

免疫応答のフロンタライン

山崎 晶

九州大学 生体防御医学研究所 分子免疫学分野

ヒトに感染する主な病原体

ウイルス



DNAウイルス
RNAウイルス

ヘルペスウイルス、B型肝炎ウイルス
インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス

細菌



グラム陽性
グラム陰性

黄色ブドウ球菌、結核菌
コレラ菌、カンピロバクター

真菌



カンジダ、クリプトコッカス

寄生虫



原虫
蠕虫

マラリア原虫、トキソプラズマ
回虫、マンソン住血吸虫

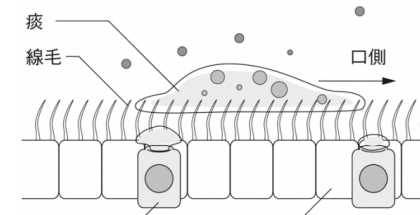
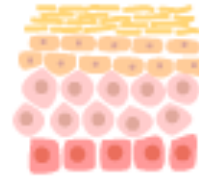
nm

cm

病原微生物などの異物の侵入を防ぐ最初の戦略は 皮膚や粘膜によるバリアである

1) 物理的バリア

- ・上皮細胞同士の密着結合
- ・上皮の線毛の運動、粘液分泌



2) 化学的バリア

- ・脂肪酸(皮膚)、乳酸(汗)→殺菌作用
- ・酵素(リゾチーム)(唾液、汗、涙)→グラム陽性菌の細胞壁を切る
- ・低pH(胃)
- ・抗菌ペプチド(α ディフェンシン)(腸管)
- ・オプソニン化(サーファクタント)(肺)

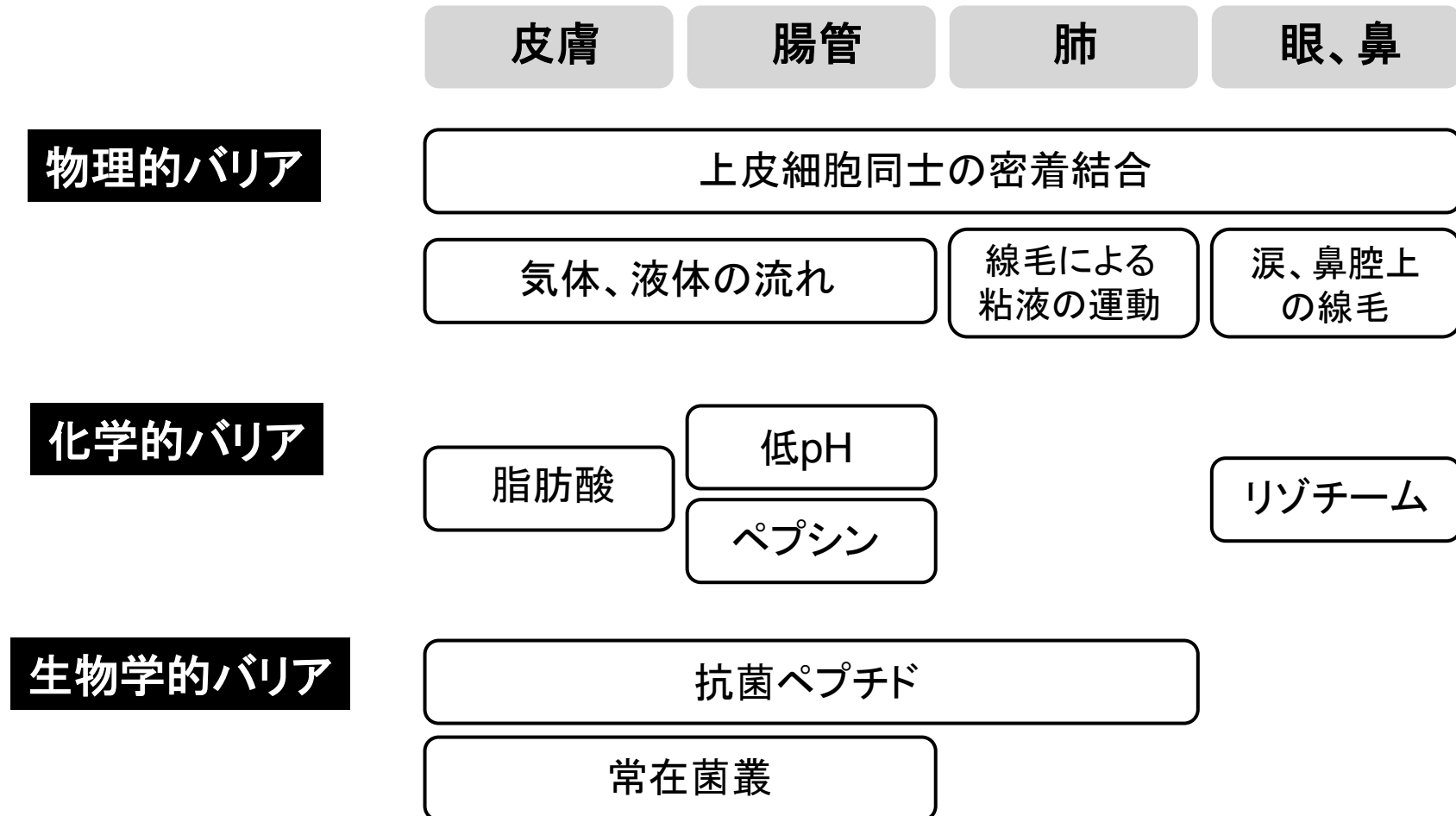
3) 生物学的バリア

- ・常在細菌叢による抗菌物質の産生や栄養の競合阻害



善玉菌

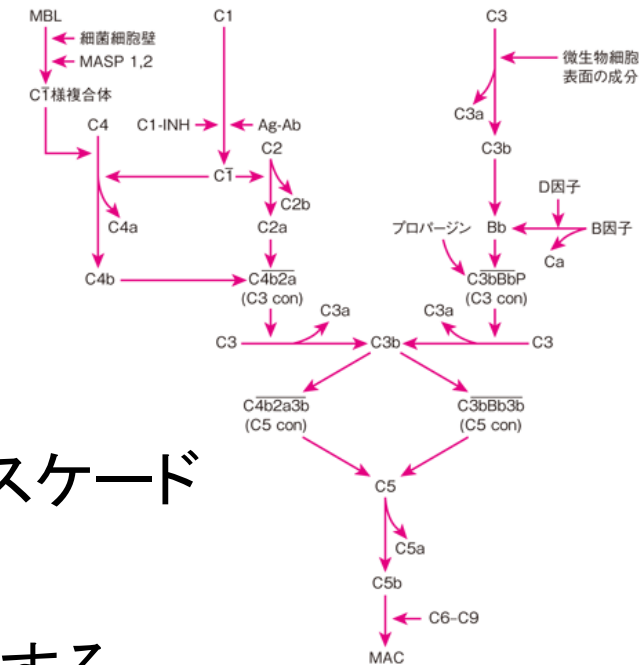
病原微生物などの異物の侵入を防ぐ最初の戦略は 皮膚や粘膜によるバリアである



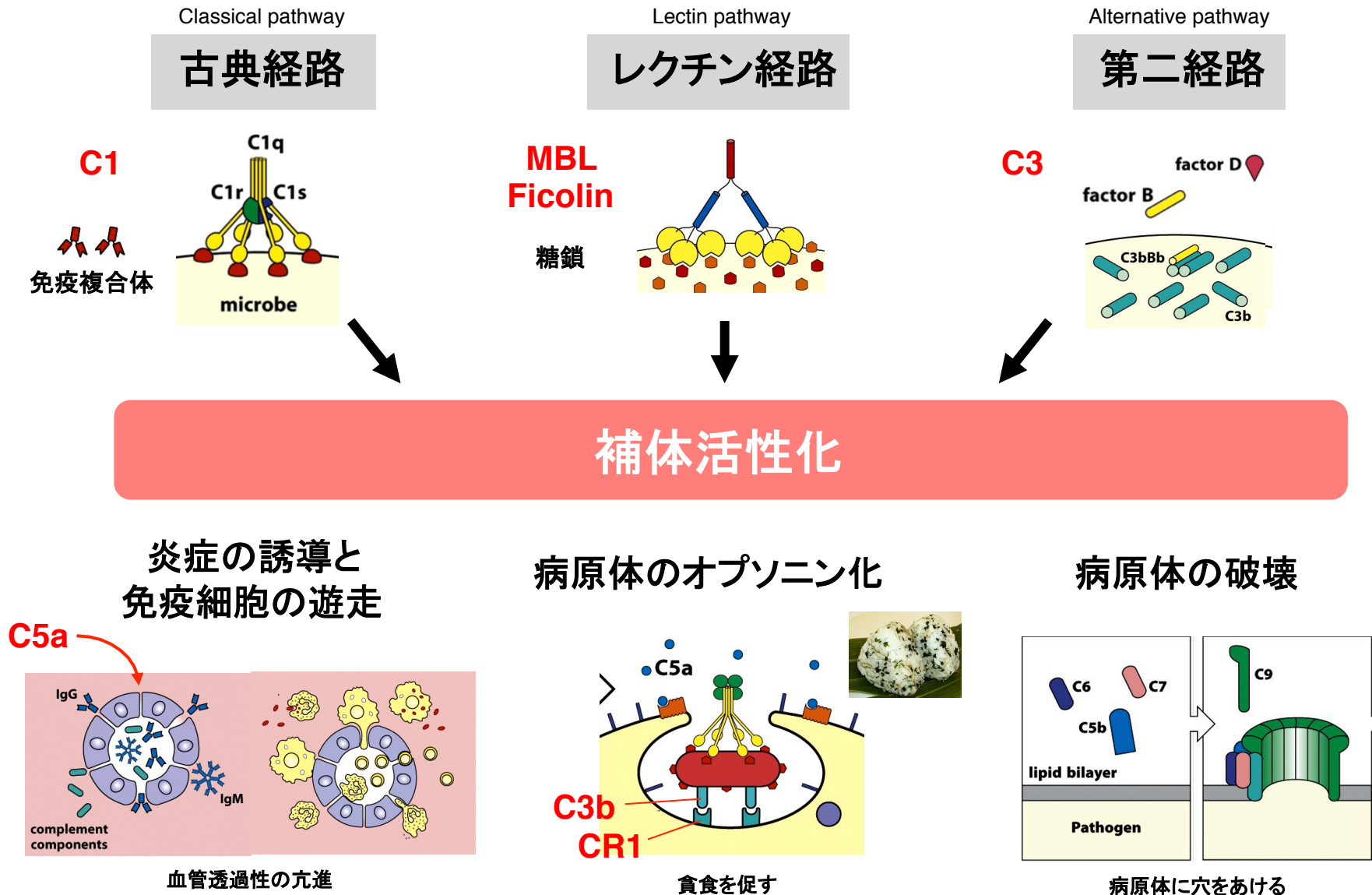
バリアを越えて侵入した病原体に対しては まず液性因子として補体が働く

補体 (complement)

