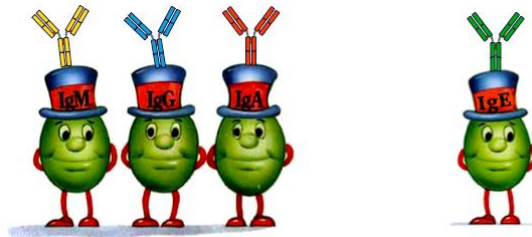


# 予防接種のための免疫学

- 免疫グロブリンと多様性 -

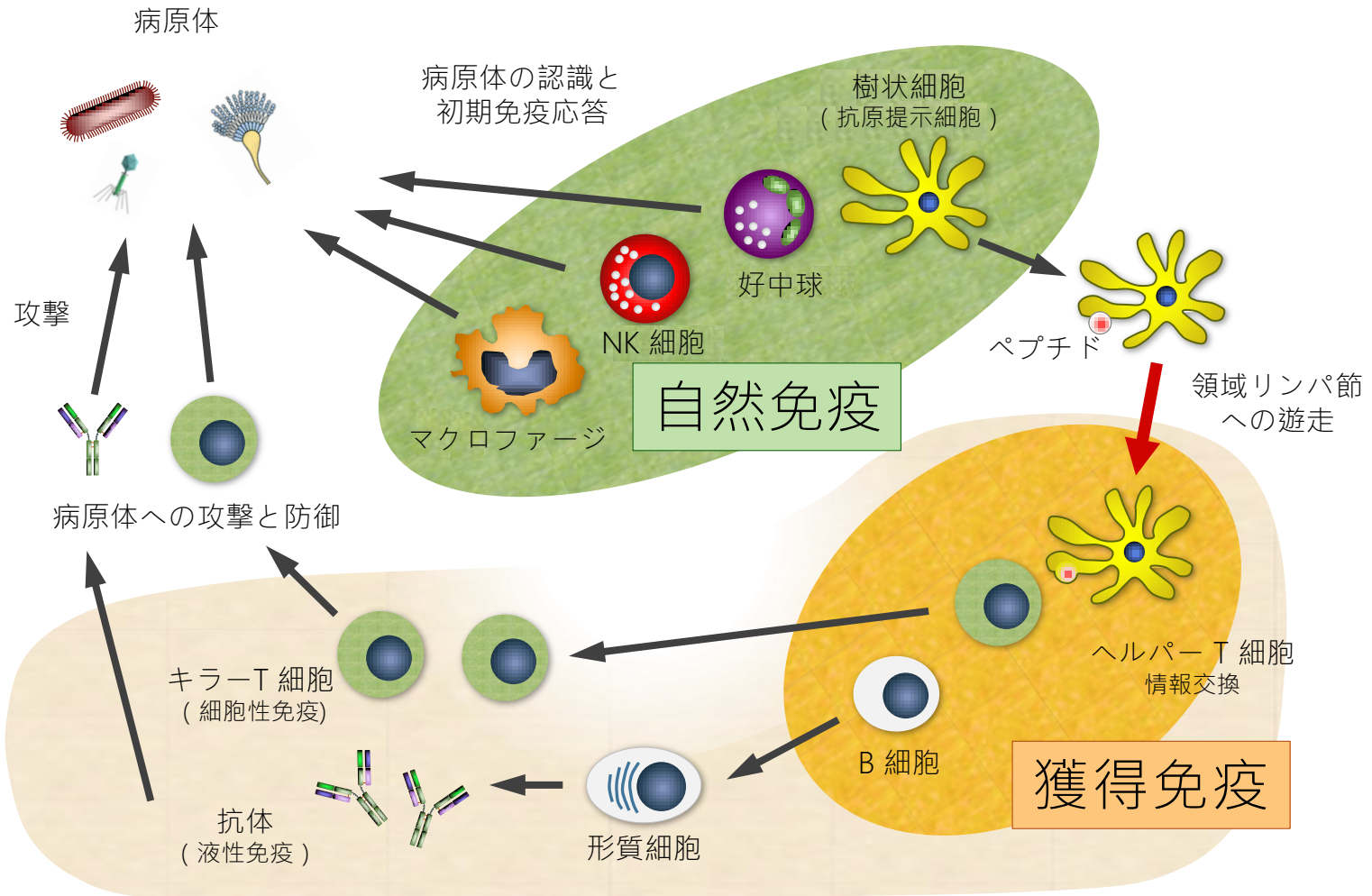


金沢大学医薬保健研究域医学系  
小児科 谷内江昭宏









# 本日の講演内容

- Toll-Like Receptors
- 抗体の多様性と可塑性のしくみ
- 赤ちゃんが生き残る仕組み

# 自然免疫と獲得免疫



# 病原体から見た免疫異常症

抗体異常	貪食細胞 その他の異常			自然免疫異常	貪食細胞異常	補体異常	貪食細胞異常				補体異常	自然免疫異常			T細胞異常	抗体異常
	T細胞異常						抗体異常									
			CMCC APECED	AR- HIES	CGD IFN-γ		AD- HIES	無脾症	WAS		IRAK4 MyD88	WHIM EV	TLR3 欠損症		XLP/ CHS	
	ニューモシスチス	クリプトコッカス	アスペルギルス	カンジダ	マイコバクテリア サルモネラ	細胞内 寄生菌	ナイセリア	その他	ブドウ球菌	肺炎球菌		HPV	HSV	CMV	EBV	ポリオウイルス エコーウイルス コクサッキーウイルス エンテロウイルス
																ヘルペス ウイルス
	真菌				細菌						 	 	ウイルス		 	

