

F. 皮膚の免疫機構 immunology of the skin

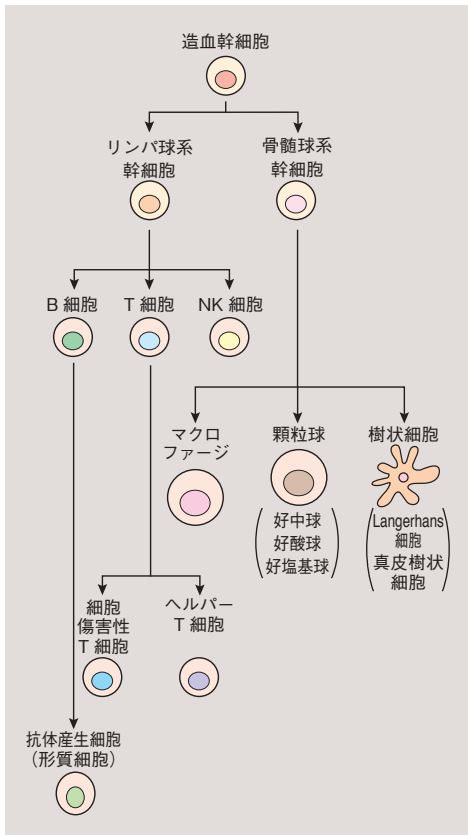


図 1.49 免疫系を構成する骨髄系細胞

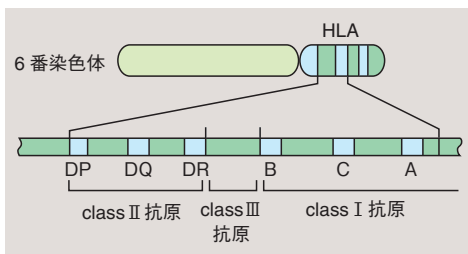


図 1.50 6 番染色体短腕に存在する HLA の遺伝子群
遺伝子座の組換えによって個々を識別する多様性が生まれる。

a. 免疫反応の基礎 basics of immune reactions

1. 免疫システム immune system ★

免疫 (immunity) とは、外界から生体内に侵入してくる多種多様な病原性微生物から生体を防御する、生体にとって最も重要な働きである。皮膚が物理的な防御という役目を果たすため、外界の微生物類が体内に侵入するのは容易ではない。また、生体と微生物群とは、皮膚表面や腸管などで互いに共存し、一種の平衡状態を保っている。しかし、これらの平衡が崩れるなどして、微生物が生体に対し危害を加えるようになると、免疫システムが作動して微生物を排除し、生体を防御する。

免疫システムは、次のような働きからなっている。

- 病原体と自己組織を識別する。すなわち自己と非自己の認識。
- 非自己の排除。
- 過去に侵入した非自己を記憶する。いわゆる免疫学的記憶。

これらの働きは、血中に存在するリンパ球や抗原提示細胞などの免疫担当細胞によって運用されている (図 1.49)。以下、これらの細胞が各種病原体に対してどのように働き、また各種免疫担当細胞間でどのような情報のやりとりが行われているのかを簡単に述べる。

2. 反応様式 reaction pattern ★

まず、ターゲットとなる非自己〔細菌、ウイルス、他人の細胞組織、蛋白質、その他の異物など、免疫反応を誘導するものを抗原 (antigen) と呼ぶ〕を、免疫システムが“非自己である”と認識しなければならない。細胞が自己のものであると識別するためには主要組織適合複合体 (major histocompatibility complex; MHC) と呼ばれるレセプターが重要な役割を果たしている。ヒトでは白血球の MHC として発見された経緯によって HLA (human leukocyte antigen) と呼ばれている。HLA は、class I (HLA-A, B, C) と class II (HLA-DP, DQ, DR) の 2 群 6 種類に大別され (図 1.50)、個人個人で HLA のパターンが異なる。すなわち、自己のパターンと同じ HLA をもたない細胞は、非自己 (異物) とみなされる。また機序は明らかではないが、特定の HLA をもつ個体に生じやすいとされる疾患がいくつか明らかになっている (表 1.3)。

表 1.3 HLA 複合体と疾患感受性

--

非自己とみなされた細胞や蛋白質は、血中の単球や末梢組織中に存在する組織球（マクロファージ）、皮膚の Langerhans 細胞によって貪食される。貪食された異物は分解され、抗原情報としてリンパ球へ伝達される。このような異物を積極的に取り込み T 細胞へ伝える細胞を、抗原提示細胞（antigen-presenting cell；APC）と呼ぶ。T 細胞には T 細胞受容体（T cell receptor；TCR）と呼ばれるレセプターが存在する。これが