- 感染初期に働く
- 血漿タンパクによる生化学的カスケード
- 病原体を覆い、その破壊を補助する

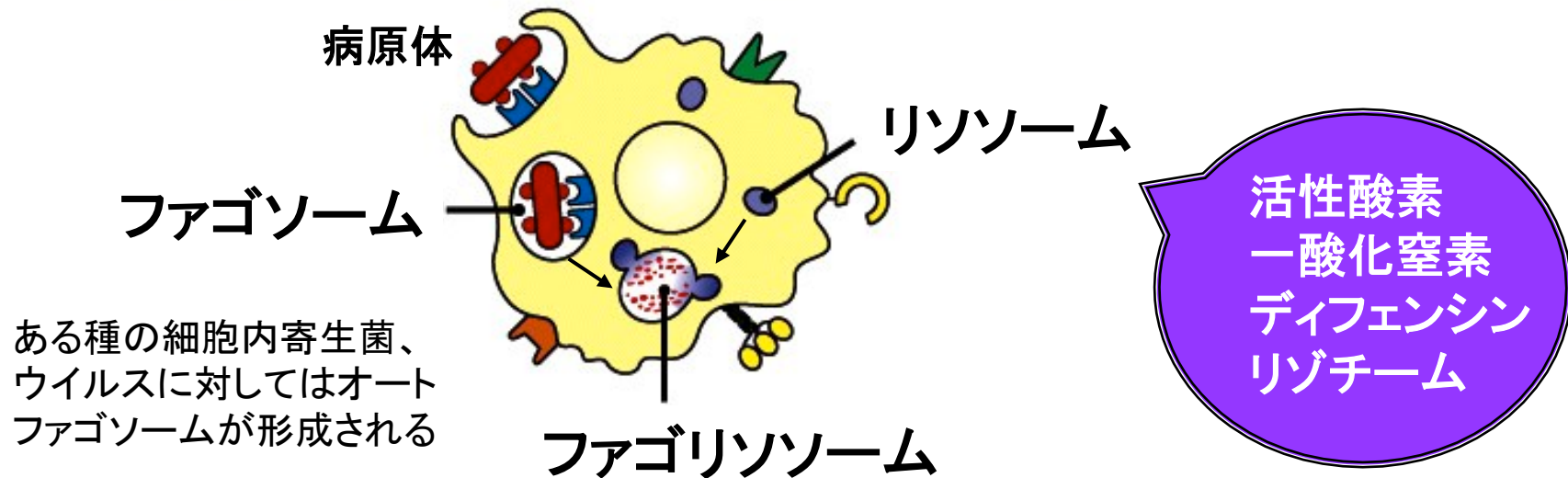


バリアを越えて侵入した病原体に対しては まず液性因子として補体が働く



バリアを越えて侵入した病原体に対しては 食細胞による貪食と殺菌も起こる

マクロファージ、好中球、単球



貪食対象の識別

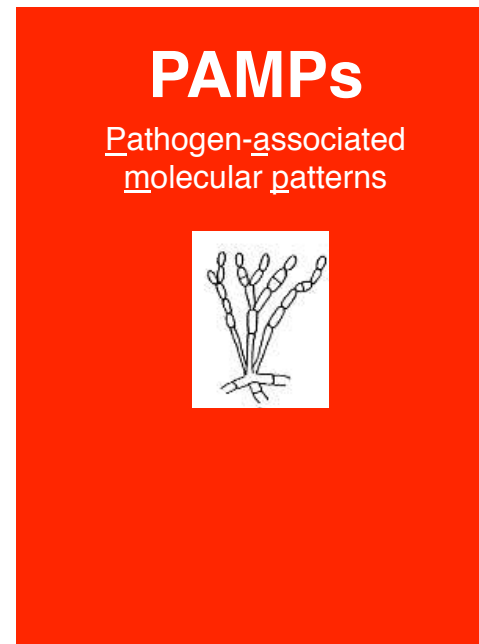
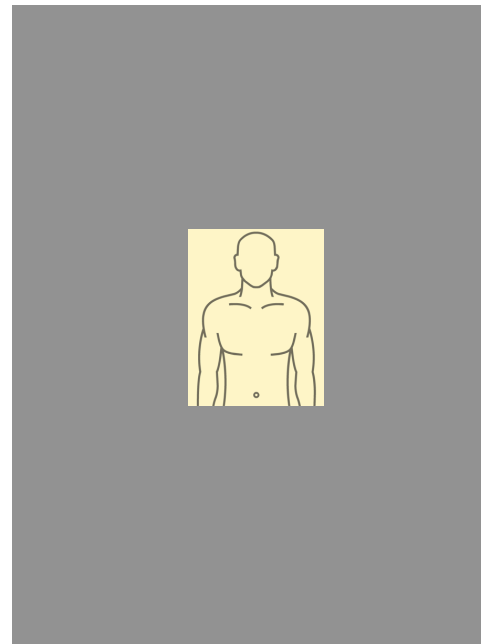
- ・荷電や疎水性の違い
- ・IgGとFc受容体
- ・補体と補体受容体

非自己を特異的に認識する機構がある

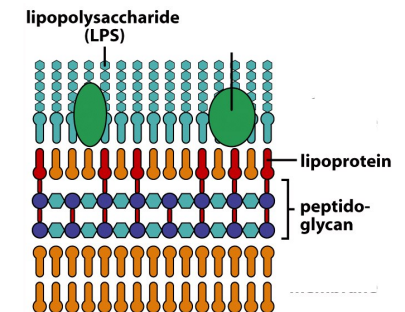


自己 (Self)

非自己 (Non-self)



病原体特有の
くり返し構造



“Self vs. non-self” 仮説



パターン認識受容体が病原体特有の構造を認識する

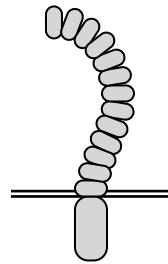
Pattern recognition receptor

PRR

Pathogen-associated molecular patten

PAMPs

Toll様受容体
(TLR)



細菌、ウイルス

NOD様受容体
(NLR)



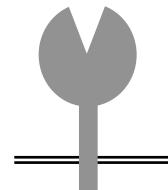
細胞内寄生細菌

RIG-I様受容体
(RLR)



細胞内ウイルス

C型レクチン受容体
(CLR)



真菌、結核菌

Toll-like receptor (TLR)

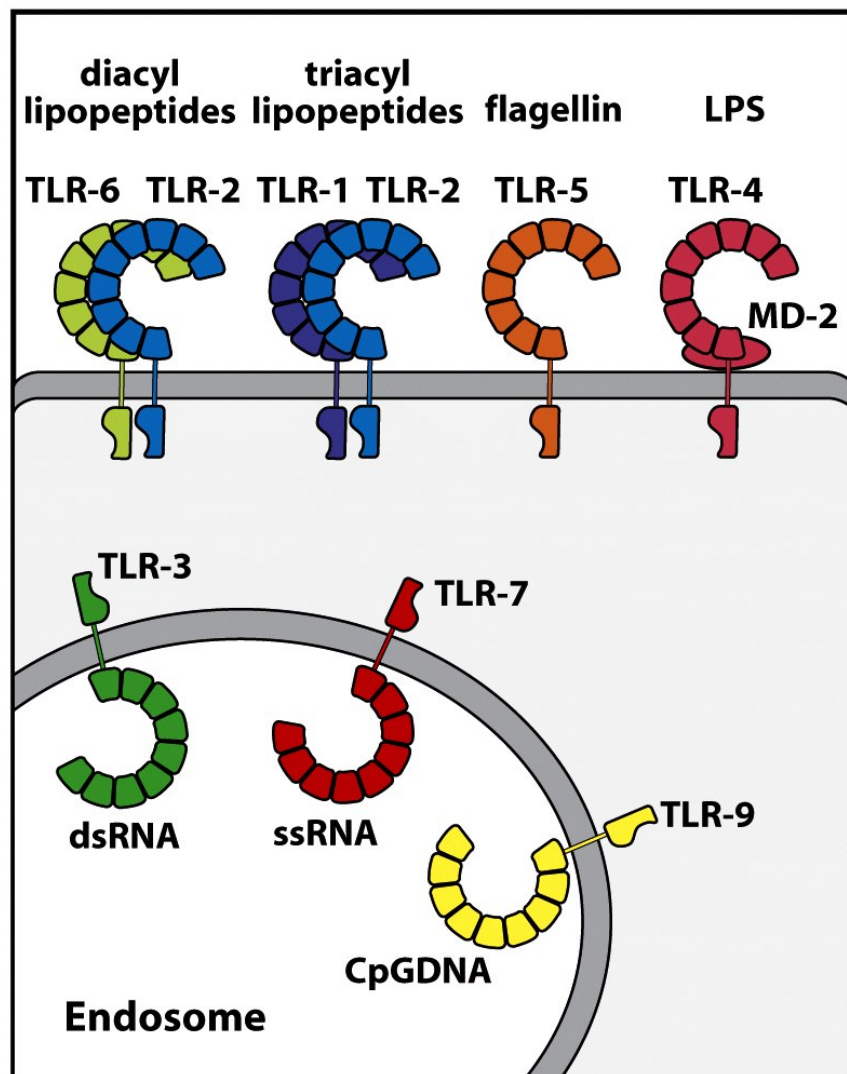


Figure 2-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Innate immune recognition by Toll-like receptors	
Toll-like receptor	Ligand
TLR-1:TLR-2 heterodimer	Peptidoglycan Lipoproteins Lipoarabinomannan (mycobacteria) GPI (<i>T. cruzi</i>) Zymosan (yeast) 細菌・真菌
TLR-2:TLR-6 heterodimer	
TLR-3	dsRNA ウイルス
TLR-4 dimer (plus MD-2 and CD14)	LPS (Gram-negative bacteria) Lipoteichoic acids (Gram-positive bacteria) 細菌
TLR-5	Flagellin 細菌(べん毛)
TLR-7	ssRNA ウイルス
TLR-8	G-rich oligonucleotides ウイルス
TLR-9	Unmethylated CpG DNA 細菌・ウイルス

Figure 2-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Toll-like receptor (TLR)