厚生労働省 原発性免疫不全症候群調査研究班作成のものを一部改変

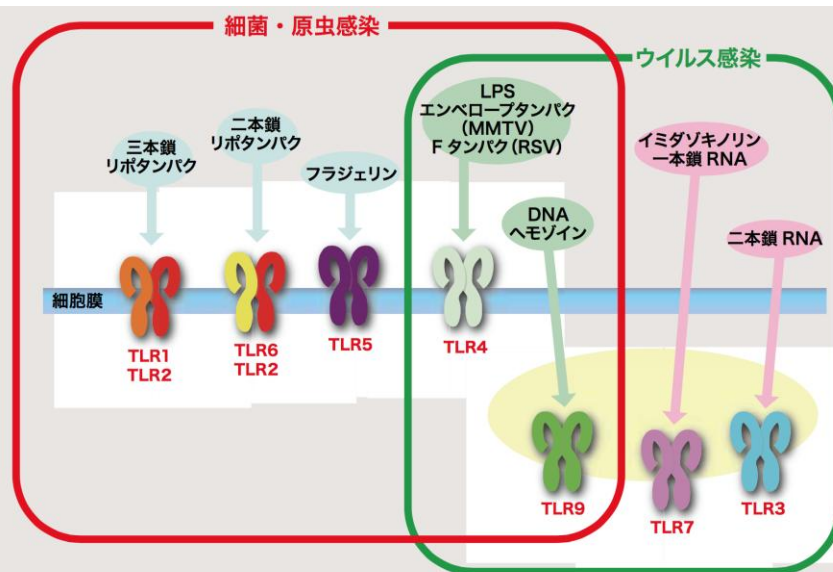
石川県保険医協会 July 11, 2017



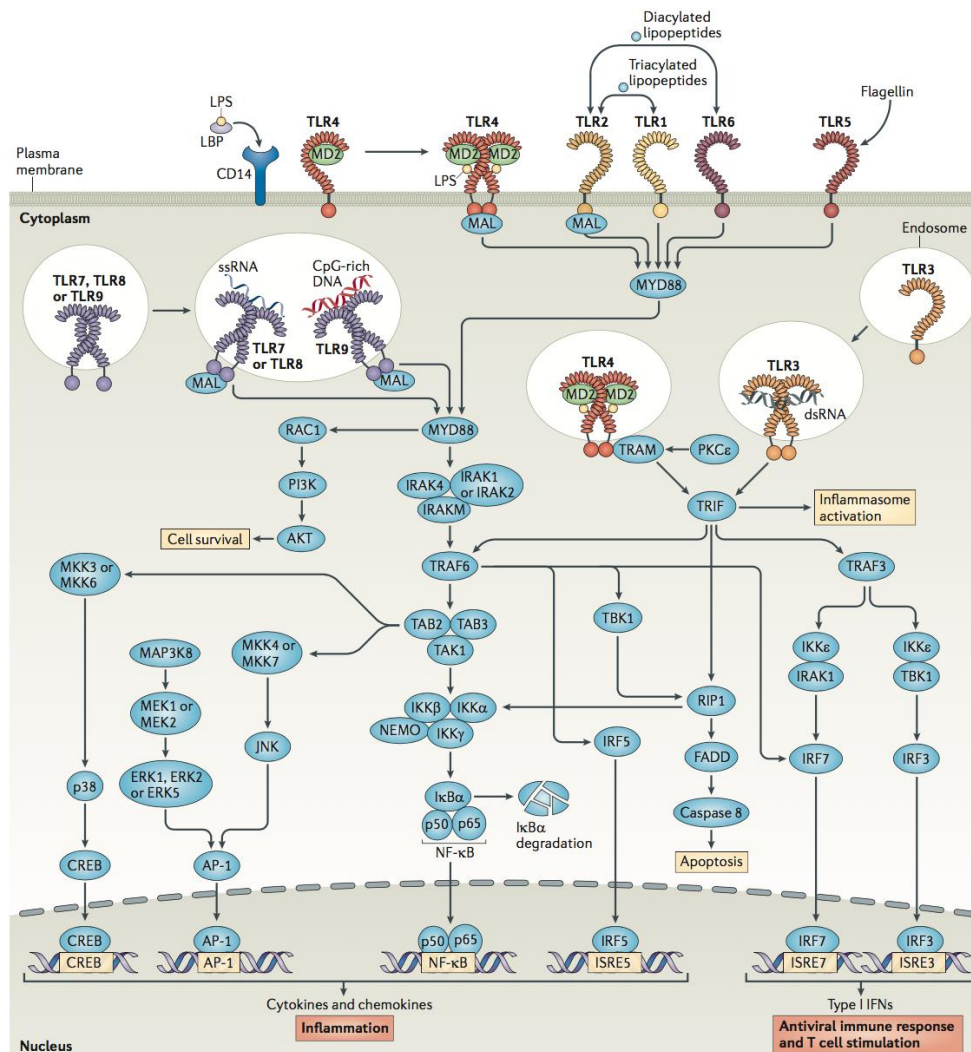
# Toll 様受容体

## TLR が感知する病原体成分

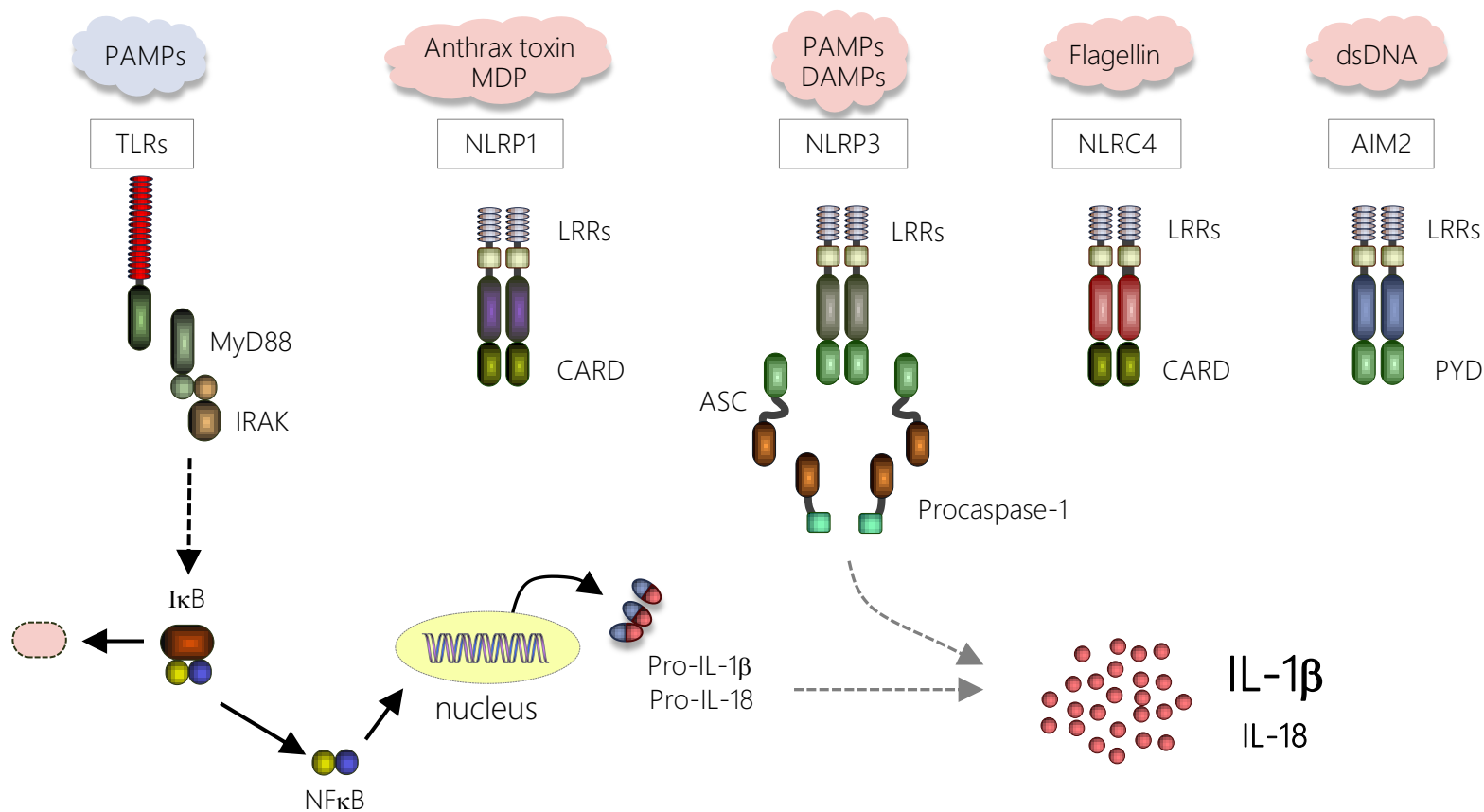
Toll 様受容体 (TLR)	病原体成分
TLR1+TLR2	病原菌のリポタンパク質
TLR2	リポタンパク質、グラム陽性菌のペプチドグリカン
TLR3	一部のウイルスにある二本鎖 RNA
TLR4	グラム陰性菌のリポ多糖 (LPS) など
TLR5	病原菌のぺん毛
TLR6+TLR2	マイコプラズマのリポタンパク質
TLR7	ウイルスの一本鎖 RNA
TLR8	ウイルスの一本鎖 RNA
TLR9	病原菌やウイルスの DNA (CG 配列)



