- ・骨髄でつくられ循環血液中に放出される。
- ・分葉した核と非好酸性・非好塩基性の顆粒をもつ細胞質をもつ。
- ・細菌などの食作用があり、運動性も高い。

好酸球

(eosinophilic leukocyte)

- ・殺寄生虫作用をもち、運動性をもつ食細胞。
- ・多数の大きくて顕著な光屈折性の細胞質顆粒を特徴とする多形核球。
- ・顆粒の大きさはかなり均一でWright染色法により明るい黄赤色に染まる。
- ・2葉の核は好中球のものより大きく、濃く染まらない。

好塩基性細胞・好塩基球(basophil):

- ・食細胞作用のある白血球で、ヘパリンやヒスタミン(血管拡張作用で炎症を起こす)を含む多数の好塩基性の顆粒を特徴とする。
- ・骨髄中の異なった幹細胞を起源としているが、分葉核であることを除けば、形態および機能は肥満細胞に類似する。

リンパ球 (lymphocyte)

- ・免疫機能をにたう。
- ・液性免疫に関与するB細胞と細胞性免疫に関与するキラーT細胞など
- ・直径数ミクロンと非常に小さく、核はあるものの細胞質はほとんどない
- ・リンパ球はB細胞、T細胞など、最近は「細胞」で記述されることが多い

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

プラズマ細胞・形質細胞 (plasma cell)

- ・大きな核と粗面小胞体の多い細胞質が特徴：小胞体中に豊富にリボ核酸を含むため強い好塩基性を示す。
- ・形質細胞はT細胞の刺激によりB細胞から分化し、抗体産生の働きをもつ。
- ・抗体を分泌しないメモリー細胞もあり、必要なときに形質細胞になる

免疫グロブリンとは

免疫グロブリン(immunoglobulin, Ig): 血漿中の γ -グロブリンのすべてと α - β グロブリンの一部を総称したもので、抗体を形成: 4本のポリペプチド鎖(長いH鎖と短いL鎖が各2本)の4量体で構成され、体液性免疫の主体となる



ほとんど変化しない「定常領域」と抗原に応じて変化する「可変領域」がある



(H鎖の定常領域によって、免疫グロブリンは5種類に分類される)

免疫グロブリン

(アイソタイプ: 抗体のクラス)

IgG (単量体): 血液、体液中に最も多く含まれ、感染防御抗体の主役で、細菌やその毒素と結合して体内への侵入を防ぐ役割 (80-85%)

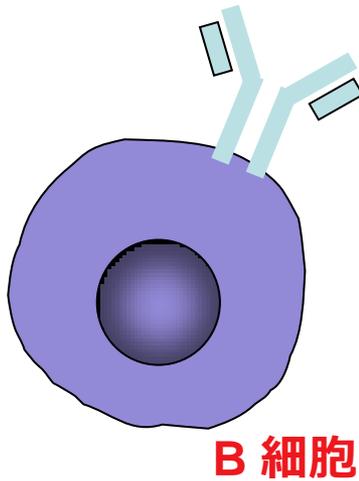
IgA (2量体): 分泌液に多く、局所免疫の主体で、粘膜表面の保護に関与 (8-12%)

IgM (5量体): 免疫初期に高まり、血液中における感染防御に関与 (5-12%)

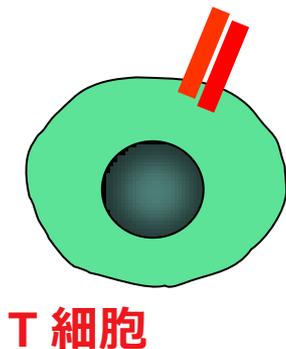
IgE: 消化管内の寄生虫感染防御に関与

IgD: 鶏にみられ、リンパ球の機能に関与

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

獲得免疫の特性

- 免疫細胞には抗原に対する抗原レセプターが数多くあるため、非常に多くの抗原に対して適切に反応することができる(多様性)
- 体内に侵入してきた異物(抗原)に対して、それに反応する抗原レセプターを増殖させて、抗原を直ちに攻撃することができる
- **自己寛容**: 免疫細胞が自分の細胞を攻撃しないことであり、自分を攻撃する抗原レセプターを排除する仕組みがある

免疫記憶

- **メモリー細胞による免疫記憶**: T細胞・B細胞は活性化すると増殖し、大部分はエフェクター細胞として働くが、一部がメモリー細胞になり、長期間生存して病原菌に再感染した場合に活性化され(エフェクター細胞になる)、すぐ反応することができる。
- エフェクターB細胞が形質細胞