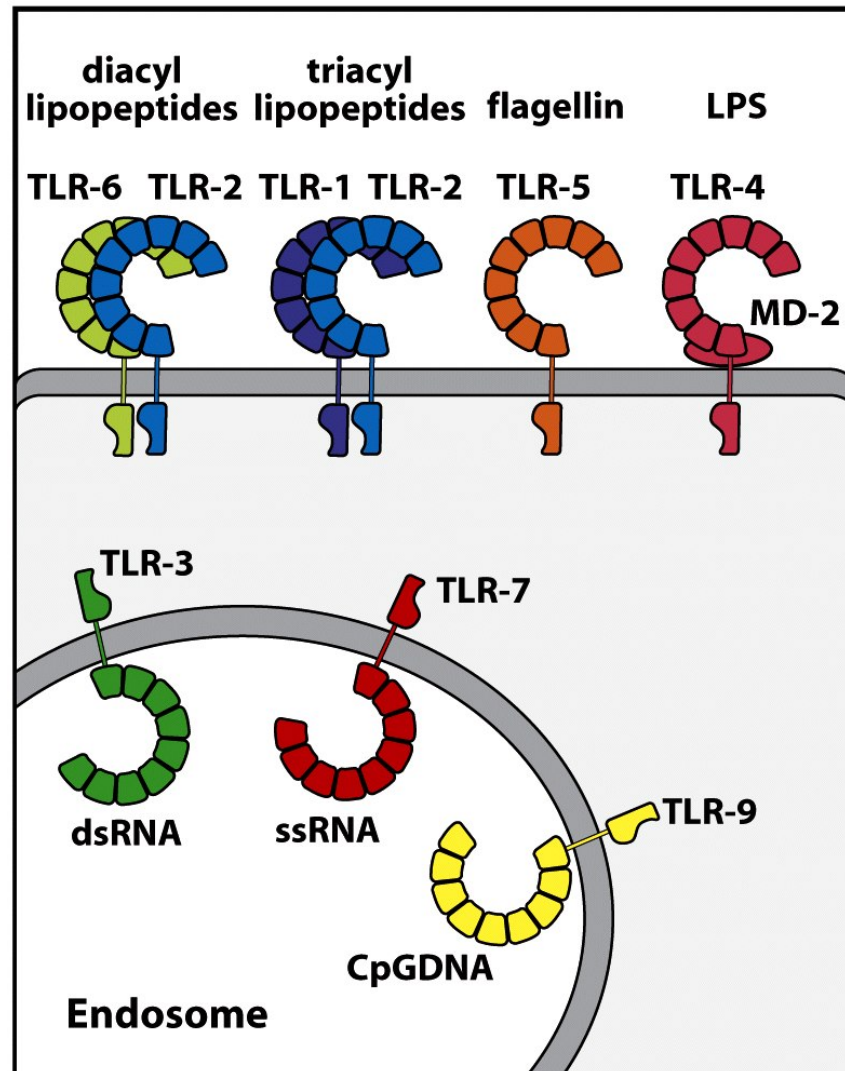
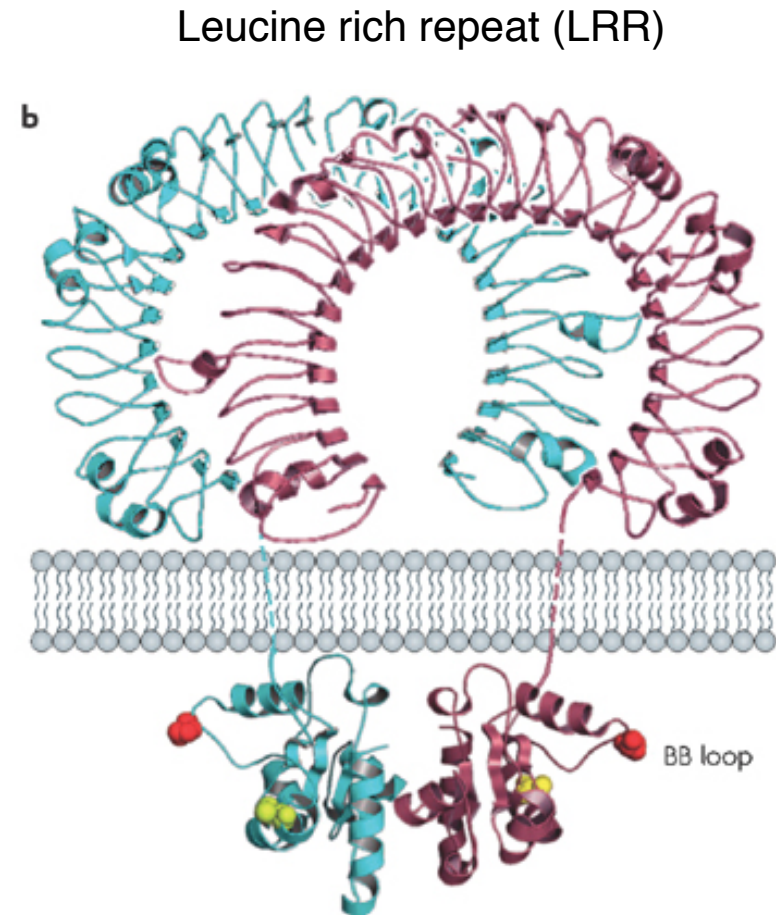


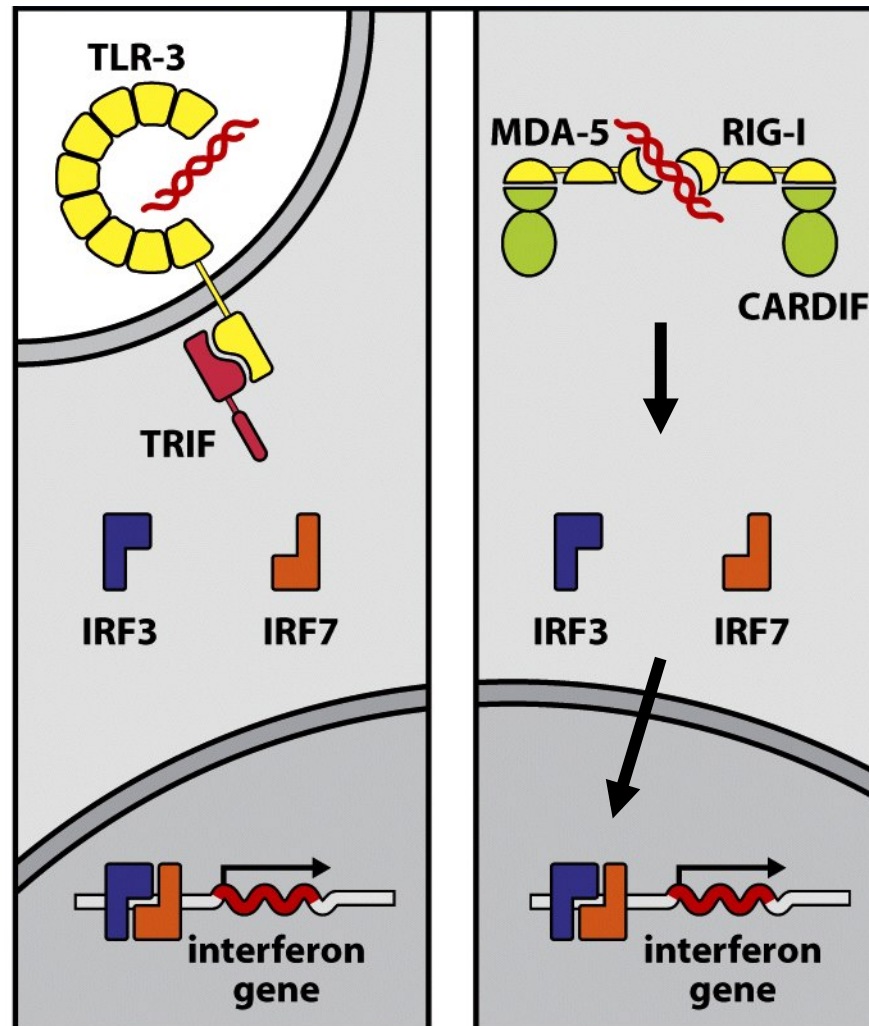
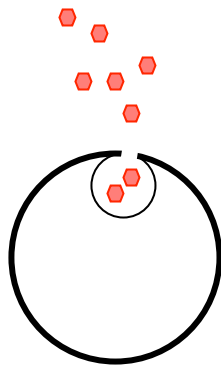
Figure 2-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



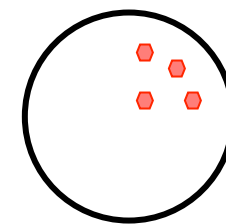
François Leulier & Bruno Lemaitre
Nature Reviews Genetics 9, 165-178 (March 2008)