# TLRs と炎症

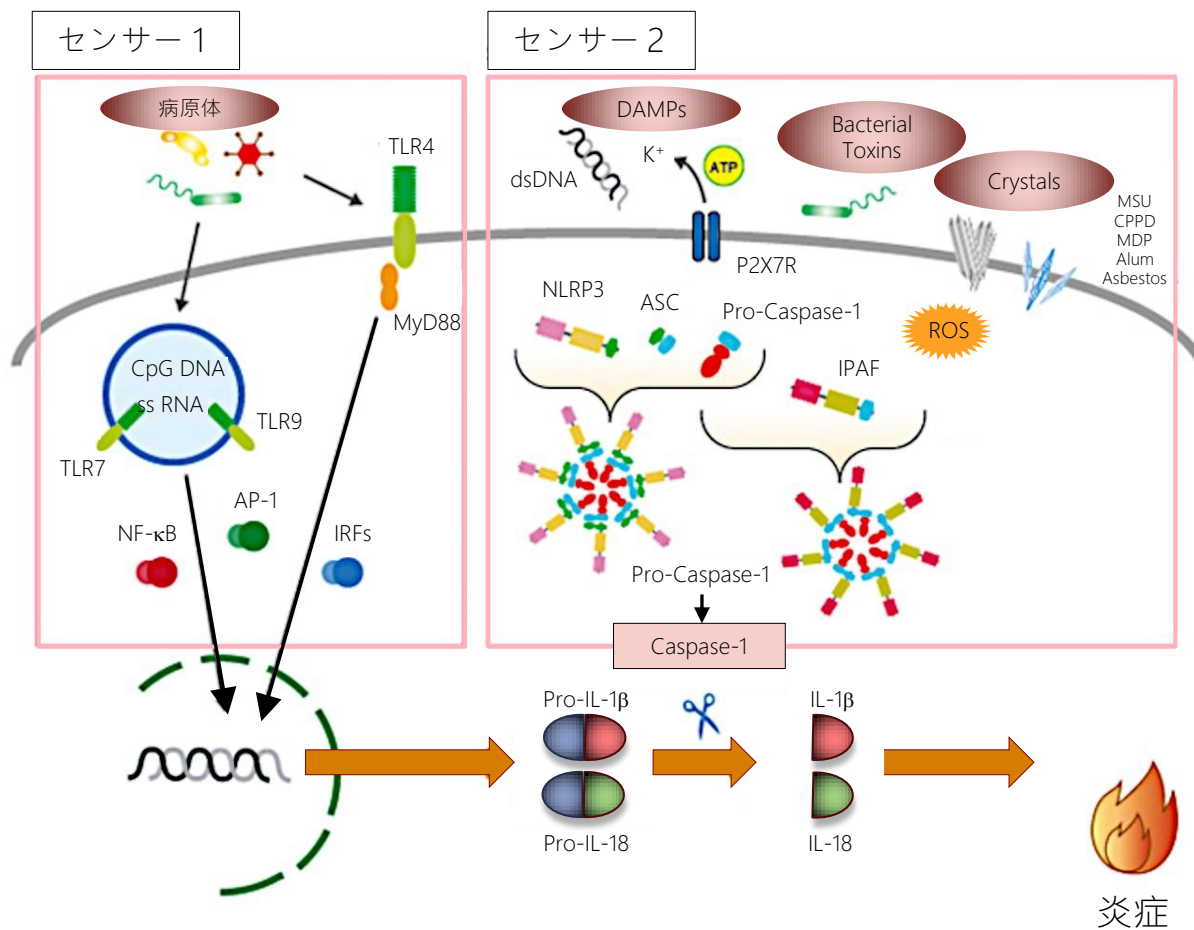


# インフラマソームによる炎症制御機構





# Danger signal の認識機構



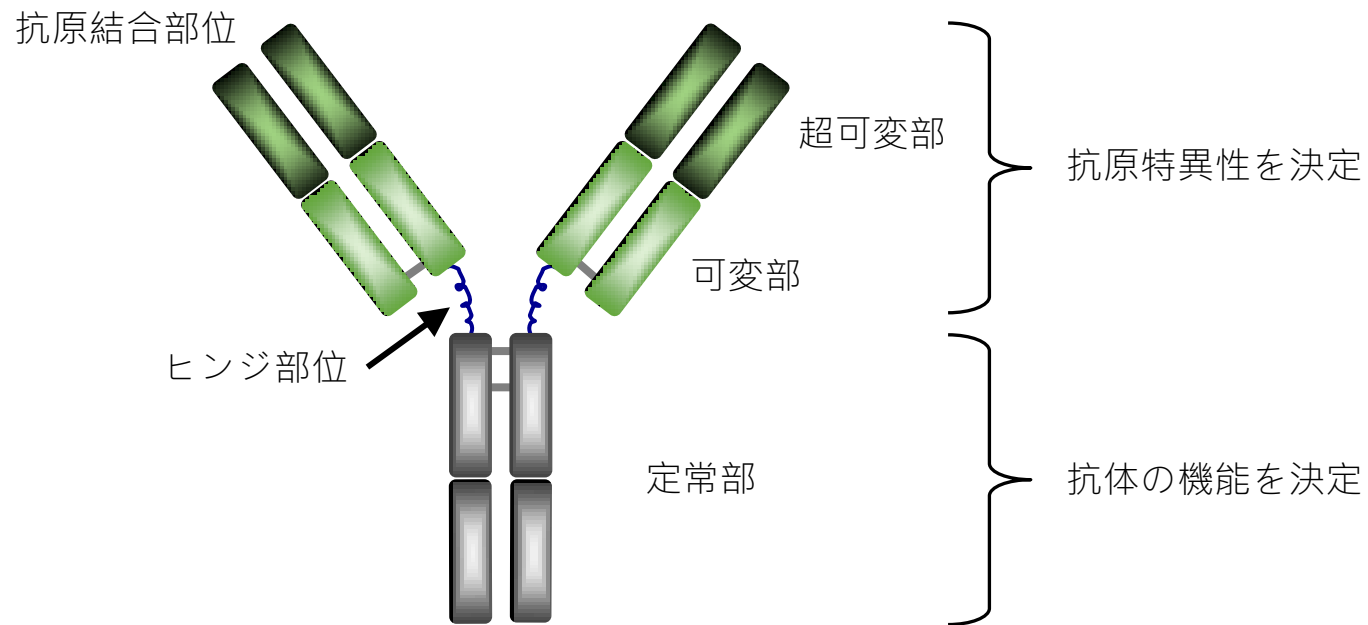


# 抗体の多様性形成

- 1 ) Ig 遺伝子VDJ 再編成
- 2 ) Ig 重鎖ならびに軽鎖の組み合わせ
- 3 ) 接合部多様性
- 4 ) 超可変部の変異



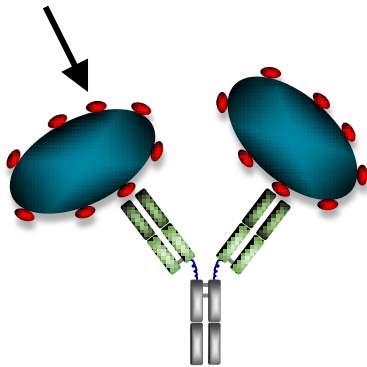
# 免疫グロブリンの構造



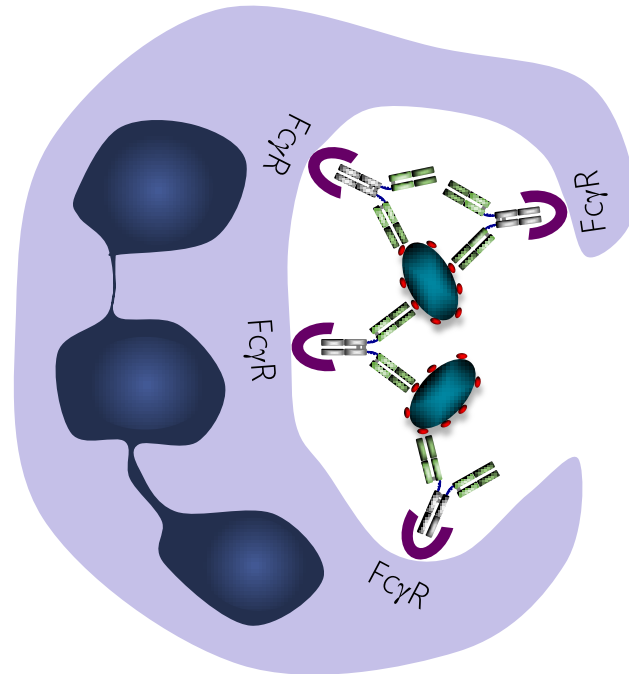
# 免疫グロブリンの機能

中和

抗原決定基 ( エピトープ )