免疫とシグナル伝達（液性免疫）

■ ウィルスに感染された細胞などを見つけ出して排除するのが、胸腺で作られるT細胞であり、T細胞レセプター（受容体）を介してヘルパーT細胞などに分化する。

■ ヘルパーT細胞：体内に侵入した異物の情報をマクロファージによるMHCタンパク抗原から受け取ってB細胞を活性化させる

■ B細胞による免疫反応にはヘルパーT細胞が必要であるが、抑制型T細胞はB細胞の増殖を抑制する

免疫とシグナル伝達 (液性免疫)

■ B細胞：B細胞受容体を介して抗原を認識し、プラズマ細胞に分化後、免疫グロブリン(抗体)を産生(抗原抗体反応)して抗原を排除するが、抗体産生までには5-10日間(潜伏期間)が必要となる

■ 抗原抗体反応による抗原の攻撃：抗原抗体反応により活性化された補体のタンパク質分解作用による病原体の破壊と抗原の表面変化による食作用の亢進

免疫とシグナル伝達 (細胞性免疫)

- T細胞受容体による免疫機序が細胞性免疫で、T細胞受容体も免疫記憶によって同じ抗原が侵入すると大量のリンパ球を生じる
- T細胞による免疫機能: T細胞が特異的抗原に反応して放出するサイトカインとインターロイキンにより増殖したキラーT細胞による異物(抗原)の直接攻撃
- ヘルパーT細胞による食細胞の活性化、NK(ナチュラルキラー)細胞による標的細胞の破壊などがある

免疫とシグナル伝達 (細胞性免疫)

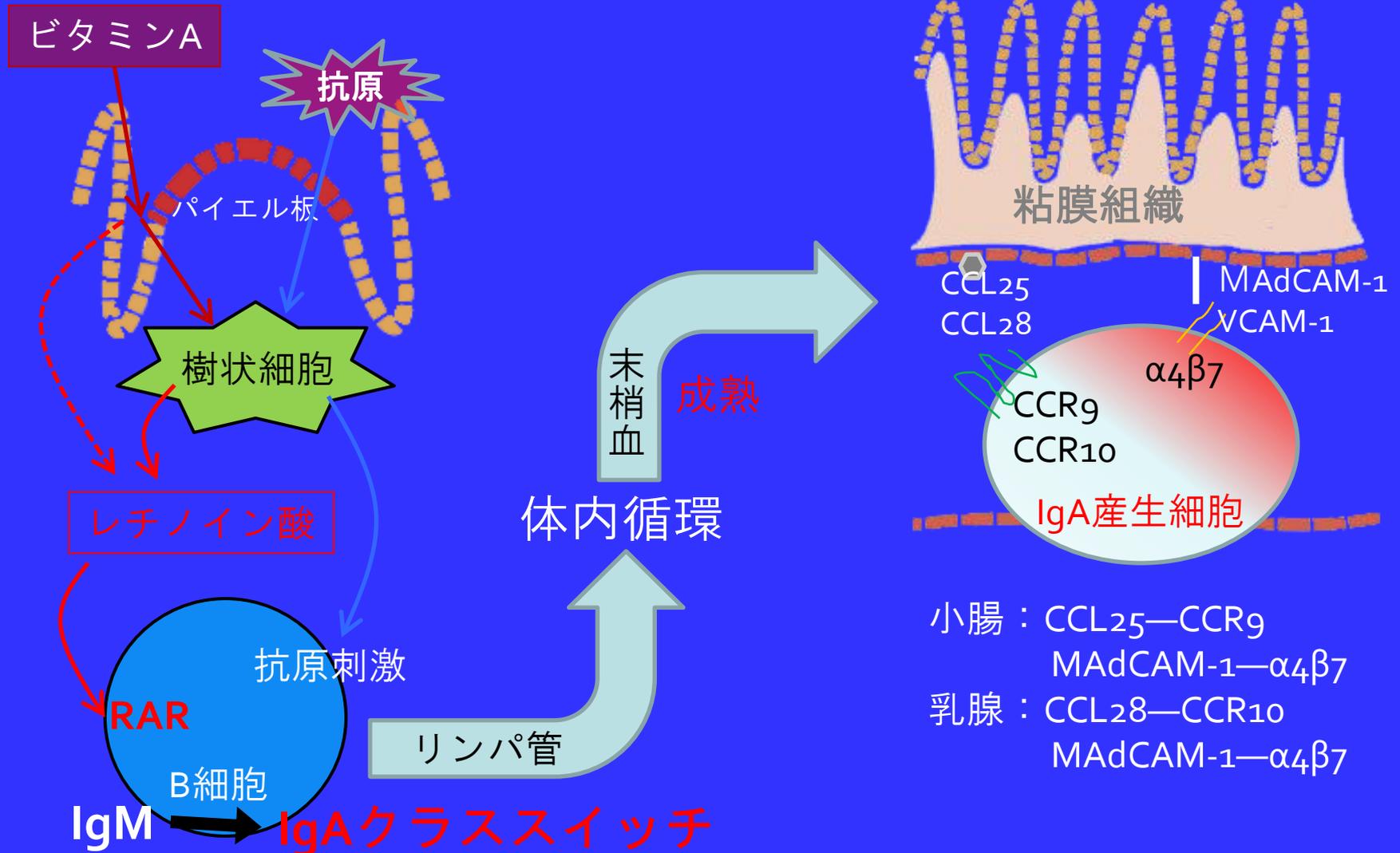
■ T細胞は胸腺で生成し、ヘルパーT細胞はCD4を発現する細胞であり、MHCクラスII分子と結合する。キラーT細胞はCD8を発現する細胞であり、MHCクラスI分子と結合する。