獲得免疫と自然免疫

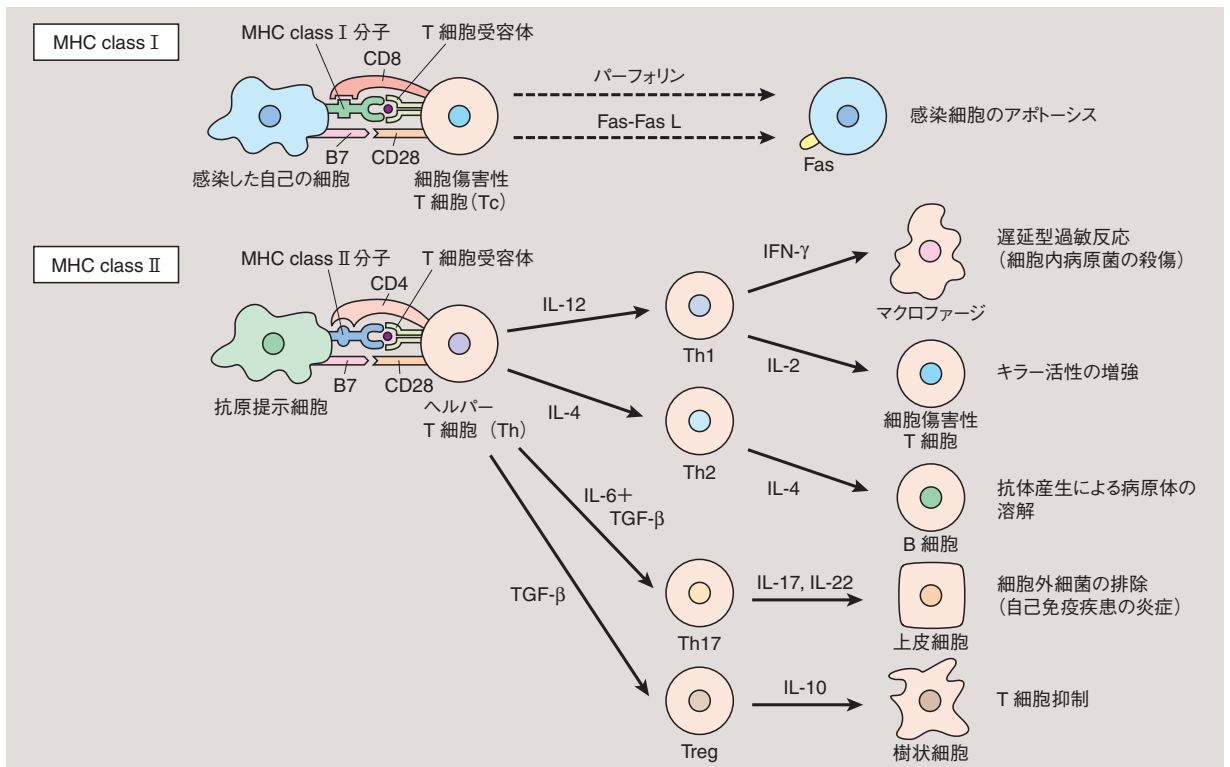


図 1.51 MHC class I と MHC class II，それぞれの T 細胞への抗原提示とそれに引き続いて起こる反応

表 1.4 各種免疫グロブリンの性状

--

MHC と結合することで抗原情報の伝達が行われ、T 細胞は活性化し免疫反応が起こる (図 1.51)。

3. 血清免疫反応 serum immune reaction ★

1) 抗体 antibody

抗体は、病原菌や病原蛋白質 (すなわち抗原) に結合して、感染の阻害や蛋白質の毒性を中和する機能をもつ、B 細胞から産生される蛋白質の一種である。それぞれの抗原に特異的な B 細胞と抗体が体内には多数存在する。抗体は、現在 5 種類の免疫グロブリンとして知られており、IgG、IgM、IgA、IgD、IgE の順に高濃度で存在する (表 1.4)。感染後期や再感染時に産生される IgG は免疫グロブリンの 75% を占め、液性免疫機構の中心的な役割を果たしている (図 1.52)。IgM は IgG に先行して感染初期に現れる抗体で、感染防御や補体 (次項参照) の活性化作用が強い。IgA は粘液などの外分泌液中に豊富にみられ、外界からの病原体の侵入を防ぐ。IgE は IgE 受容体 (FcεR) を介して好塩基球や肥満細胞、好酸球などに結合し、I 型アレルギーを惹起する。近年、アトピー性皮膚炎において IL-4 を介した IgE の過剰産生が注目されている。