オプソニン化 ⇨ 貪食



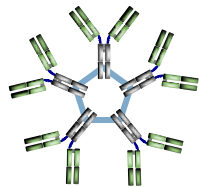


# 免疫グロブリンの役割分担

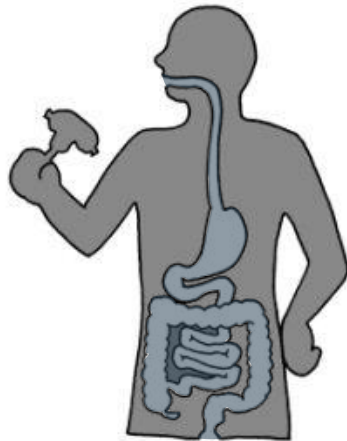
初期免疫



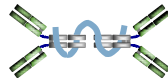
IgM



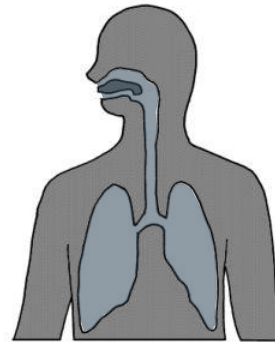
消化管



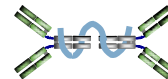
IgA



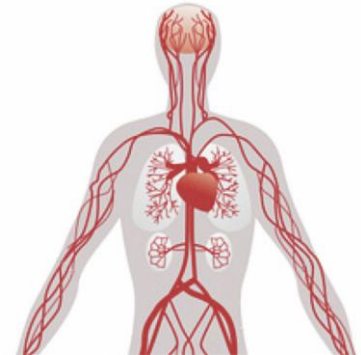
気道



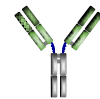
IgA



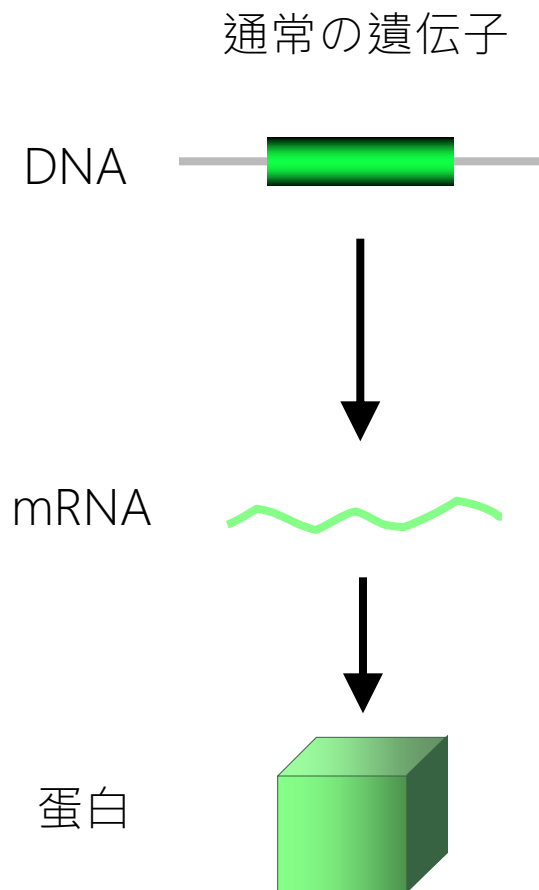
全身



IgG



# 遺伝子と蛋白



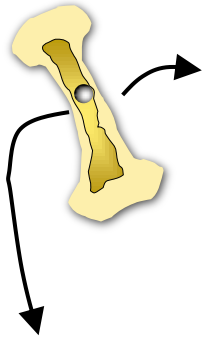
ヒト遺伝子の数 = 数万個

抗体の種類 = 数億種類

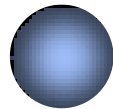
遺伝子と蛋白が 1 : 1 対応では、全ての抗体産生をまかなうことはできない！

# たった一つの遺伝子でも

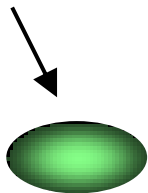
骨髄幹細胞



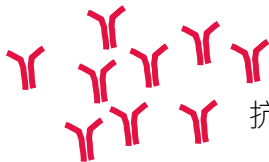
他の細胞



B 細胞

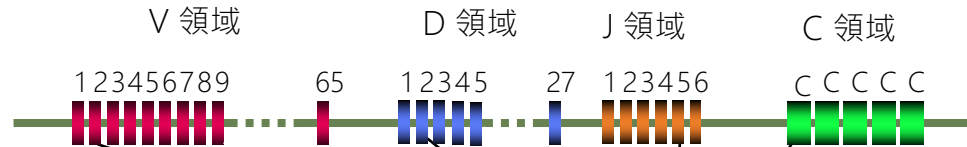


形質細胞



抗体

免疫グロブリン (Ig) 重鎖遺伝子



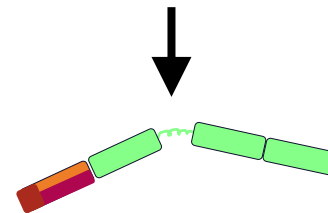
再編成した Ig 重鎖遺伝子



mRNA

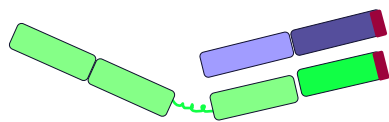
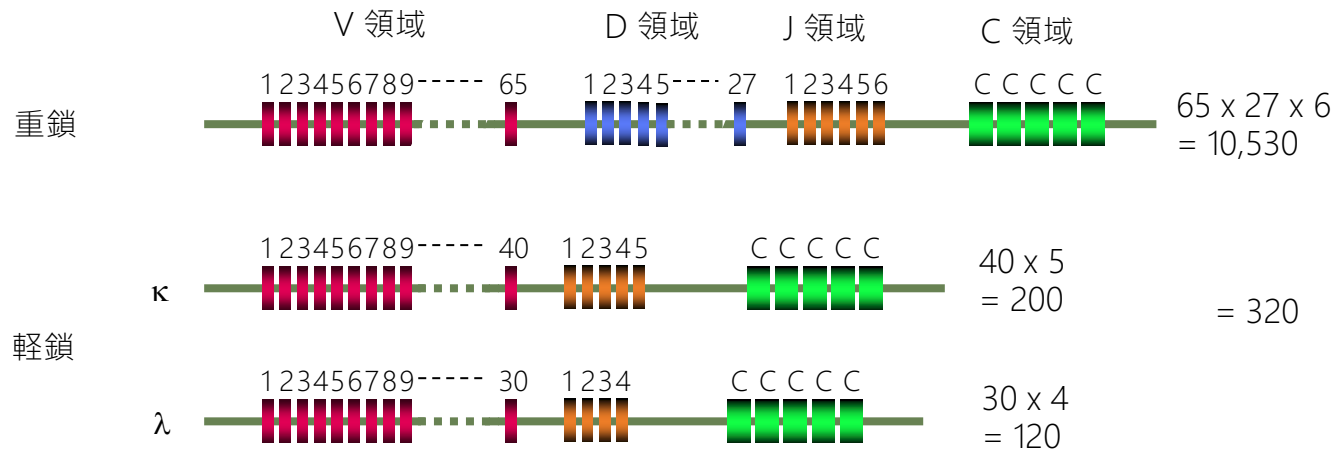