■ 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

増殖因子・サイトカイン : 限局的

- サイトカイン: 免疫系の細胞から分泌される生理活性物質で、免疫グロブリンを除いた機能性タンパク質の総称(インターフェロン、インターロイキン、ケモカインなど)
- 細胞増殖因子、分化因子、細胞の死を制御するサイトカイン(デス因子)

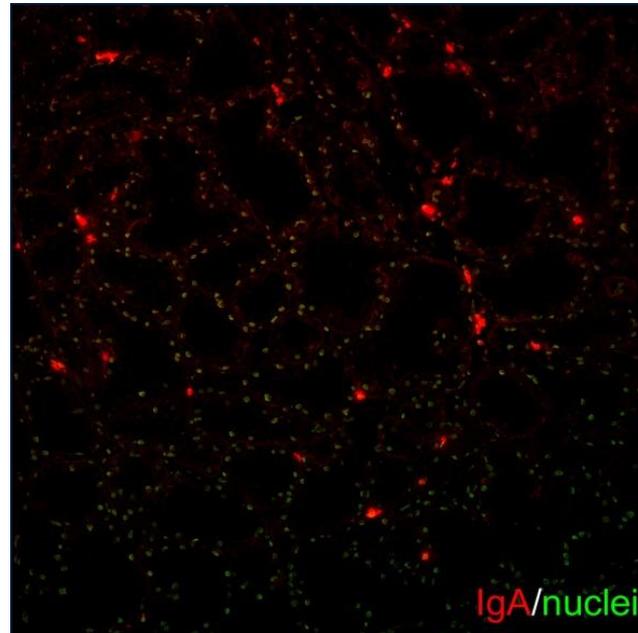
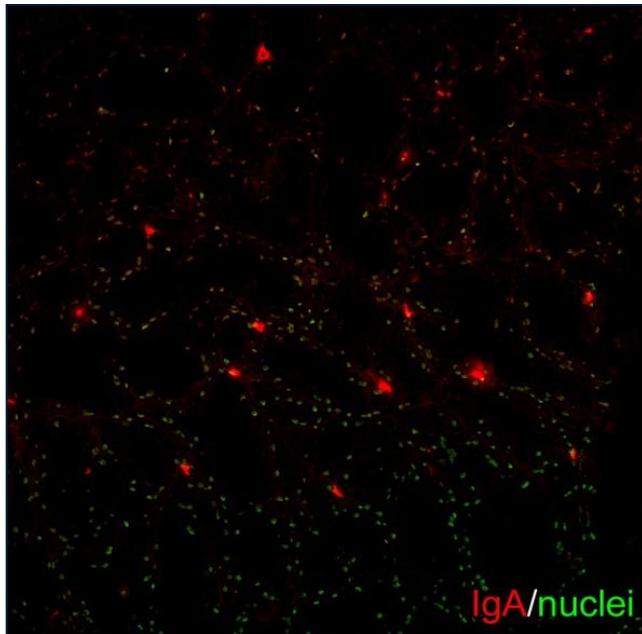
ホーミングについて