2) 補体 complement

補体は血清中に存在する蛋白質で、C1 から C9 まで大きく分けて 9 種類、さらに細かく分類することもできる。補体の活性化経路としては、抗原と反応した IgG や IgM に C1 が結合し、

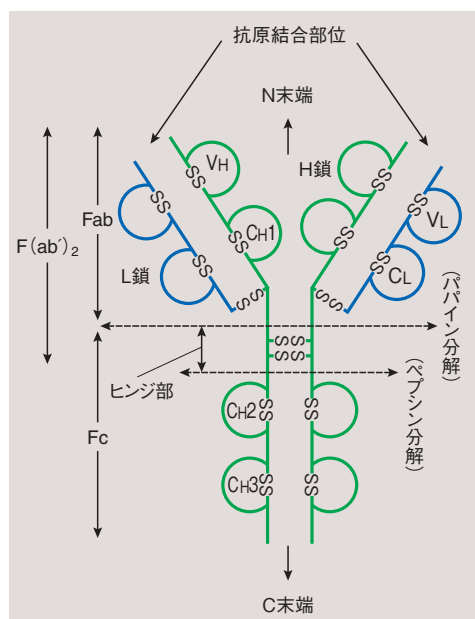


図 1.52 ヒト免疫グロブリン (IgG) の基本構造
Fab: 抗原結合フラグメント (fragment antigen binding), Fc: 結晶可能フラグメント (crystallizable fragment), VL: L 鎖可変領域 (variable light chain), CL: L 鎖定常領域 (constant light chain), VH: H 鎖可変領域 (variable heavy chain), CH: H 鎖定常領域 (constant heavy chain).

ついで複雑な経路で次々と補体が反応し、最終的には病原体や感染細胞を穿孔させるに至る。この古典経路 (classical pathway) のほかに、細菌などが抗体非依存性に C3, B 因子, D 因子を活性化することにより反応が開始する第二経路 (alternative pathway) と、微生物表面の糖鎖に血清中のマンノース結合レクチンなどが結合して活性化されるレクチン経路 (lectin pathway) が存在する。補体系蛋白の先天的異常および欠損により、SLE 様症状, Raynaud 症候群, 血管性浮腫, 易感染性などさまざまな皮膚症状を示すことがある。

b. 免疫担当細胞 immunocompetent cells

1. 一般的な免疫担当細胞 immunocompetent cells in general

1) T 細胞 T cell ★

T 細胞受容体をもつ細胞で、自己の MHC を介して抗原情報を認識する細胞である (図 1.51 参照)。骨髄で産生されるが胸腺で機能性を獲得するため、T 細胞は胸腺依存性に存在する。機能上、T 細胞は CD4 陽性のヘルパー T 細胞 (helper T cell ; Th) と CD8 陽性の細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T cell ; Tc) とに大別される。

Th は細胞表面に CD4 を有する。抗原刺激を受けていない Th (ナイーブ T 細胞, naive T cell, Th0) は MHC class II をもつ抗原提示細胞や B 細胞に反応する。そのとき Th0 は周囲環境に存在するサイトカインの種類によって、Th1, Th2, Th17, Treg のいずれかに分化する (図 1.51 参照)。この分化誘導にはそれぞれ特異的な転写因子がかかわっており、主要制御因子 (master regulator) という。

Th1 は IL-2 や IFN- γ などのサイトカインを分泌し組織球 (マクロファージ) などを活性化させ、さまざまな炎症反応を惹起することで主に細胞性免疫 (cellular immunity) を誘導する。一方、Th2 は IL-4 や IL-5 などを分泌し、B 細胞を活性化して抗体を産生し、異物を不活性化させる [液性免疫 (humoral immunity)]。Th1 は主に IV 型アレルギー、Th2 は I 型アレルギー (アトピー性疾患) の発症に関与していると考えられている。

Th17 は IL-17 を産生し、慢性炎症性疾患や自己免疫疾患に関与する。核内のレチノイン酸受容体関連オーファン受容体 γ t (retinoid-related orphan receptor γ t ; ROR γ t) を主要制御因

Th1/Th2 バランス

MEMO 

自然リンパ球 (innate lymphoid cells ; ILC)

MEMO 