免疫グロブリン重鎖





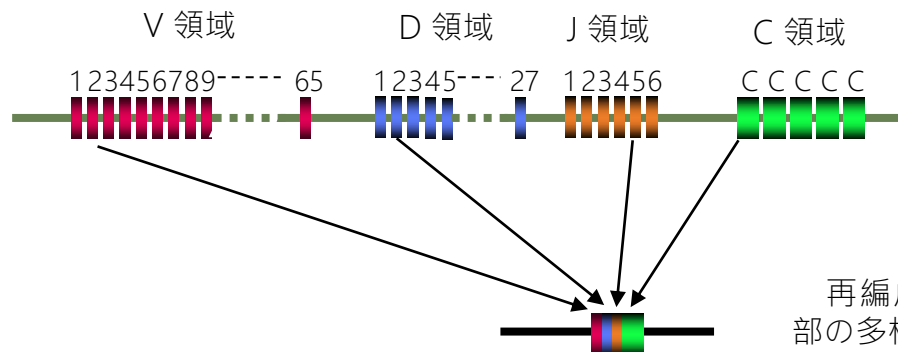
# 組み合わせによる多様性の形成



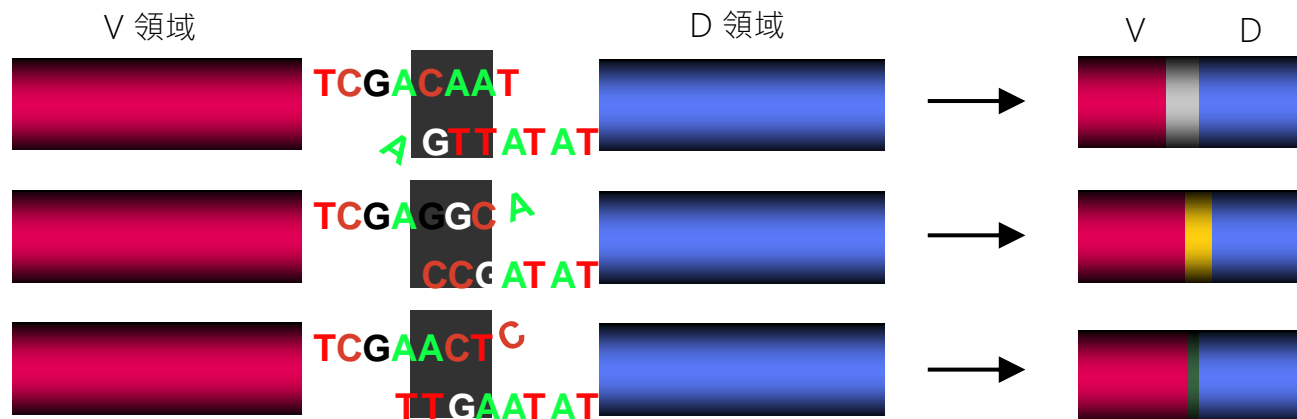
重鎖 + 軽鎖 (κ or λ) の組み合わせ

$$10,530 \times 320 = 3.37 \times 10^6$$

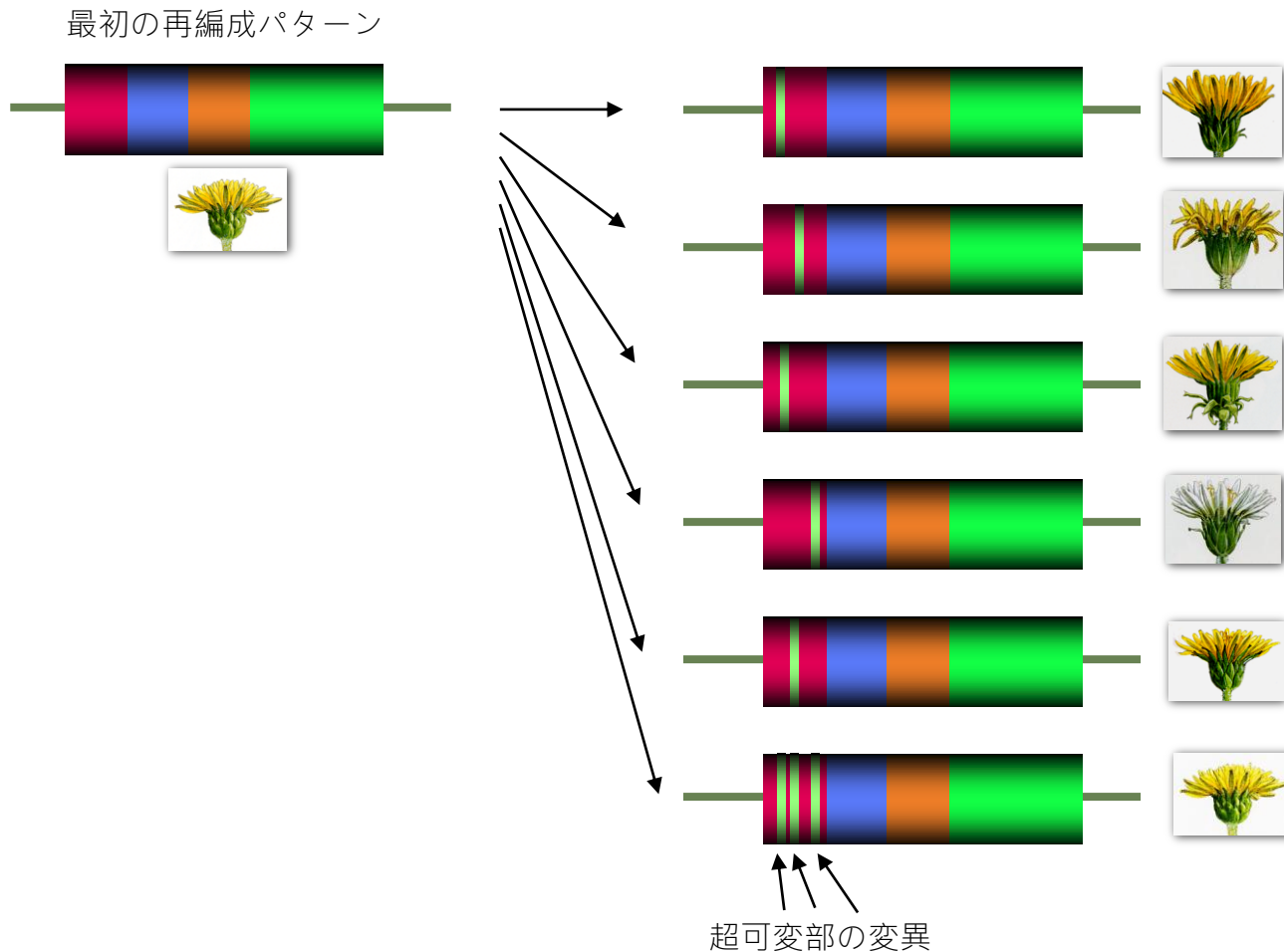
# 接合部の多様性



再編成、重鎖と軽鎖の組み合わせ、接合部の多様性が加わると $10^{11}$ 種類の抗原結合部の多様性が生まれる。

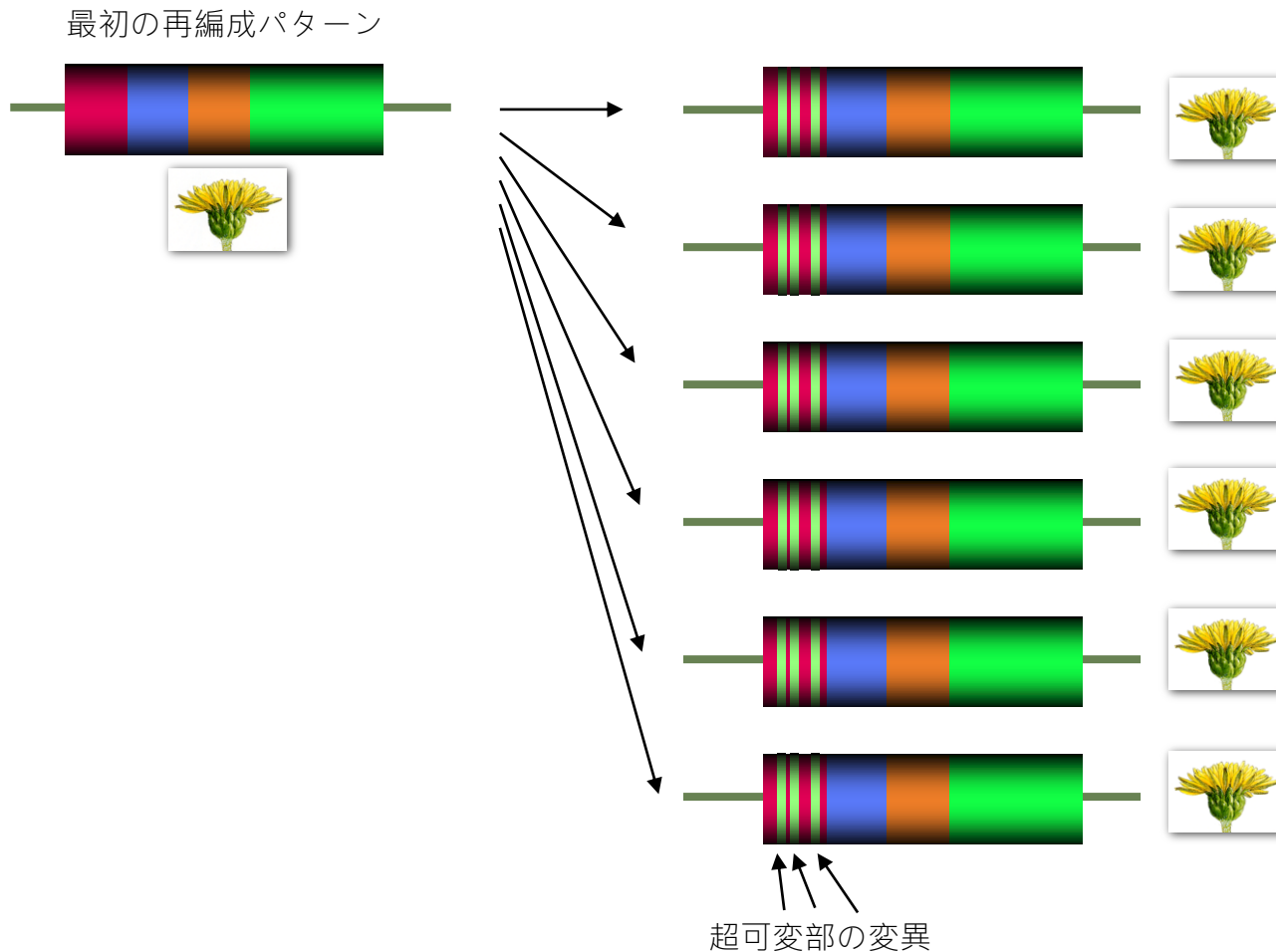


# 抗原特異性の微調整（編集）





# 抗原特異性の微調整（編集）



# “多様性を生み出すもの” のまとめ

## 1 ) 違いを見分ける巧みな構造

免疫グロブリンは軽鎖と重鎖からなる