細胞内ウイルスはRIG-I様受容体が認識する dsRNAセンサー

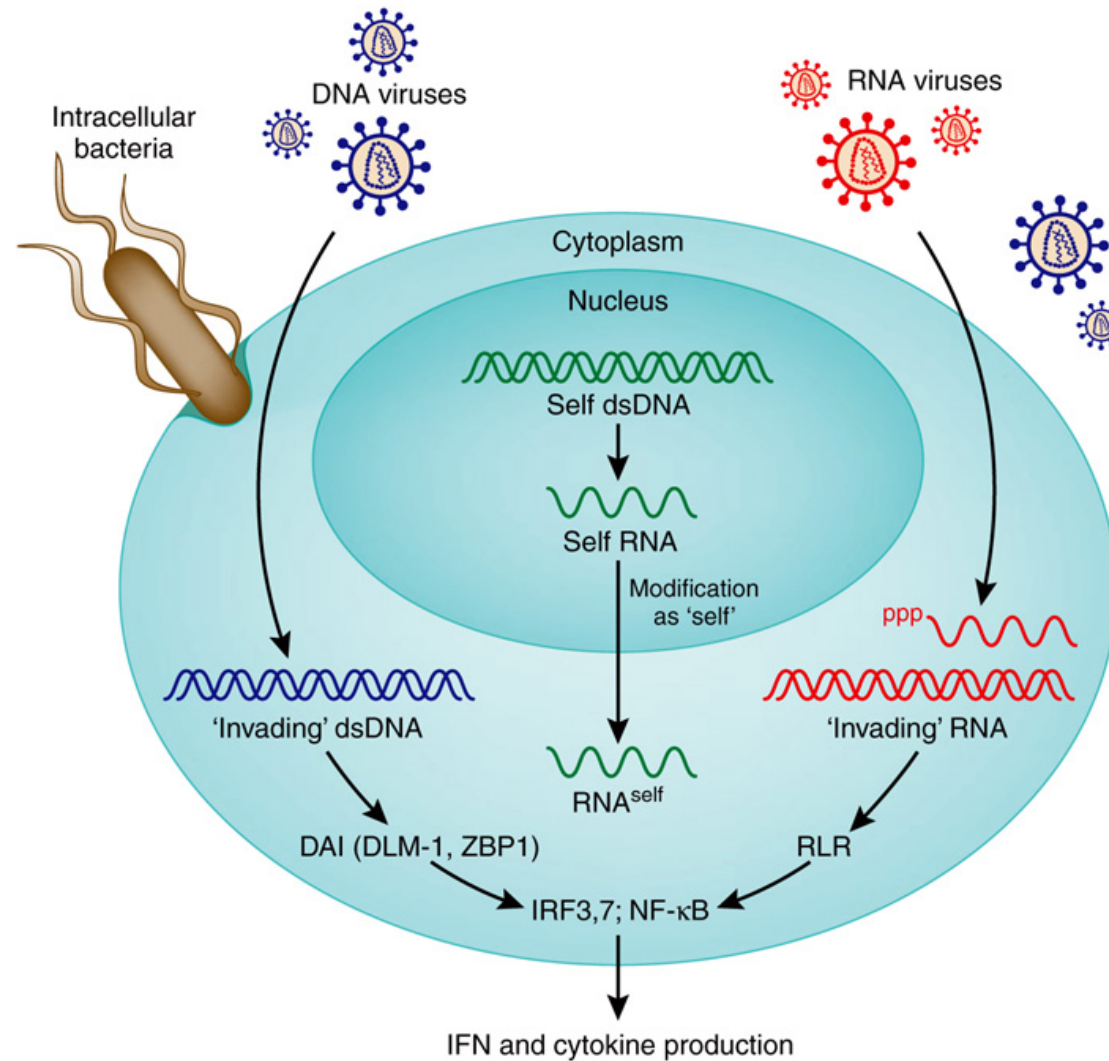
細胞外を
モニター



細胞内を
モニター

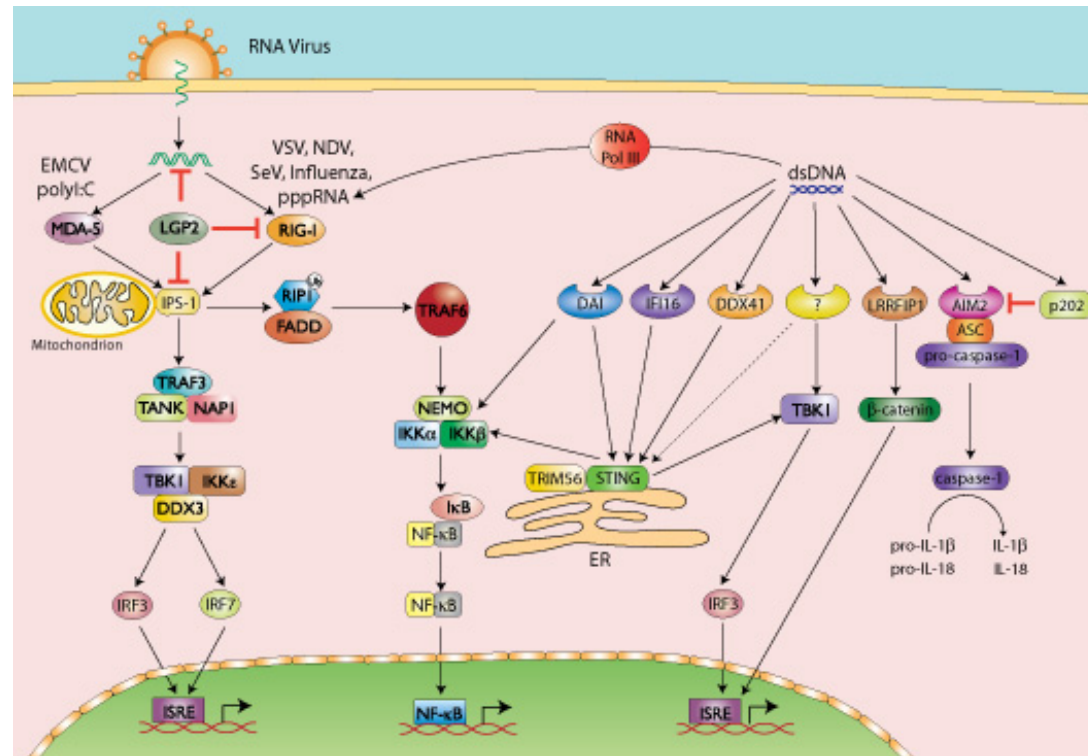


RIG-Iは自己RNAと非自己RNAを見分けている

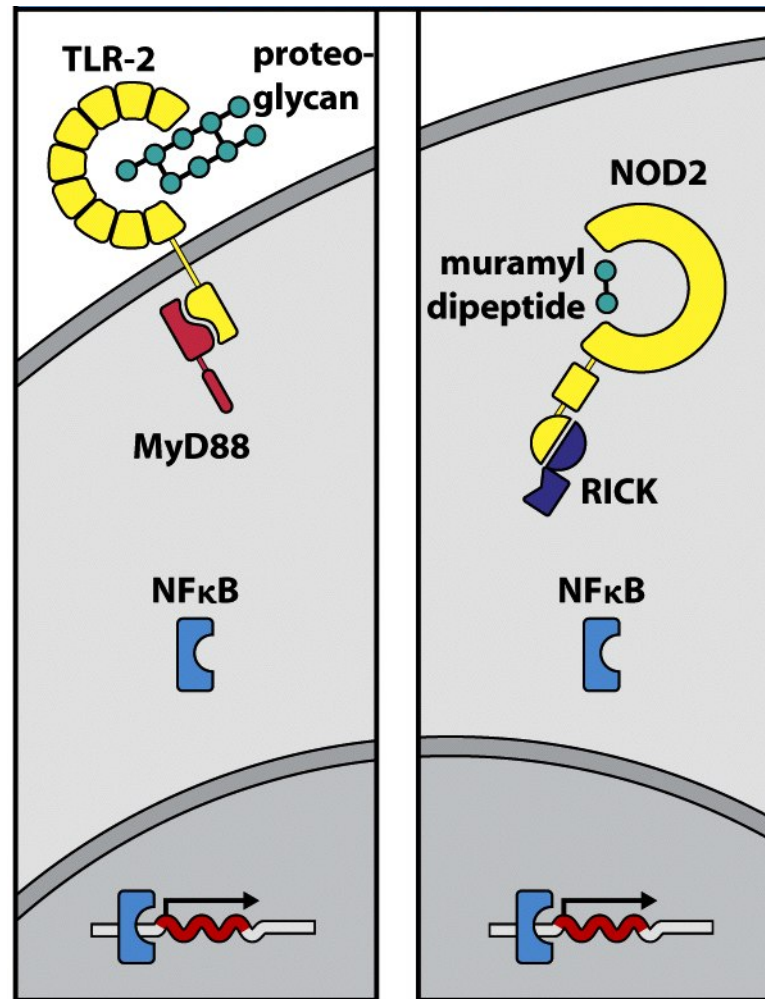


Mitsutoshi Yoneyama & Takashi Fujita
Nature Immunology 8, 907 - 908 (2007)

新しい細胞内DNAセンサーが次々と見つかった



NOD-like receptor (NLR)



細胞内細菌センサー

細胞内寄生菌

Figure 2-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

NLRもロイシンリッチリピートでリガンドを認識しているらしい

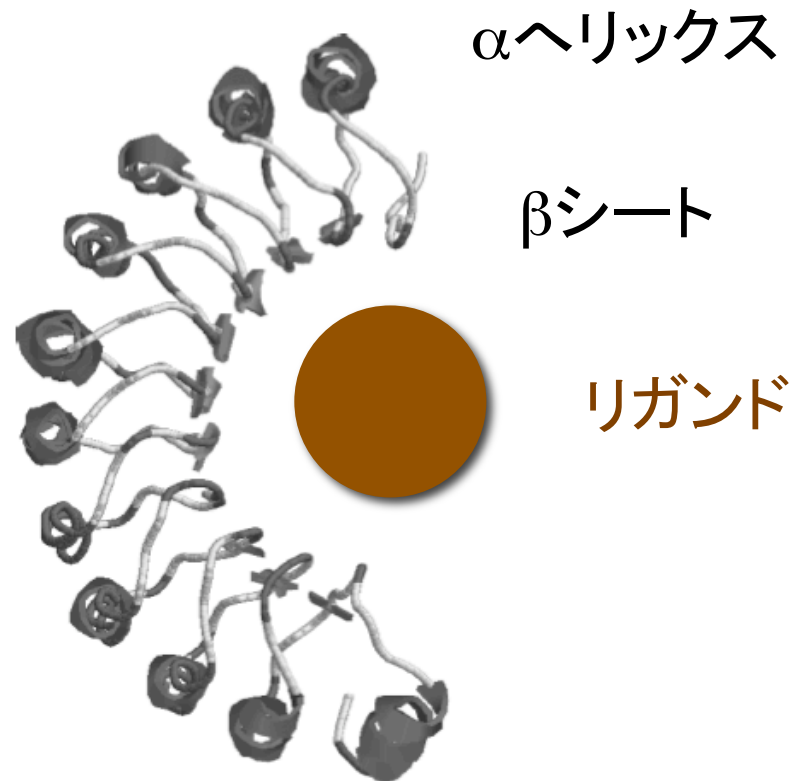


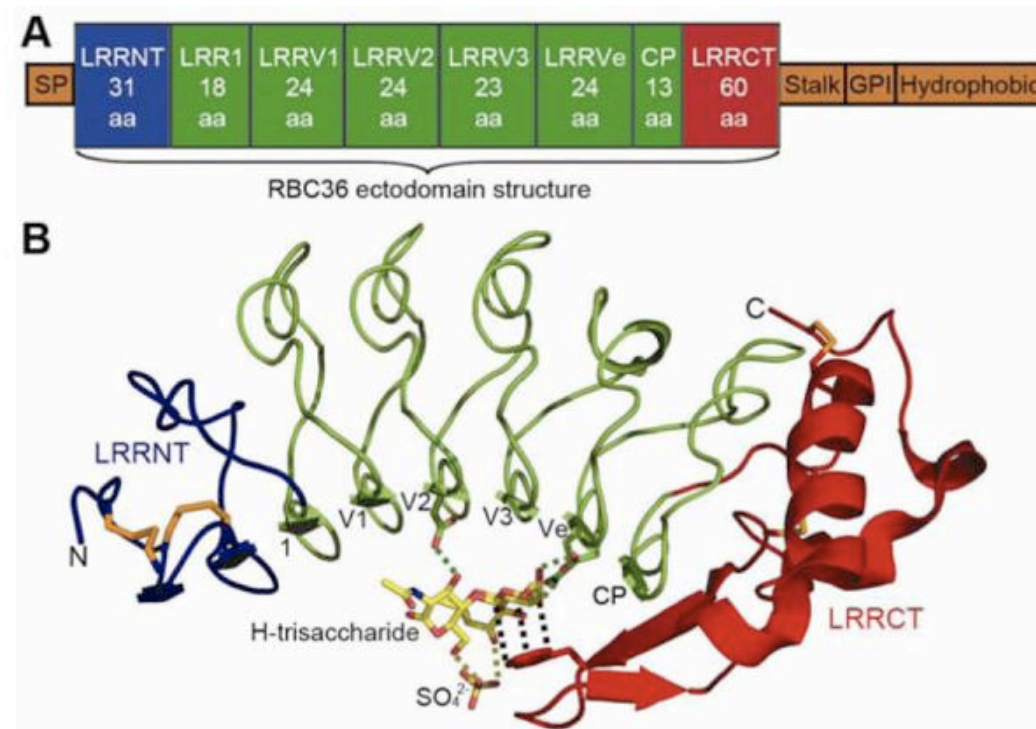
図3 Nod2のLRR領域の推定構造

Nod2のLRR領域の構造を、立体構造が既知のLRRタンパク質である胎盤RNaseインヒビターとの比較から推定した。LRR領域は半馬蹄型の構造をとり、各LRRの持つ β 鎖は馬蹄の内側に、 α ヘリックスは外側に位置する。点変異解析からリガンド（球体で示した）の認識面は馬蹄内側に位置する残基で行われているものと推定される。