IgA産生細胞数・IgA mRNA (母体乳腺)

対照区

βカロテン区

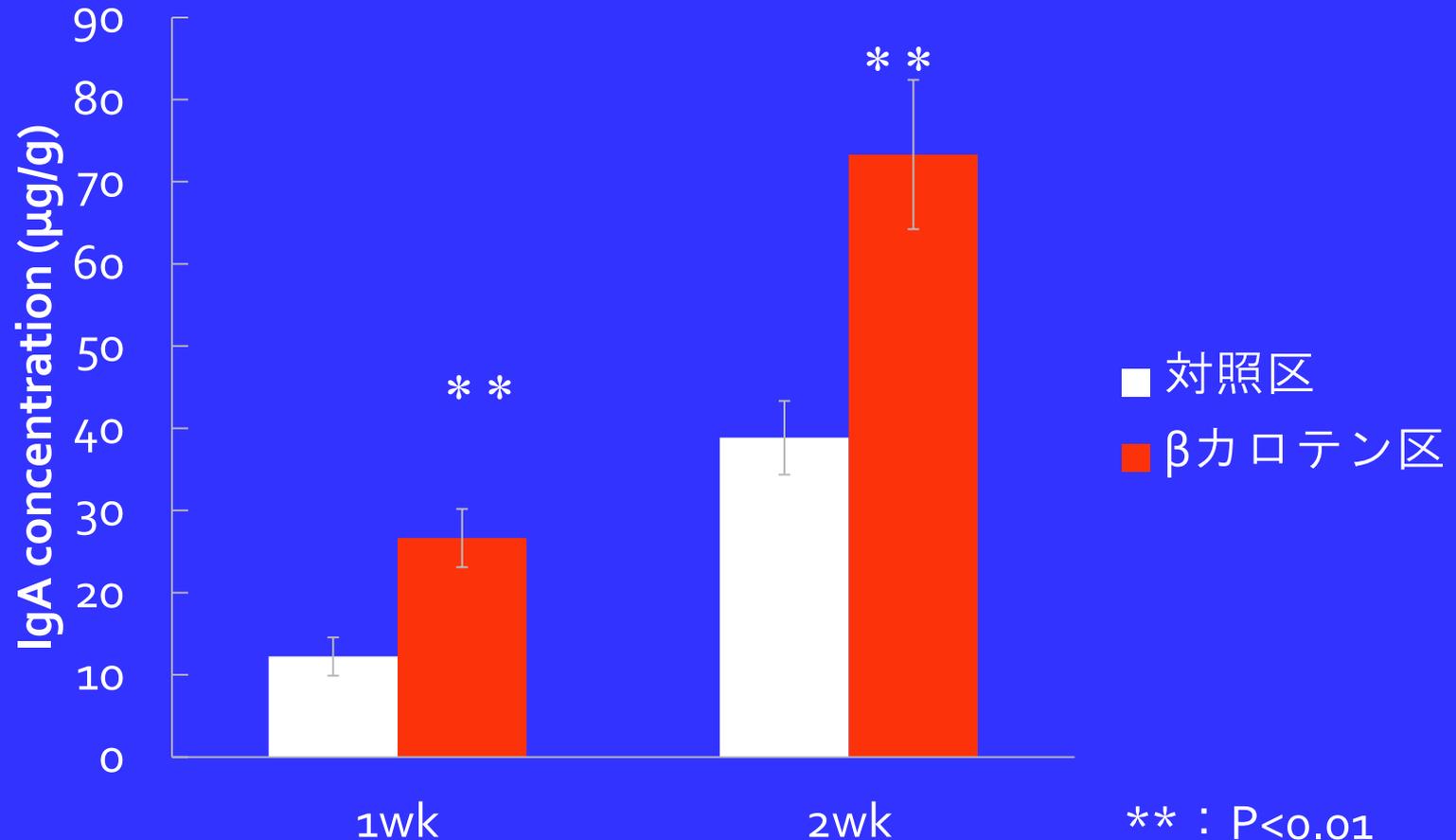


泌乳期

	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濃度(新生仔マウス胃内容物)

stomach contents



免疫とアレルギー

- ・アレルギー：外来抗原に対する免疫反応が過剰になるケースで、主にIgEが関与する
- ・花粉、食物などがアレルゲン(アレルギーになる抗原)になって、花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなどが生じる
- ・アナフィラキシー：アレルギー反応が全身に起こるケースで、致死に至ることもある