免疫グロブリンは可変部と定常部からなる

抗原認識は可変部の先端で行われる

## 2 ) 多様性を生み出す3つのしくみ

VDJ 再構成により多様性が形成される

接合部の多様性が重要である

超可変部の体細胞突然変異により親和性の成熟が起こる

# 赤ちゃんが生き残るしくみ

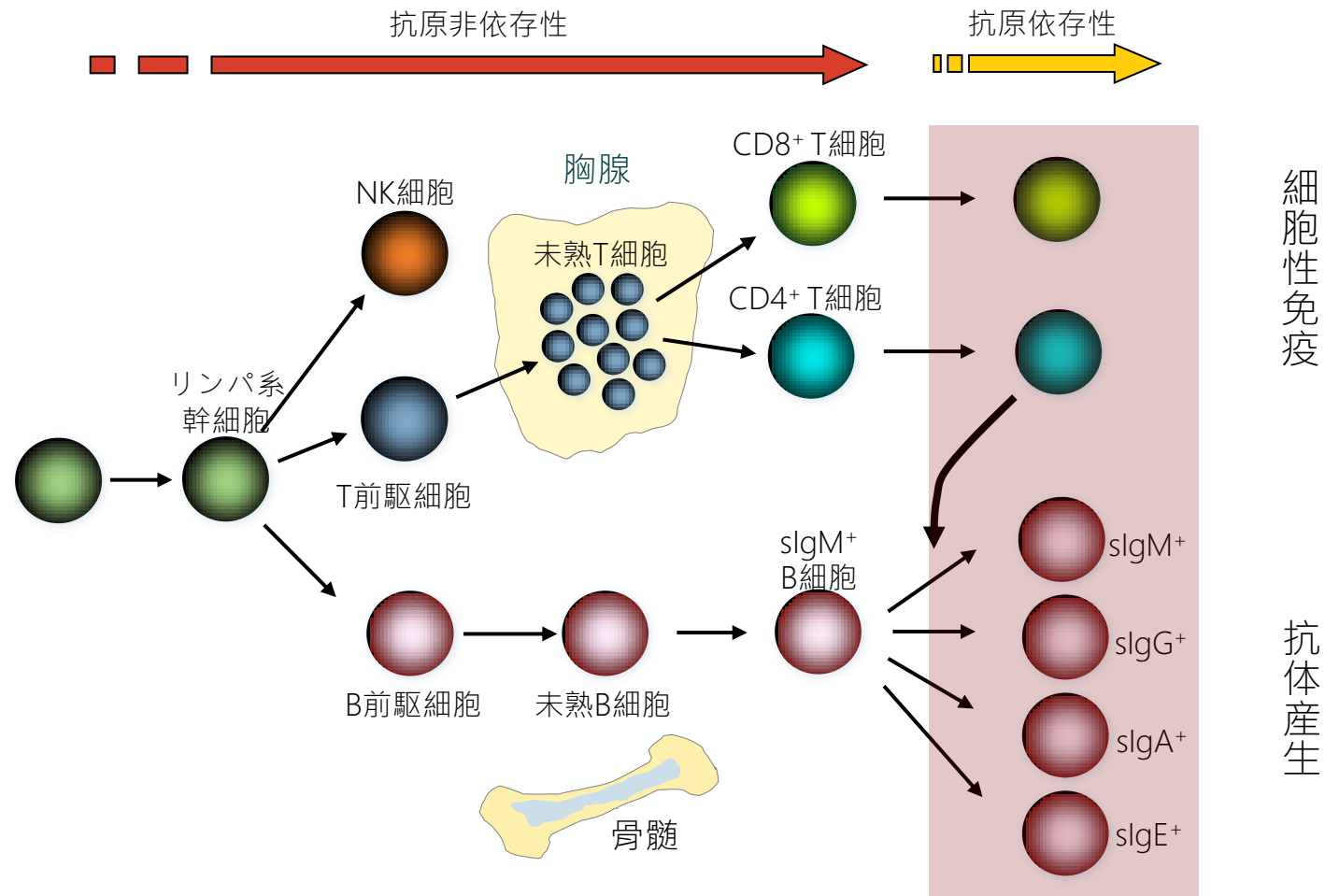




# 免疫の記憶と発達

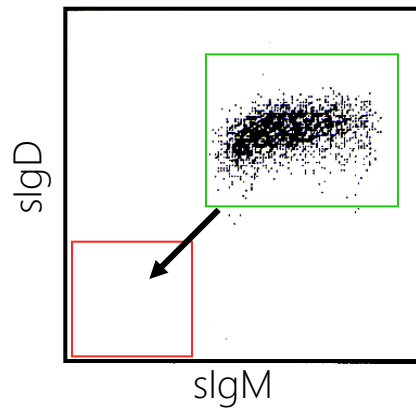
- 1 ) デフォルトの免疫能 ( 未熟な免疫 ? )
- 2 ) 母からもらう免疫の記憶 ( 母の記憶 )
- 3 ) 自分で創る免疫の記憶 ( 免疫発達 )

# リンパ球の分化

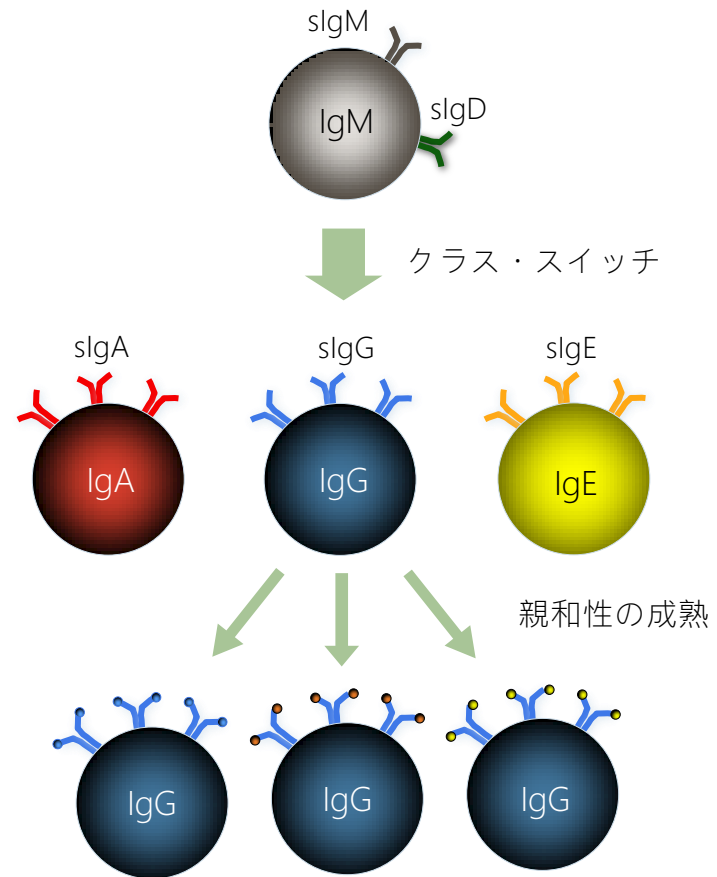
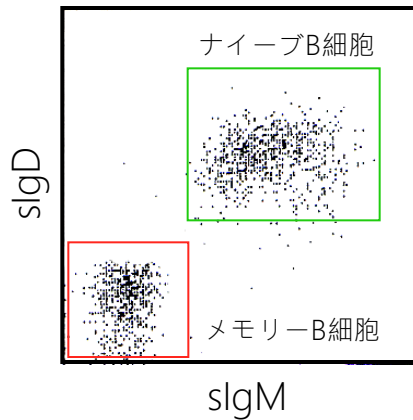