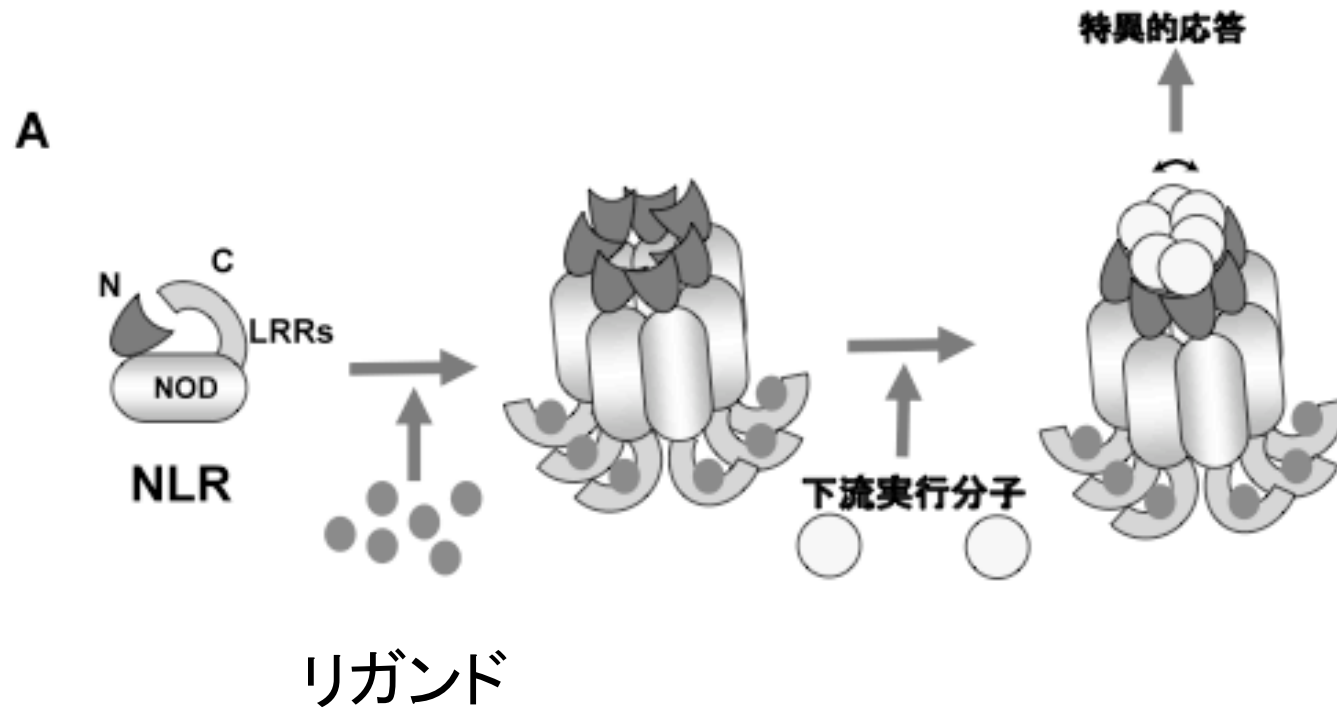
Leucine rich repeatは最も未熟な獲得免疫受容体にも見られる

LRR

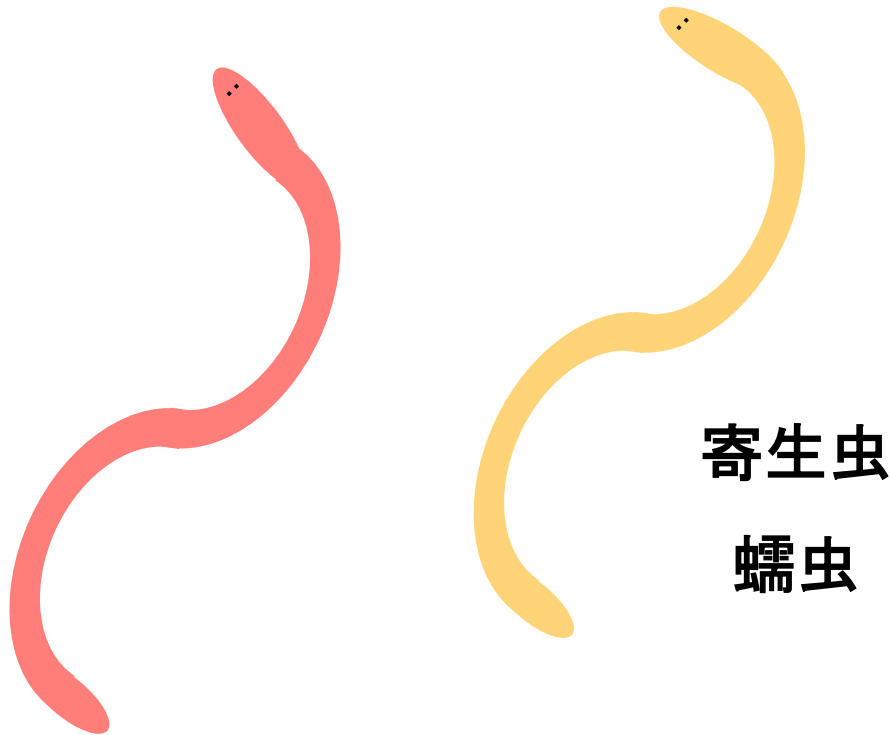
ヤツメウナギ抗原受容体



リガンド結合はNLRの多量体化を引き起こす



寄生虫はどのようにして認識されるのか？

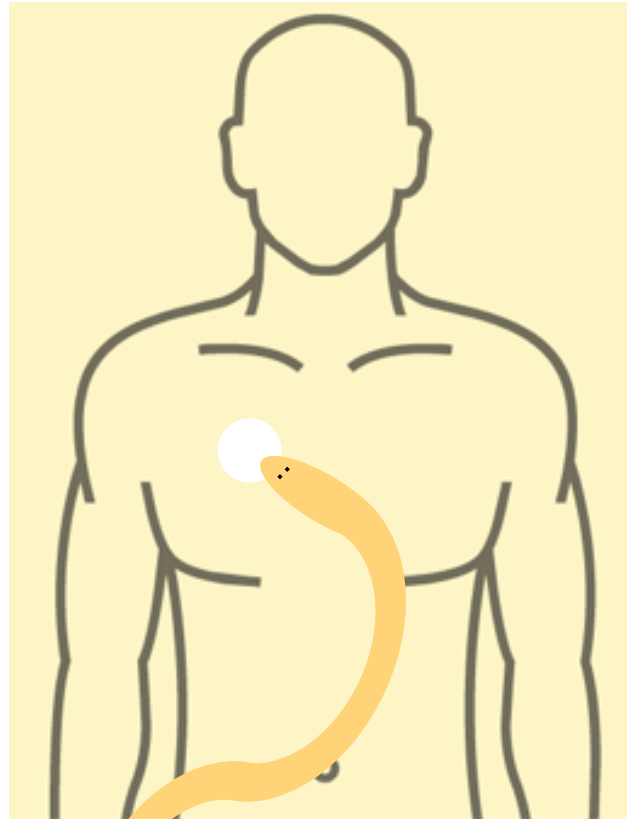


PAMPs?

Pathogen-associated
molecular patterns

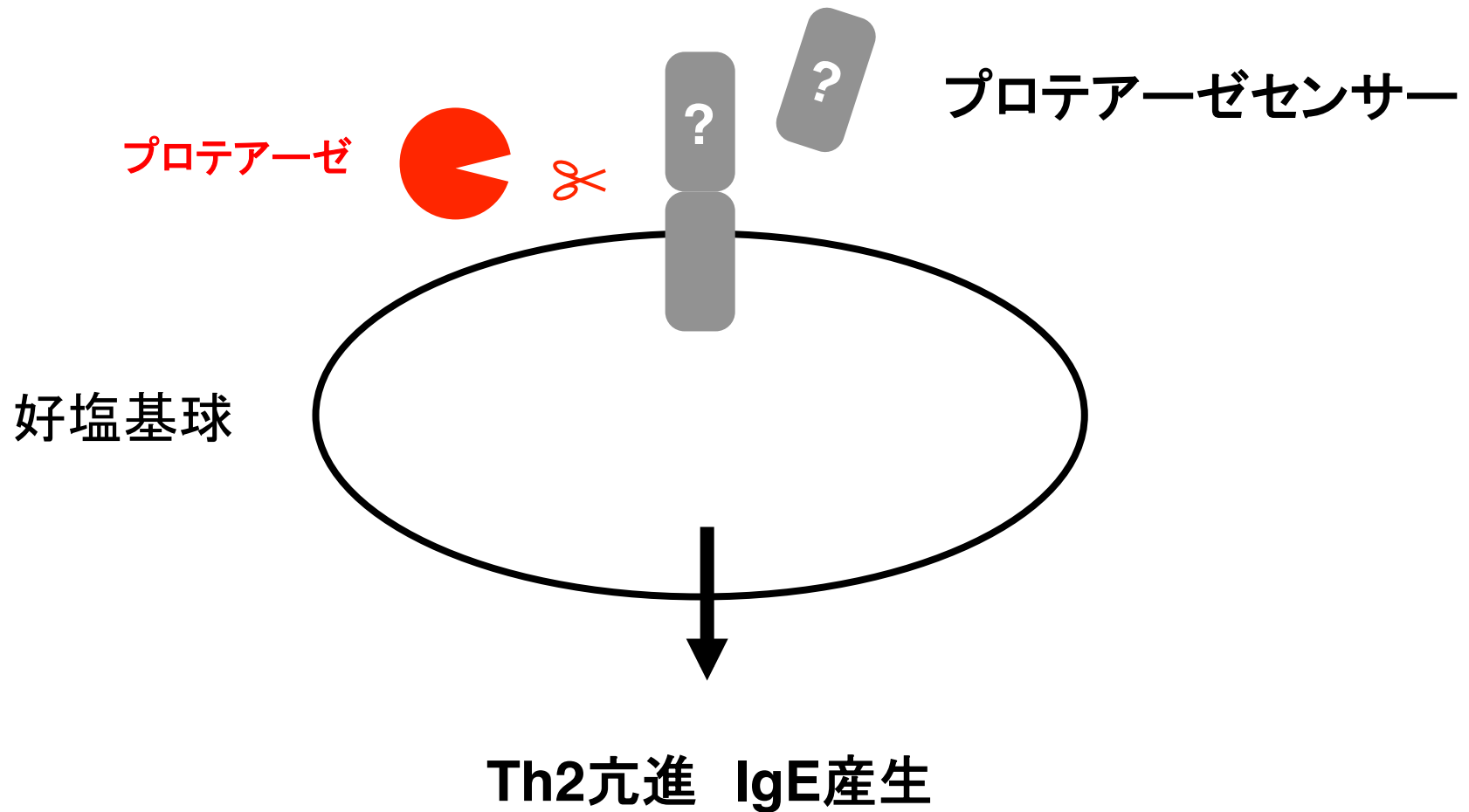
寄生虫にとってプロテアーゼは必要不可欠である

プロテアーゼ活性



寄生虫

プロテアーゼ活性を感知するセンサーがあるらしい



→ **分子パターン**ではなく**酵素活性**で感知しているらしい

ナチュラルヘルパー細胞はTh2応答を誘導する

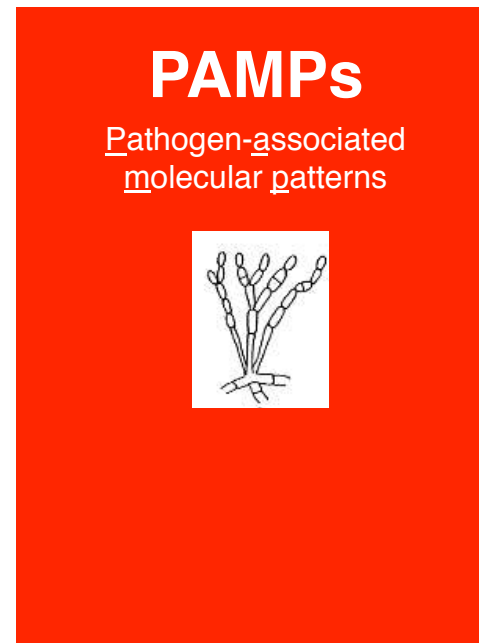
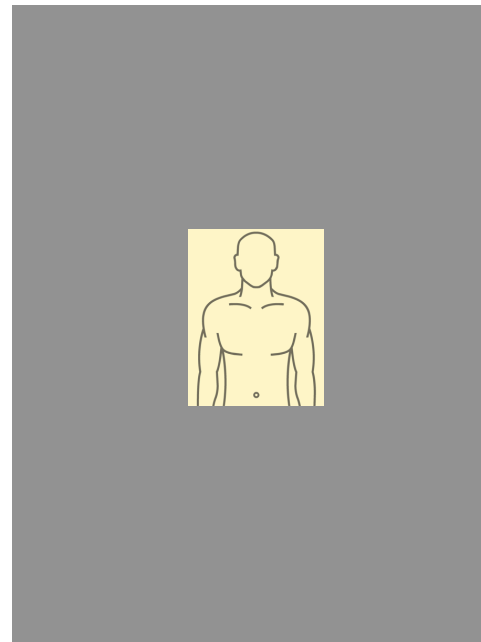