ストレスと家畜の免疫

- ・家畜は体内の恒常性維持よりも生産性向上に重点をおいて改良されているため、ストレスによる影響が大きく、栄養状態に不備（栄養の過不足）があると、生産性低下、疾病増加、繁殖成績低下などが加速する
- ・家畜ではあらゆるものがストレス（分娩、離乳なども）となるため、免疫機能を高める管理が重要（特に、子牛・子豚）である

表、各動物の血漿中タンパク質濃度 (g/dl)

	血漿タンパク	アルブミン	グロブリン	フィブリーゲン
馬	6.84	3.25	3.25	0.34
牛	8.32	3.63	3.97	0.72
羊	5.74	3.07	2.31	0.36
豚	(6.30)	2.03	3.27	
鶏	(4.62)	1.82	2.80	
ヒト	7.37	4.5	2.5	0.37

() は血清タンパク : グロブリンは、 α ・ β ・ γ グロブリンで構成されている(家畜生理学より引用)

表、各動物の血清中免疫グロブリン濃度

	IgG	IgM	IgA	IgE
馬	5-20	0.8-2	0.6-3.5	--
牛	17-27	2.5-4	0.1-0.5	--
羊	17-20	1.5-2.5	0.1-0.5	--
豚	17-29	1-5	0.5-5	--
鶏	3-7	1.2-2.5	0.3-0.6	--
ヒト	8-16	0.5-2	1.5-4	20-500ng

(mg/ml) 血中の比重は約1.06

家畜生理学より引用

初乳給与の意義

初乳中には蛋白質（免疫グロブリン、ラクトフェリンなど）、ミネラル、脂溶性ビタミン含量が高い
（子牛の疾病予防と発育促進に効果的）

乳糖が少ない：下痢防止に効果的



子牛・子豚では妊娠中に母体から胎盤を経由して免疫グロブリンが移行しないので、疾病の予防のためには初乳から免疫グロブリンを摂取することが必須

初乳中の免疫グロブリン

初乳中の免疫グロブリン: 初乳を生産する母牛が生育している牧場の病原菌、接種したワクチンなどによって決まる(子牛が同じ牧場で生まれるとその牧場で発生しやすい疾病に対する抵抗力が高くなる)



- ・購入子牛あるいは市販されている初乳製剤を使った場合には、育成される牧場の疾病に対し、抵抗力の弱いことがある
- ・母子のワクチネーションによる免疫能強化

表、黒毛和種とホルスタイン種の初乳成分

	黒毛和種 (n=14)	ホルスタイン種 (n=35)
乳量, kg	1.3 ± 0.7	9.9 ± 4.5
脂肪率, %	5.1 ± 2.4	6.2 ± 2.4
蛋白質, %	16.7 ± 2.0	13.7 ± 3.4
IgG1, mg/ml	160.1 ± 52.2	73.1 ± 27.9
乳糖, %	2.0 ± 0.5	2.4 ± 0.7

(小原ら、2005)

初乳中免疫グロブリンの働き

子牛：出生後急速に免疫グロブリンの吸収効率が低下し、24時間以内に小腸壁は吸収をほぼ停止するが、その後は消化管壁の予防効果がある（血清中IgG濃度が高いと消化管のIgG濃度も高くなる）



- ・吸収された免疫グロブリンは血液で体内を循環し、感染防御の働きをする
- ・初乳中の免疫グロブリンが消化管壁を被覆し、消化管における微生物の増殖を阻害する

子牛に対する初乳給与

- ・清潔で衛生的な状態で、出生後早く、血中免疫グロブリン含量を満たすように給与することが必要（初産牛の初乳中免疫グロブリン含量が低いので、経産牛の初乳を使うことが一般に推奨されている）



- ・初乳給与プログラム：出生後4-6L/日給与（1回に2-3Lで、出生直後に直ちに給与）
- ・不足しているときに冷凍初乳、初乳製剤などを利用する

表、黒毛和種初乳と初乳製剤（ホルスタイン種）の免疫グロブリン含量（mg/ml）（小原ら、2005）

	IgG1	IgG2	IgA	IgM
黒毛和種	160.1	5.4	21.4	7.4
初乳A	65.1	4.2	6.6	2.8
B	40.6	3.8	4.9	1.5
C	70.0	5.2	8.3	2.9
D	53.2	29.1	0.9	7.5
平均	57.2	10.6	5.2	3.7

初乳製剤：市販の初乳製剤1袋（200-300g）を温湯1Lに溶かしたときの含量