# メモリーB細胞の形成

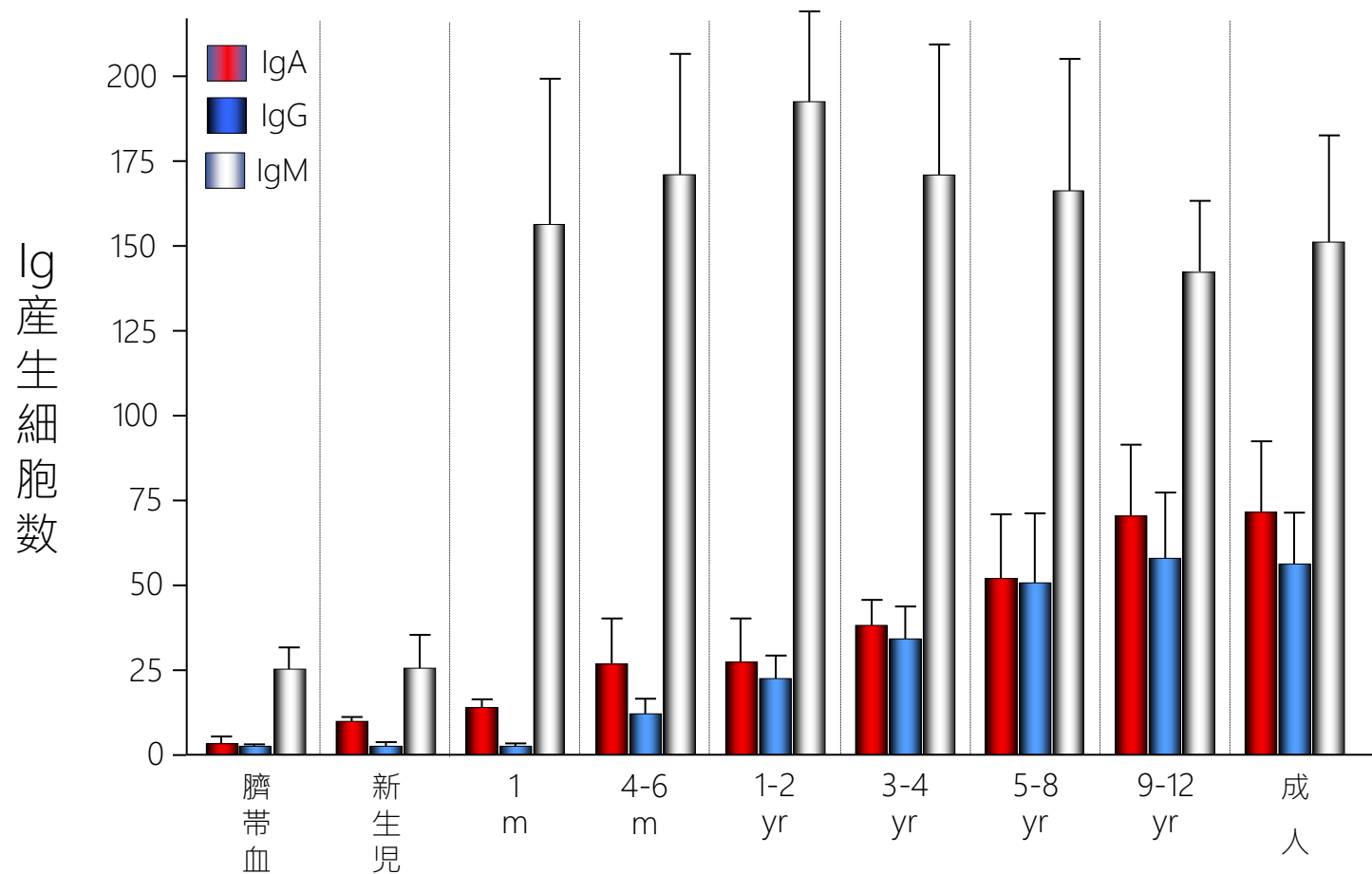
新生児



成人

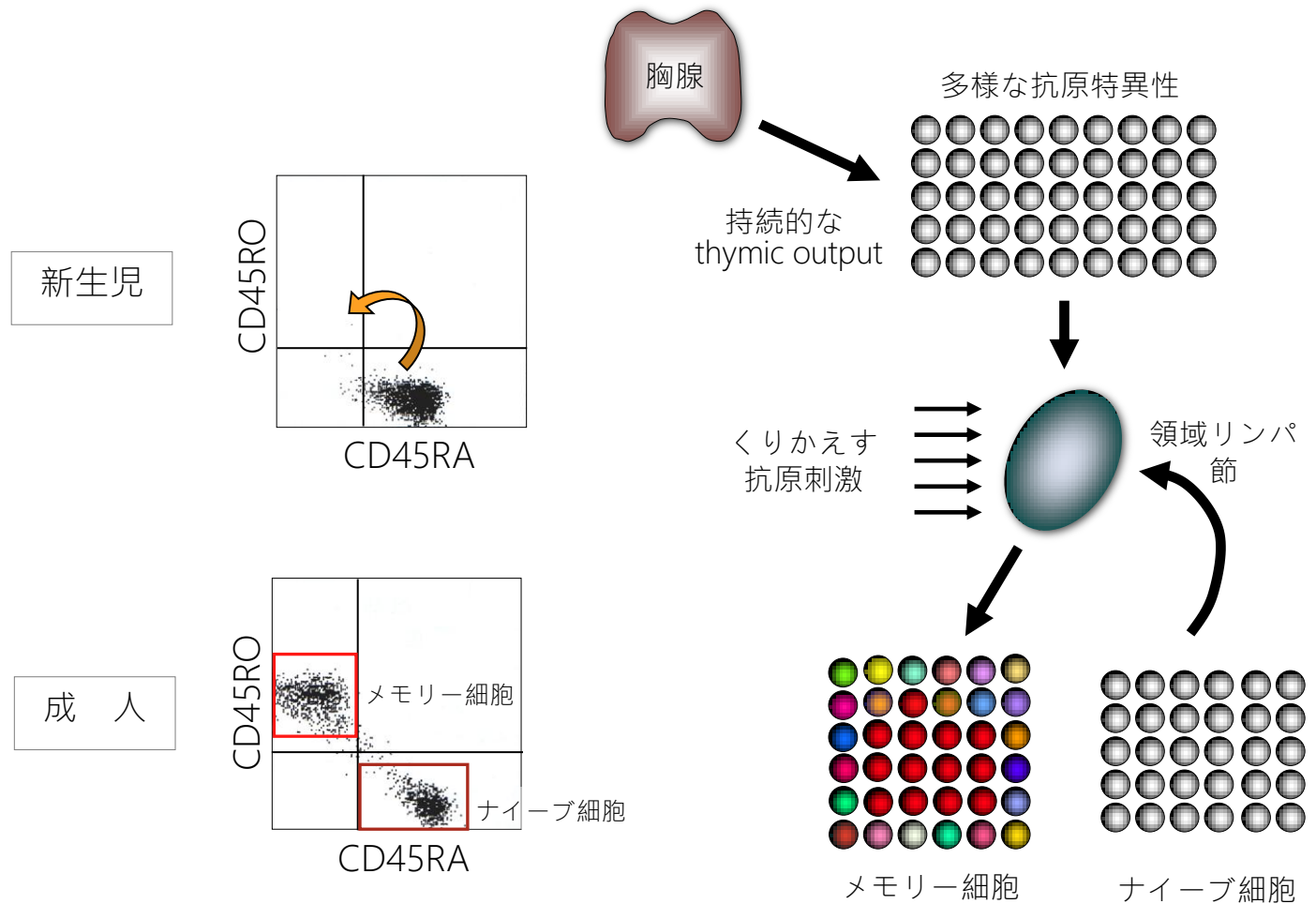


# クラス・スイッチとメモリーB細胞

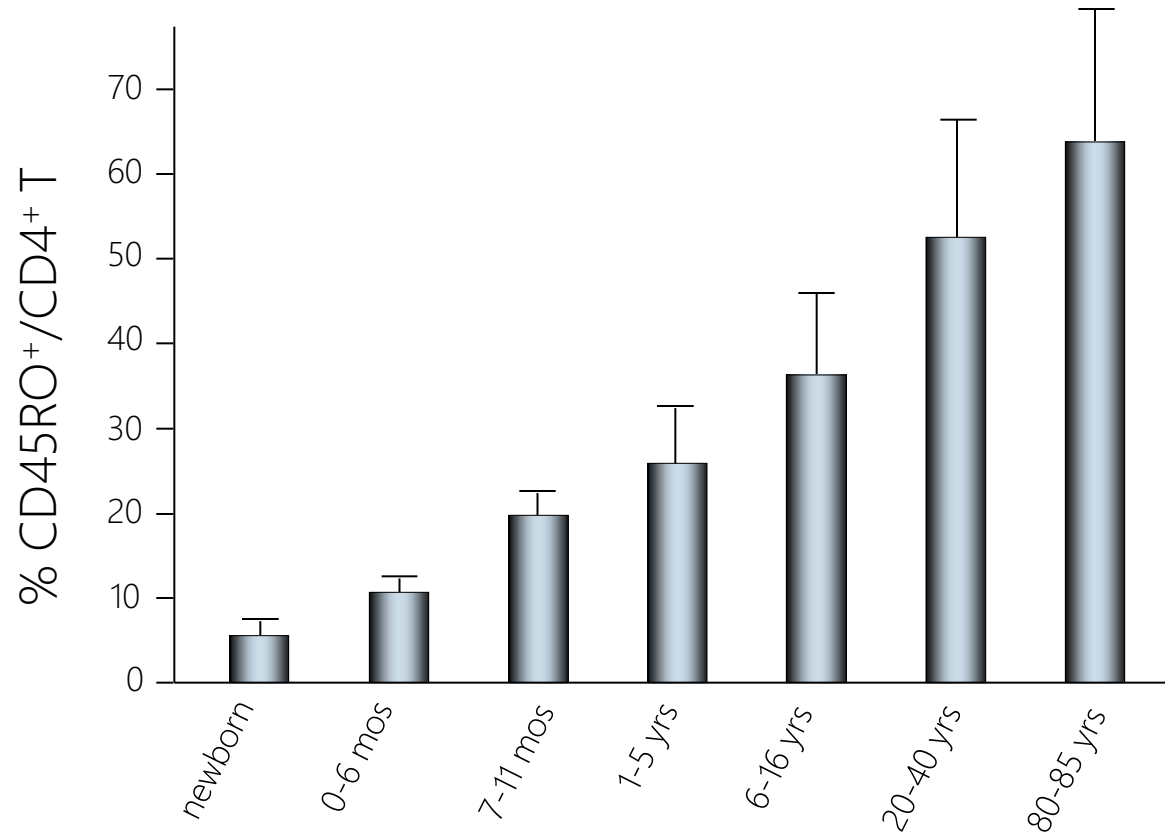




# メモリー T 細胞の形成



# 加齢に伴うメモリーT細胞の増加



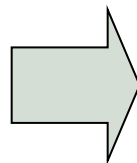
# なぜ『未熟』で生まれて来るのか？

多様性が可塑性を担保する



『基本スペックのみ』

☞ 可塑性と潜在的な多様性は大きい



『多様なメモリーの拡大』

☞ 可塑性の喪失を伴う

最初はおもたもたしても、どのような環境にも柔軟に適応できる方が強い  
頑固で融通がきかない状態になると、環境の変化に対応できない

# 生後間もない危機を乗り切るために

母からもらう免疫の記憶