非自己を特異的に認識する機構がある

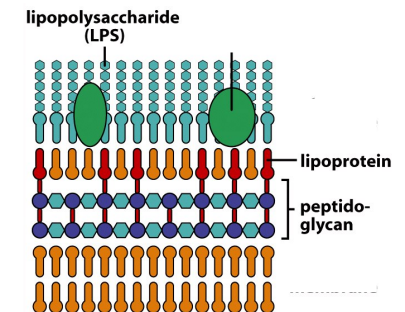


自己 (Self)

非自己 (Non-self)

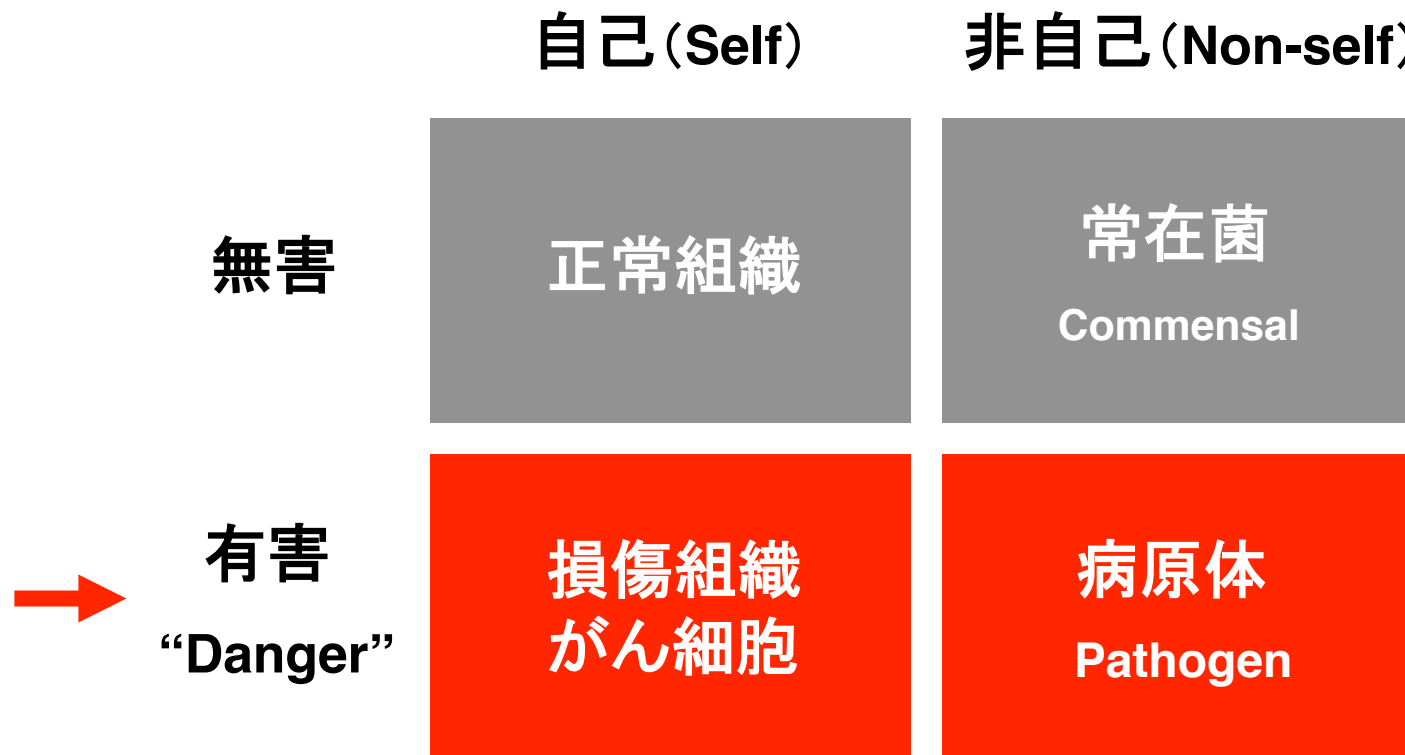


病原体特有の
くり返し構造



“Self vs. non-self” 仮説

生体にとって有害か無害かという基準でも見分けているらしい



DAMPs

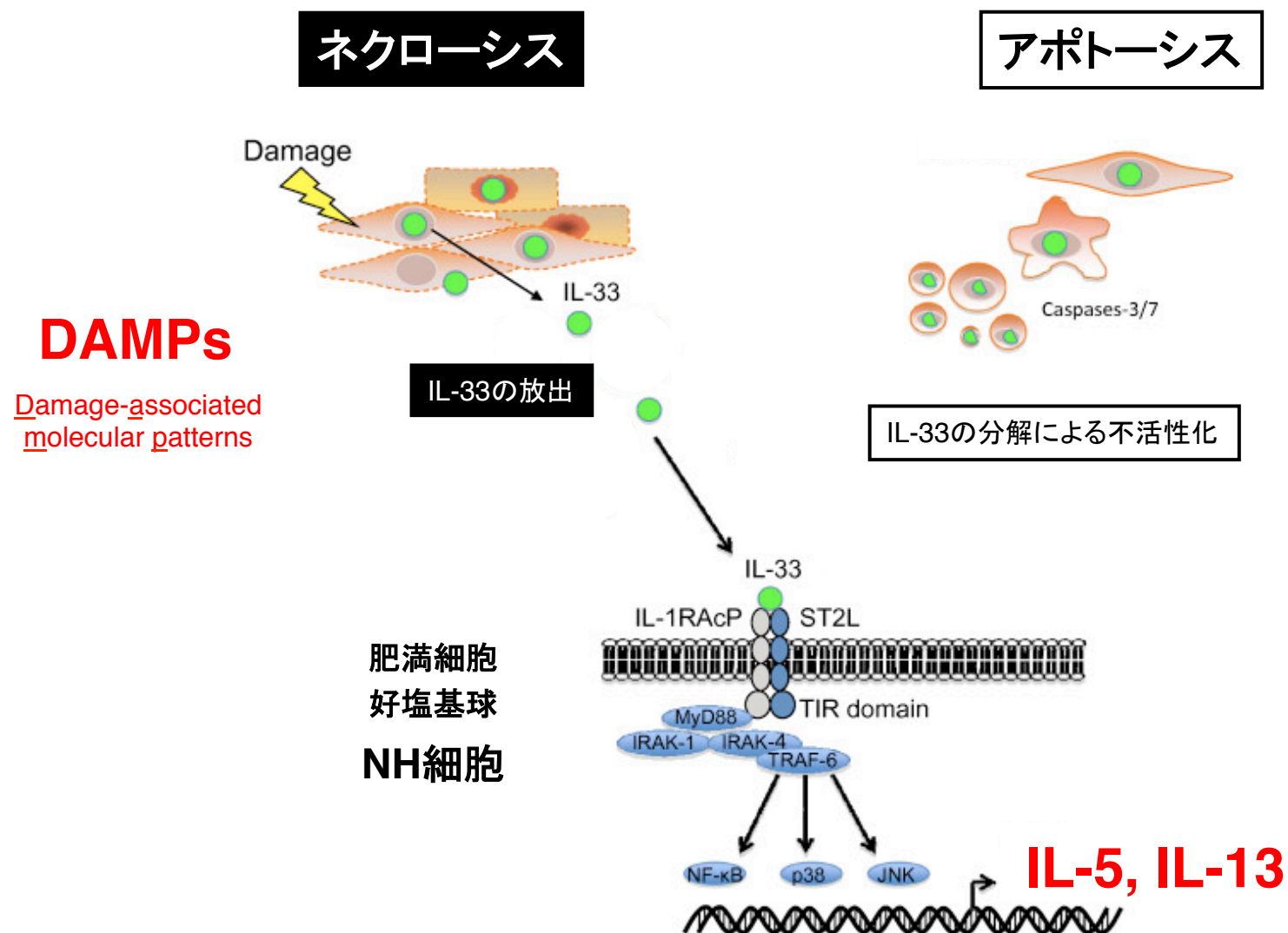
Damage-associated
molecular patterns

“Danger” theory

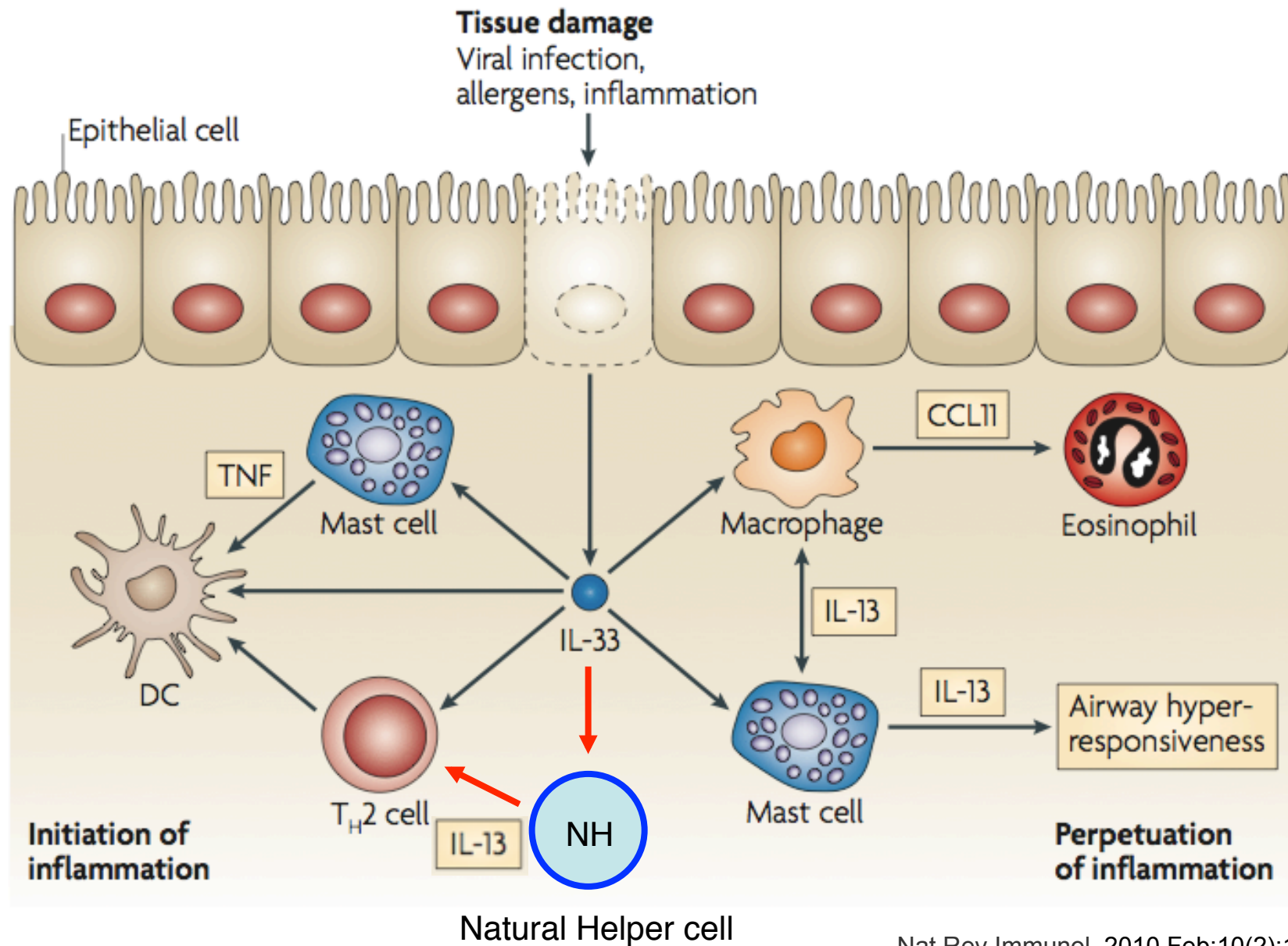


Matzinger, et al. *Science*, 2002

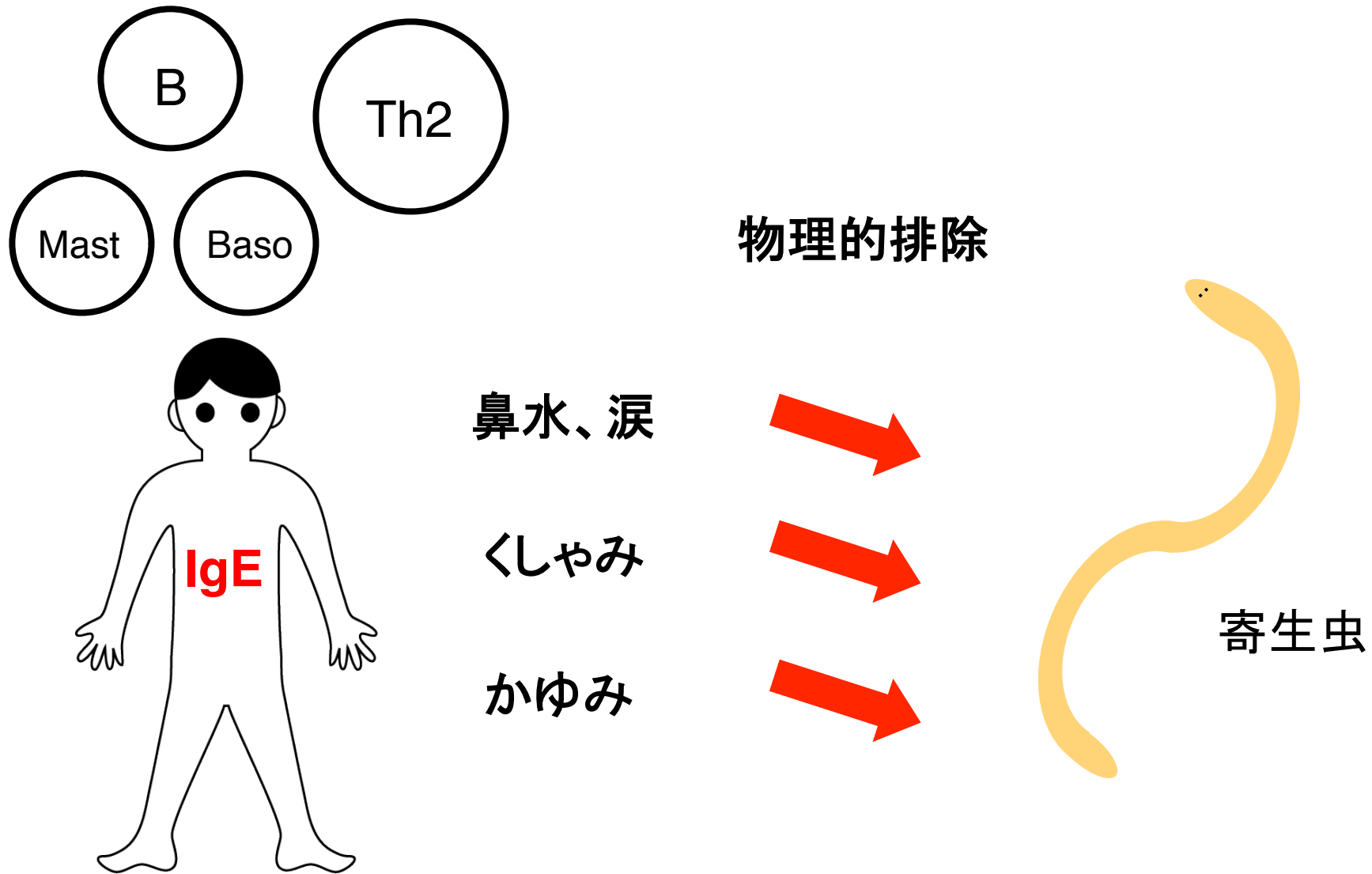
IL-33は損傷に伴って放出されるサイトカインである



IL-33はTh2応答を増強する