母乳 ; IgA → 腸を守る

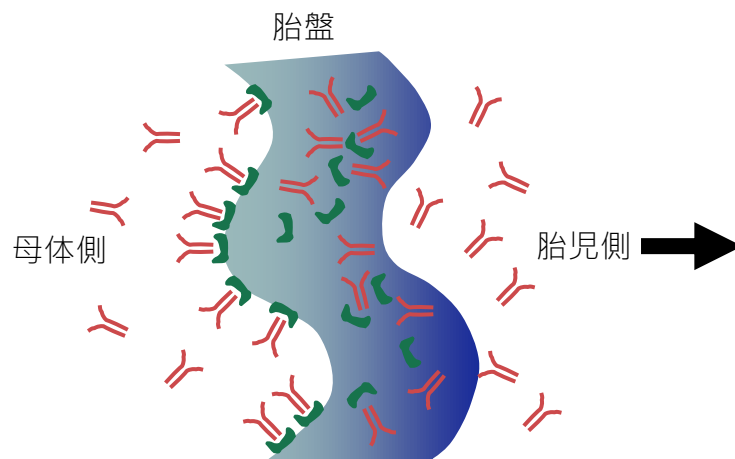
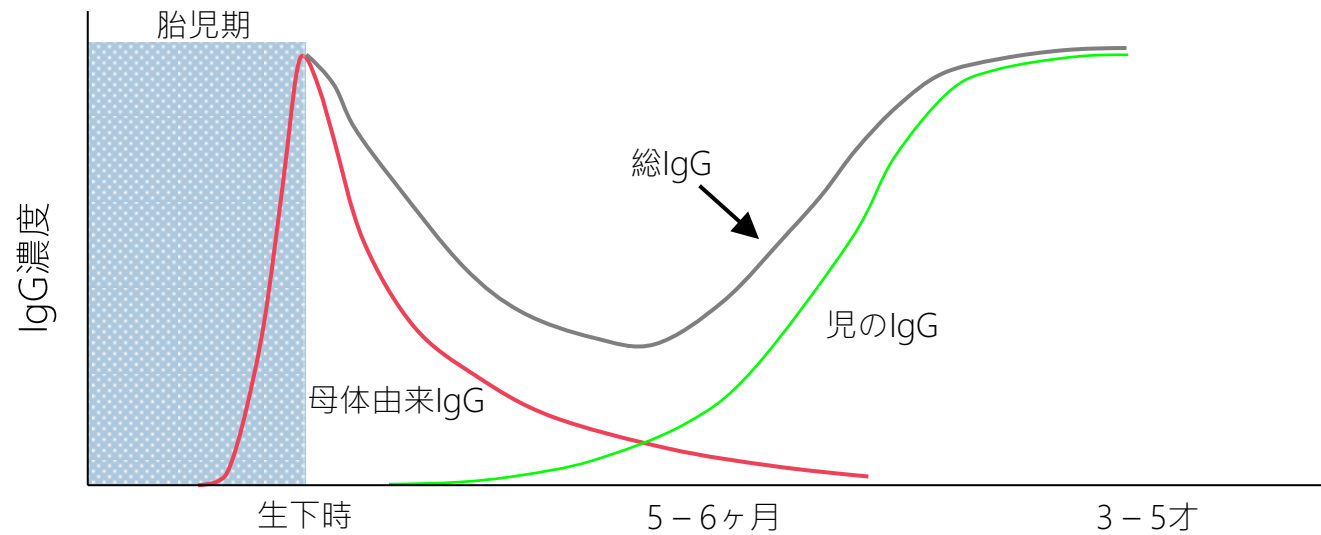
胎盤 ; IgG → 全身を守る

from Peter H Reynolds  
"Someday"

お母さんからもらう免疫グロブリンが残っている間に、赤ちゃんは自分の免疫ワールドを作ります。



# 胎盤を介したIgGの移動



母体由来の免疫能が持続している生後数カ月  
の間に、驚くべきスピードで免疫の記憶が獲得  
されていく。

# “赤ちゃんが生き残るしくみ” のまとめ

- 1 ) 新生児は獲得免疫の基本スペックを有している。
- 2 ) 基本スペックが持つ膨大な多様性は、生後の免疫発達の可塑性を担保する。
- 2 ) 胎盤経由 IgG、母乳中 IgAなどの受動免疫により、母の免疫記憶を受け継ぐ。
- 3 ) 生後はB細胞のクラス・スイッチ、メモリーT細胞増殖により、急速に免疫の記憶を蓄積する。