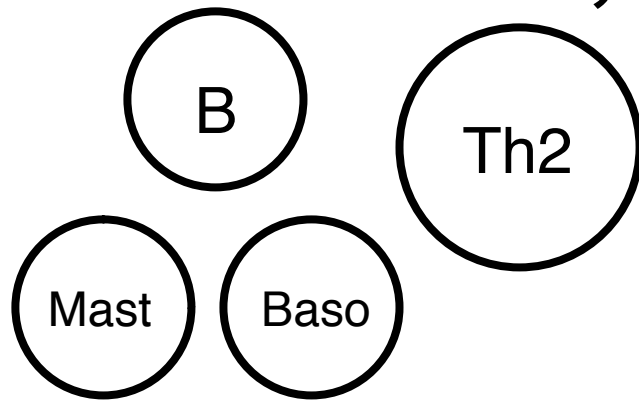
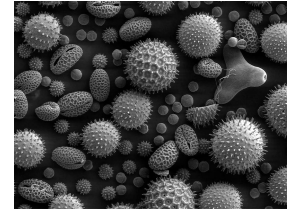


Th2細胞は寄生虫を取り除くような行動を促す

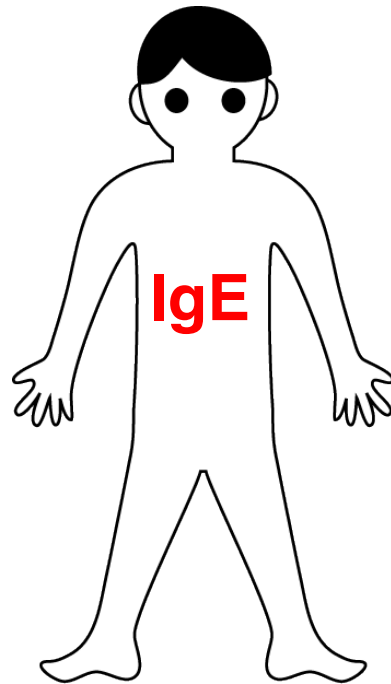


Th2細胞は~~寄生虫~~を取り除くような行動を促す アレルゲン

ダニ抗原、スギ花粉、食品etc



物理的排除



鼻水、涙



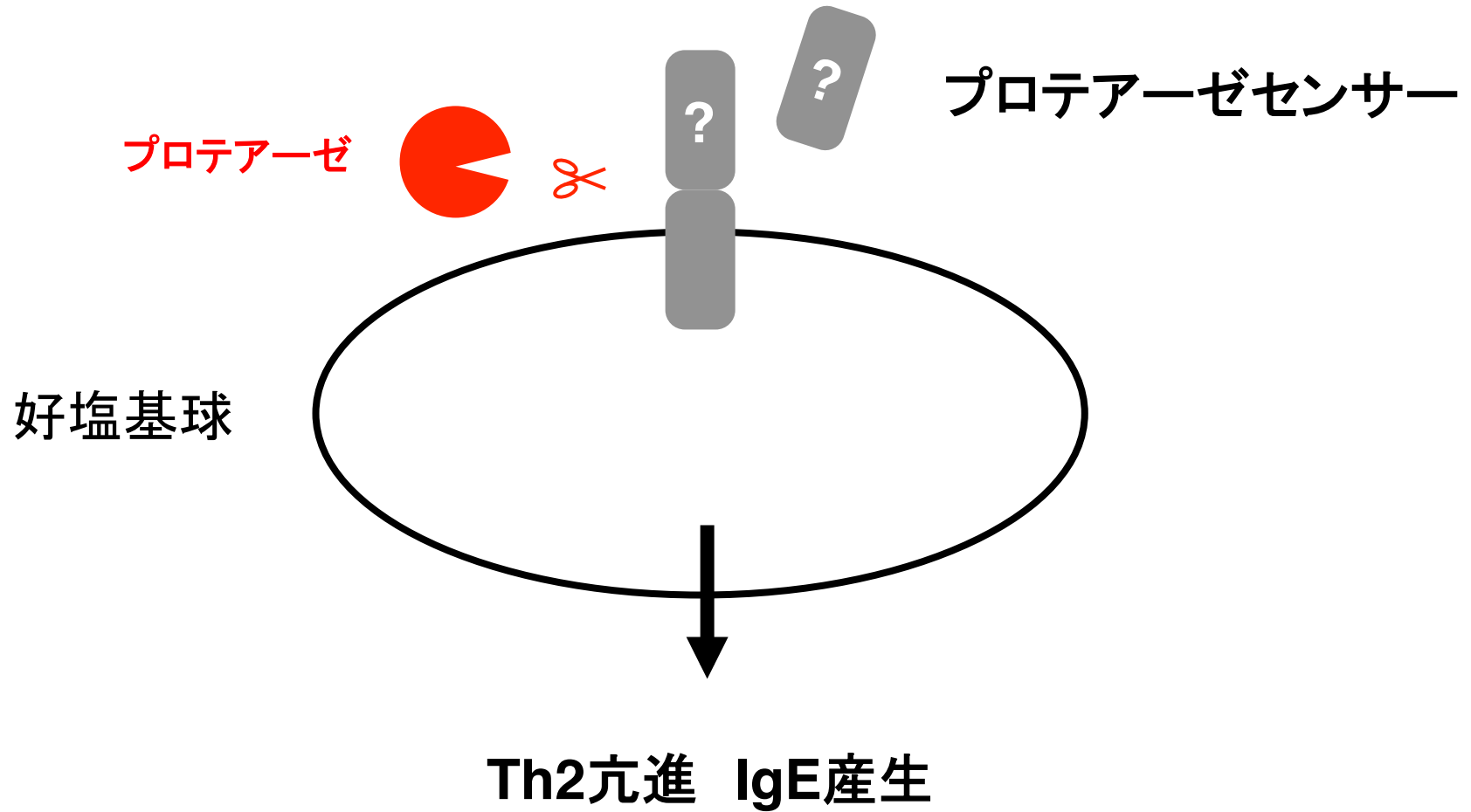
くしゃみ



かゆみ

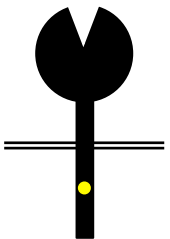
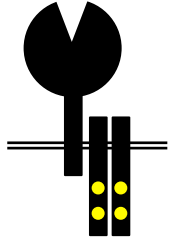
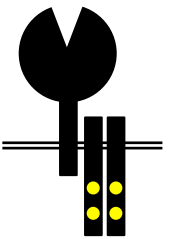
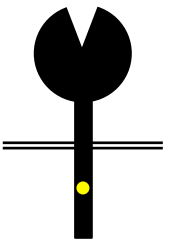
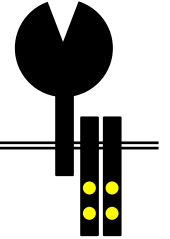


多くのアレルゲンはプロテアーゼ活性を有する



→ **分子パターン**ではなく**酵素活性**で感知しているらしい

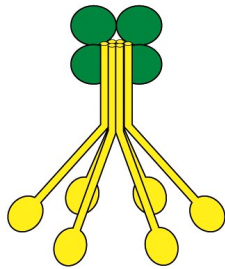
C型レクチン受容体による真菌の認識

	Dectin-1	Dectin-2	MDL-1	DNDR-1	Mincle
	<i>Clec7A</i>	<i>Clec4n</i>	<i>Clec5A</i>	<i>Clec9A</i>	<i>Clec4e</i>
					
サブユニット	Own	FcR γ	DAP12	Own	FcR γ
非自己リガンド (PAMPs)	カンジダ真菌 β -Glucan	カンジダ真菌 α -Mannan	デングウイルス ?	?	マラセチア真菌 結核菌 Trehalose dimycolate
自己リガンド (DAMPs)	? ?	Treg ?	? ?	死細胞 F-actin	死細胞 SAP130

マンノースを認識するレクチン

MBL

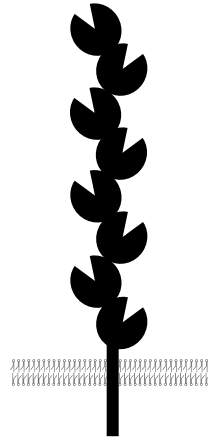
Mannose Binding Lectin



補体活性化

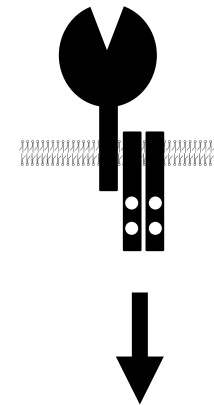
MMR/CD206

Macrophage Mannose Receptor



貪食誘導

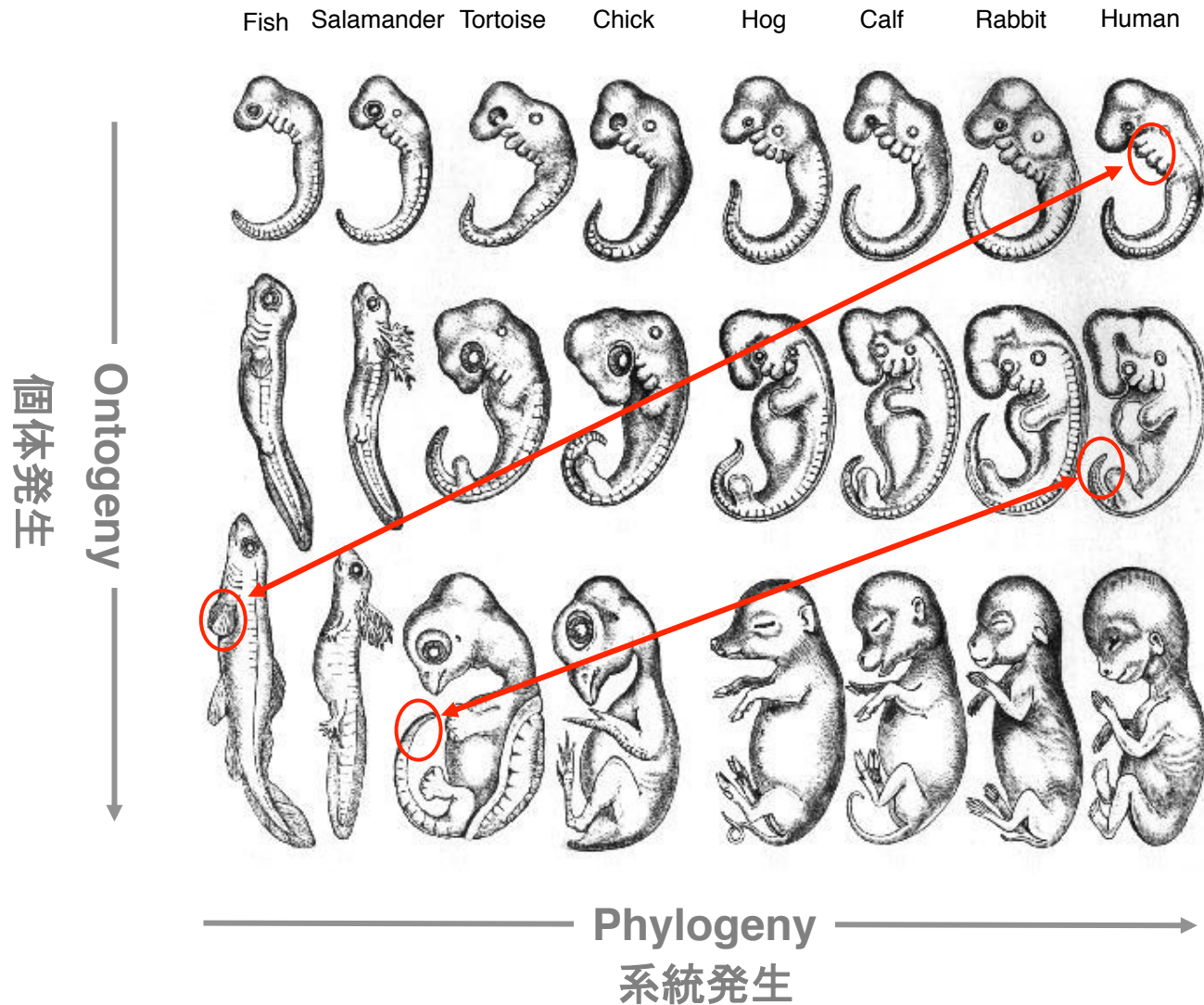
Dectin-2



炎症誘導

Ontogeny recapitulates phylogeny (E. Haeckel 1866)

個体発生は系統発生を繰り返す(反復仮説)

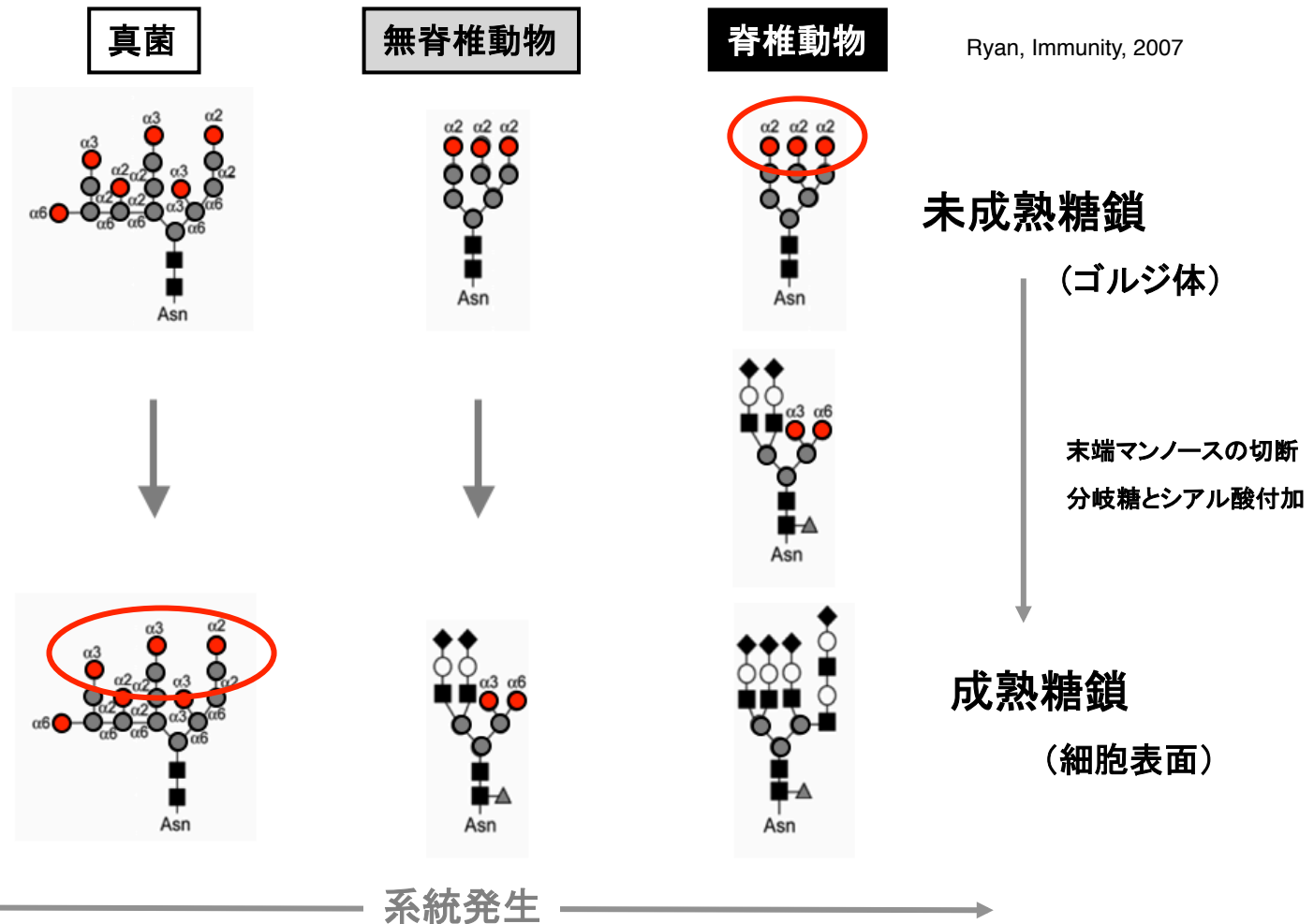


Ernst Haeckel: Anthropogenie oder Entwicklungsgeschichte des Menschen

哺乳類の未成熟糖鎖と真菌の糖鎖構造は類似している

▲ Fucose ○ Galactose ● Glucose ● Mannose ■ N-Acetylglucosamine ◆ Sialic acid

● 末端マンノース

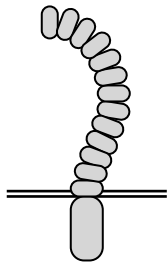


末端マンノースの露出は損傷自己、非自己病原体の共通の指標かも知れない

免疫レセプター

自然免疫

Toll様レセプター



NOD様レセプター

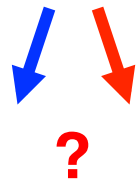
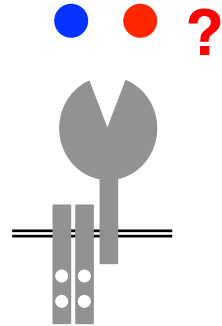


RIG-I様レセプター

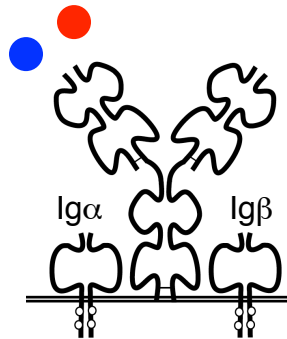


単純な応答

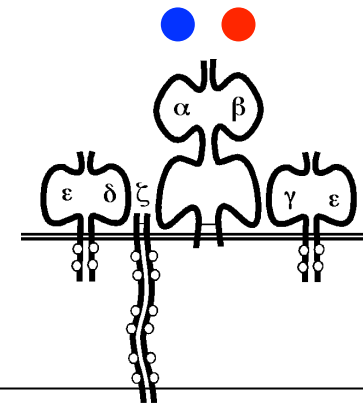
レクチンレセプター



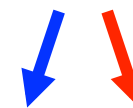
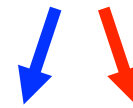
B細胞レセプター



T細胞レセプター



共通活性化モチーフ ITAM



複雑な応答

ITAM: Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif