

2012年 JSI サマースクール
2012年7月23日 那須

イントロダクトリーコース

免疫細胞の動態と機能を規定する「形・構造」

宮坂昌之

大阪大学 未来戦略機構
大阪大学 WPI 免疫学フロンティア研究センター

他の生体系にない免疫系の特徴

1. 固定された免疫組織の間をリンパ球が繰り返し循環し、固定組織内で免疫反応が起こる。
2. いくつかの細胞サブセットが相互作用をすることによってはじめて免疫反応が成立する。
= 自然免疫機構(非特異的)と獲得免疫機構(特異的)の二段構え
3. クローン増幅による記憶がある(獲得or適応免疫系)
4. 抗原受容体には無数のものがある。
= 遺伝子の数以上のものがある = 遺伝子再構成による
一つの細胞は父親か母親由来のいずれかの遺伝子しか発現しない
= 対立遺伝子排除
= 一つの細胞には一種類の抗原受容体のみ発現

他の生体系にない免疫系の特徴

1. 固定された免疫組織の間をリンパ球が繰り返し循環し、固定組織内で免疫反応が起こる。
2. いくつかの細胞サブセットが相互作用をすることによってはじめて免疫反応が成立する。

=自然免疫機構(非特異的)と獲得免疫機構

3. クローン増幅による記憶が

4. 抗原受容体には無数の

=遺伝子の数以上のものがある=

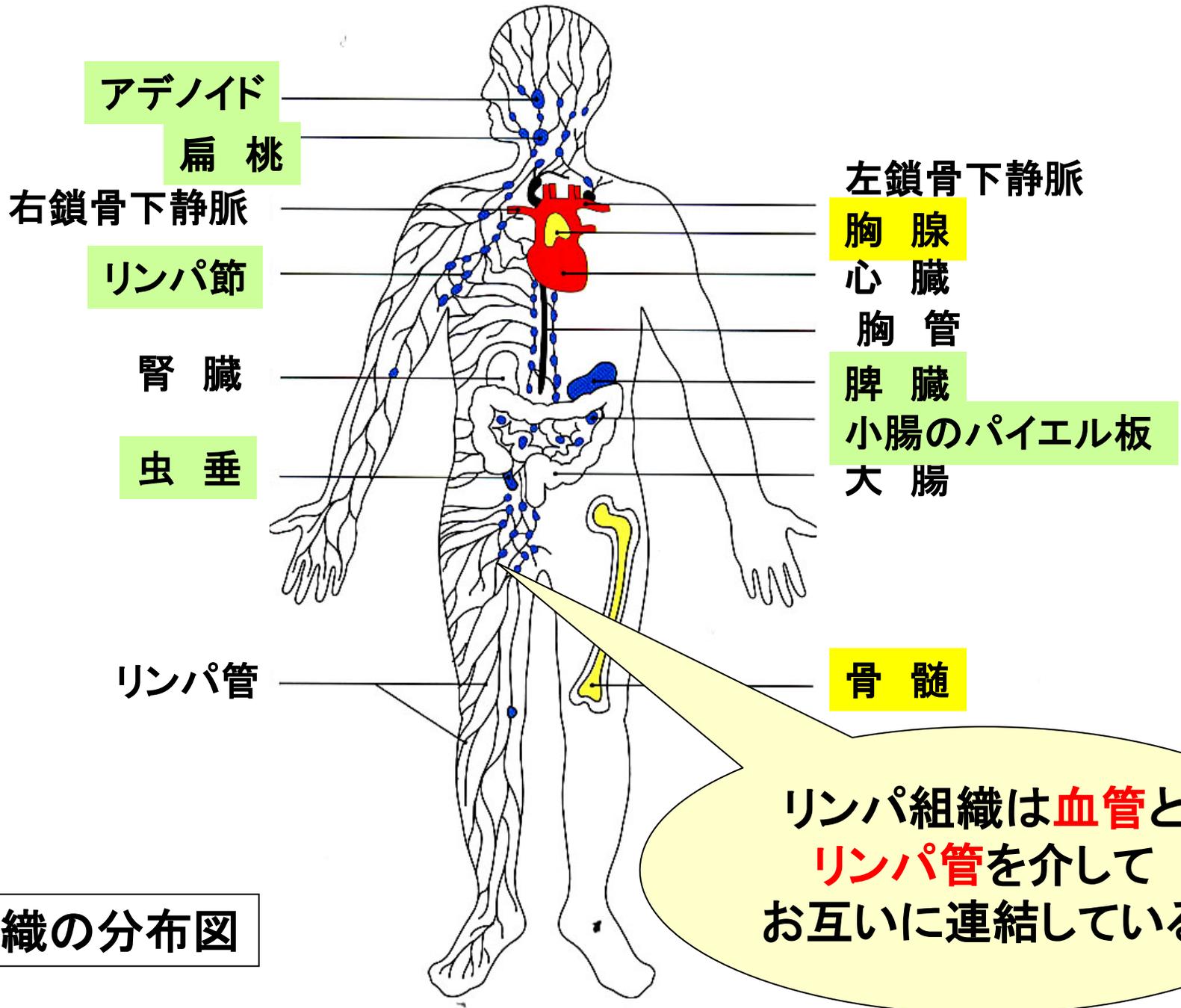
一つの細胞は父親か母親由来のいずれか

=対立遺伝子排除

=一つの細胞には一種類の抗原受容体

免疫組織(一次組織=胸腺、骨髄、二次組織=脾臓、リンパ節、パイエル板など)は、血管とリンパ管により連結されている。この通路を介して細胞が動き回ることにより免疫系のダイナミズムが保証されている

リンパ組織の分布図



アデノイド

扁桃

右鎖骨下静脈

リンパ節

腎臓

虫垂

リンパ管

左鎖骨下静脈

胸腺

心臓

胸管

脾臓

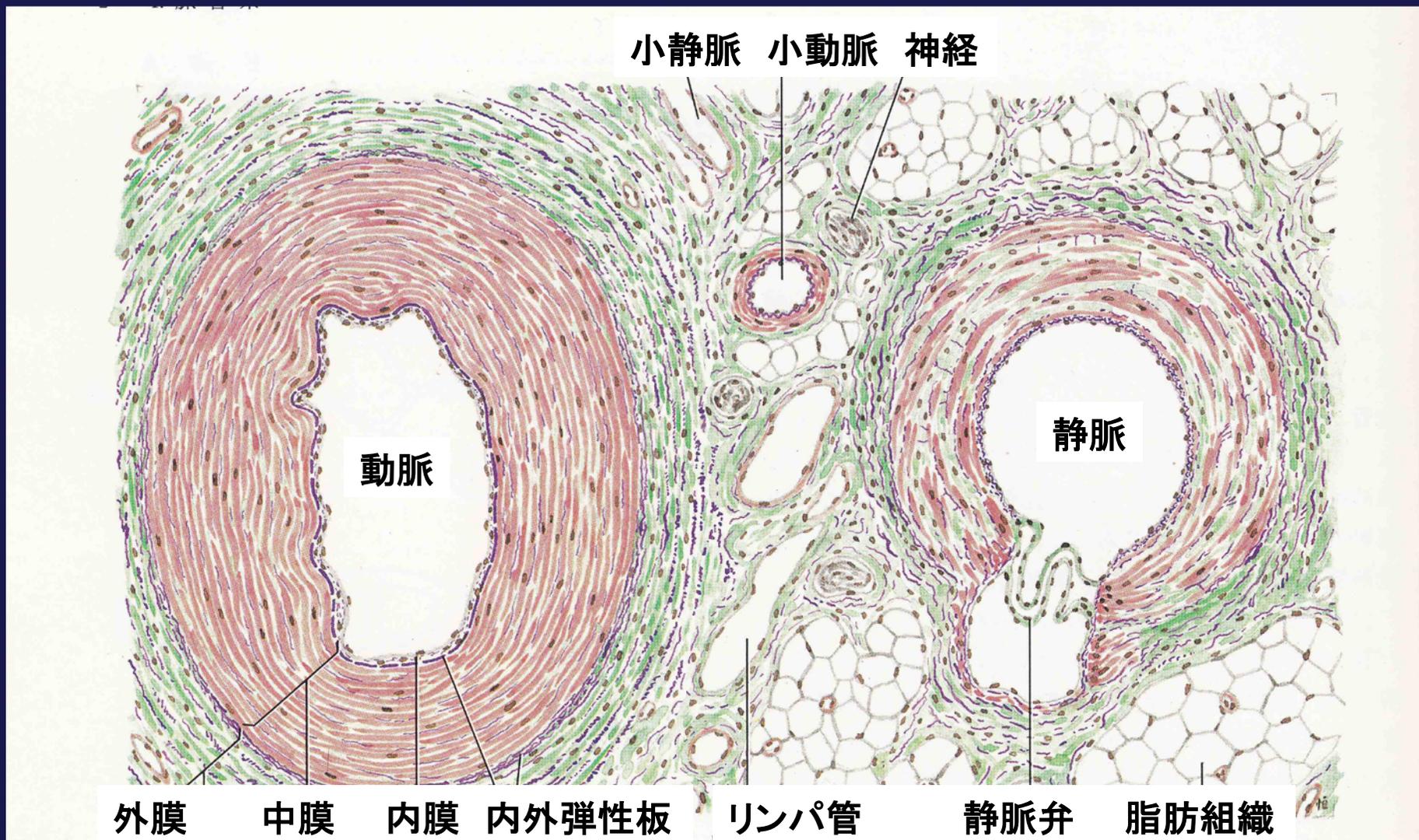
小腸のパイエル板

大腸

骨髄

リンパ組織は血管とリンパ管を介してお互いに連結している

動脈、静脈、リンパ管の違い



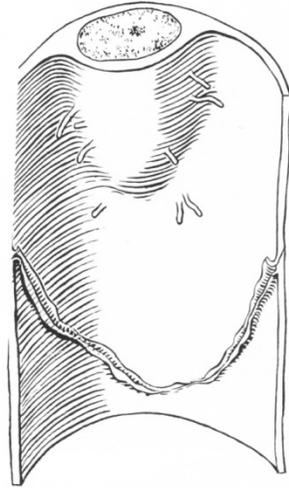
平滑筋: 赤、膠原線維: 緑、弾性線維: 紫

藤田尚男、藤田恒夫: 標準組織学各論

血管、リンパ管の内側は一層の内皮細胞により覆われている



毛細血管の壁は、血液と組織の物質交換の場である



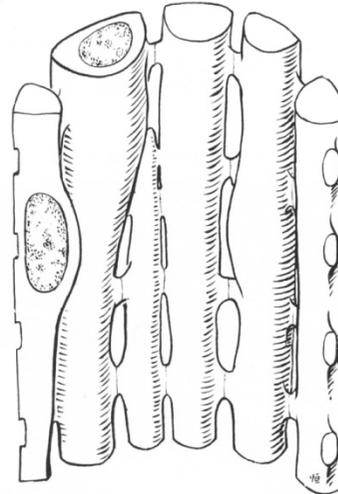
普通の
毛細血管



腎糸球体
窓あき毛細血管



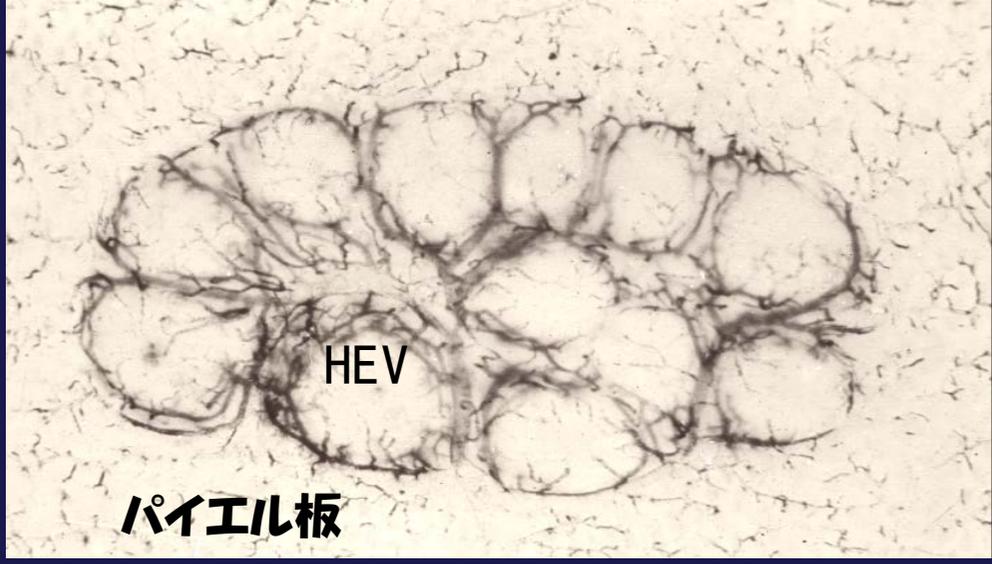
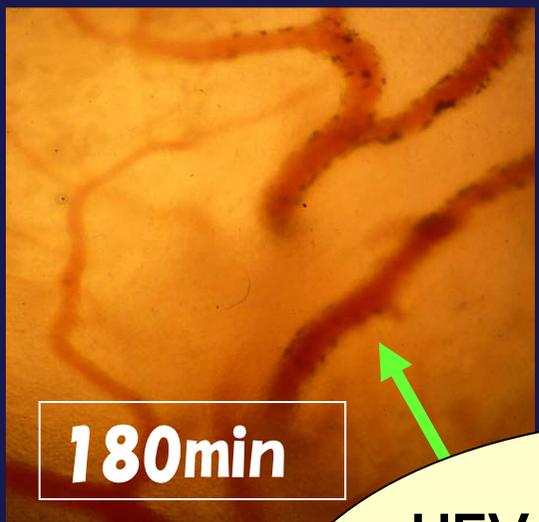
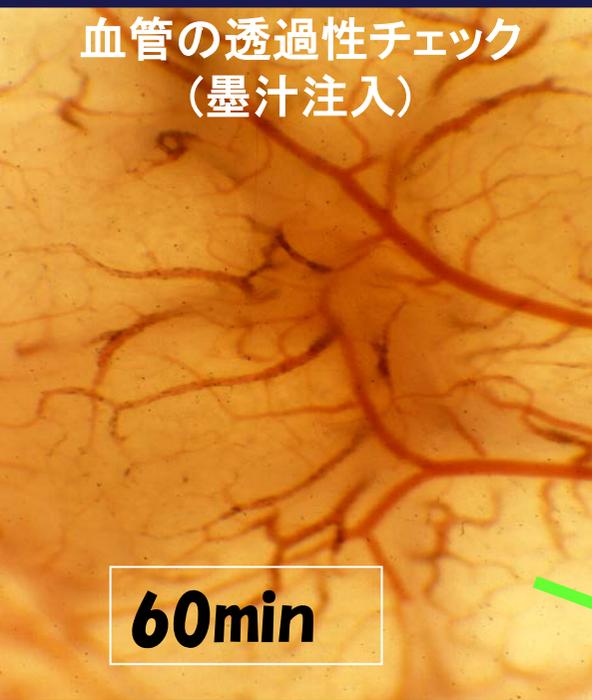
肝の洞様
毛細血管



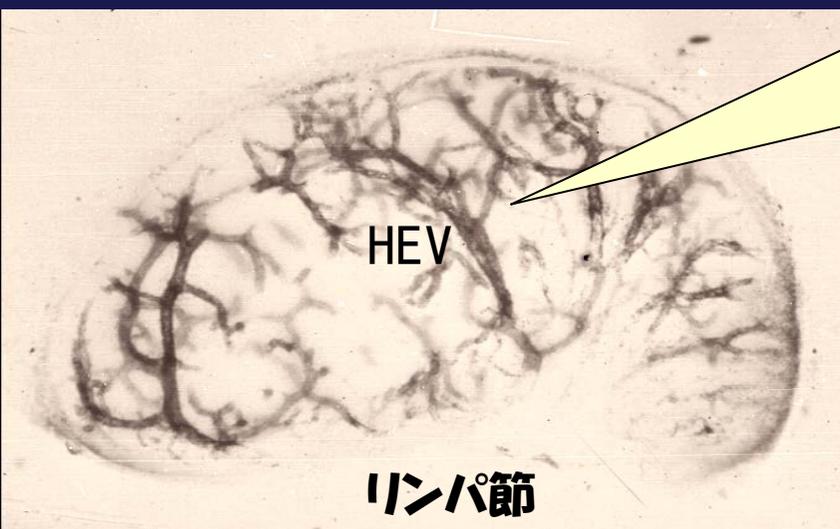
脾洞

血管の中には恒常的に 高い透過性を示すものもある

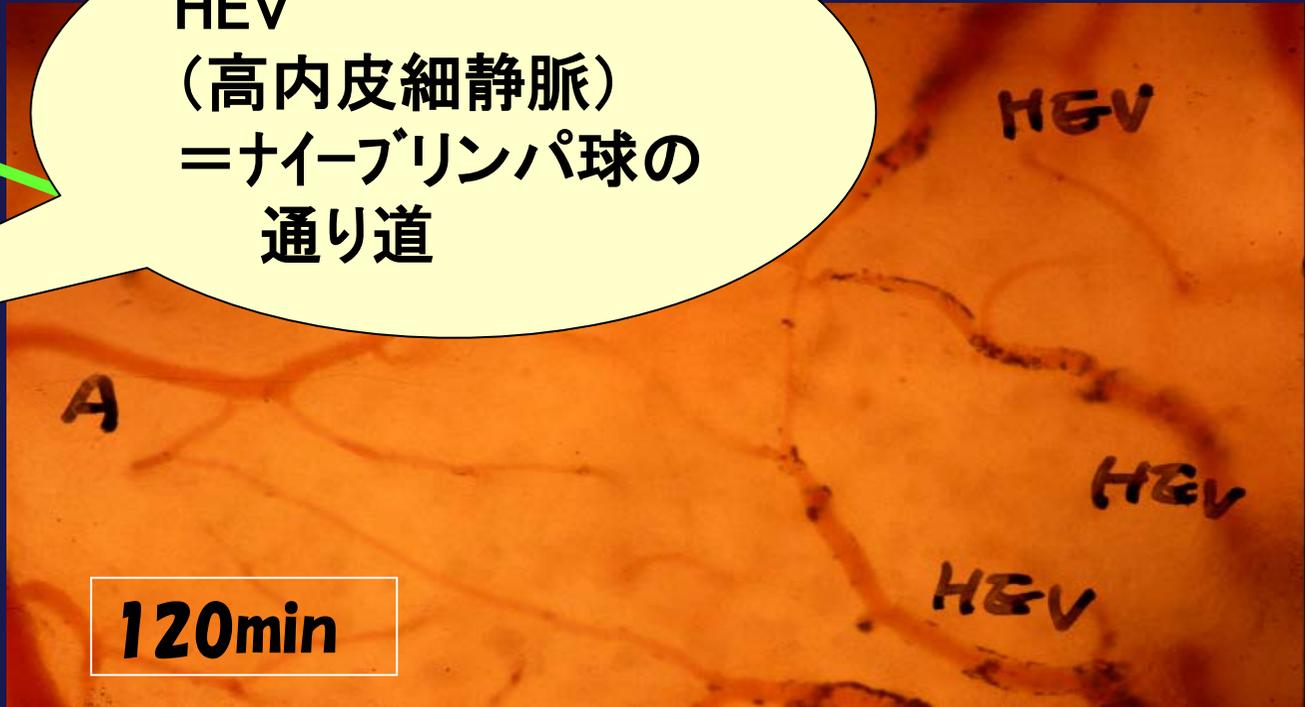
血管の透過性チェック
(墨汁注入)

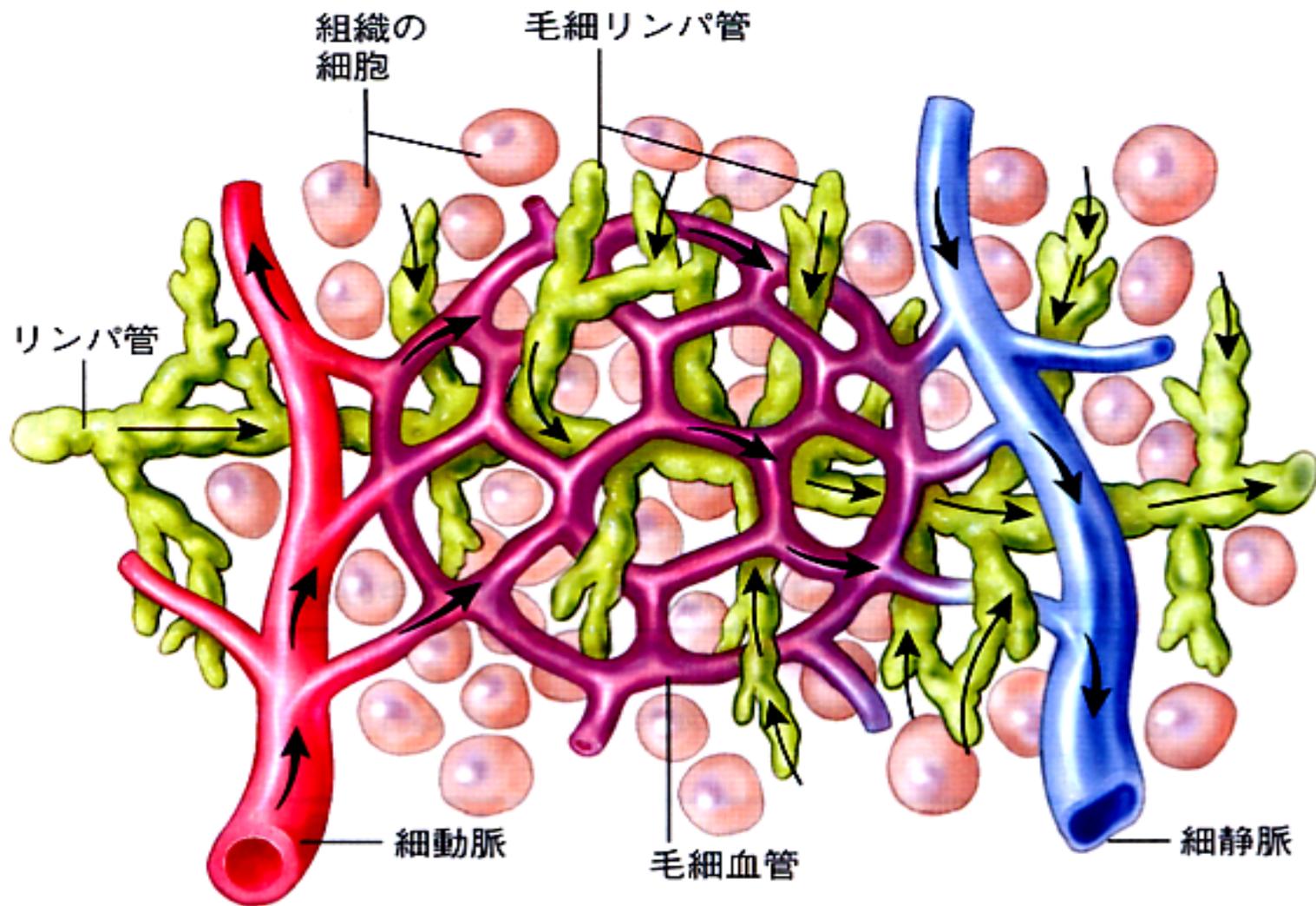


毛細血管後静脈 (PCV)
高内皮性小静脈 (HEV)



HEV
(高内皮細静脈)
= ナイブリンパ球の
通り道





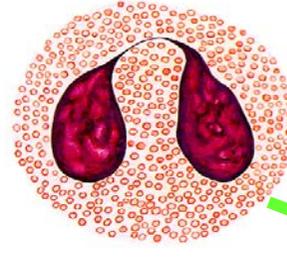
毛細リンパ管

矢印は、毛細リンパ管が過剰な組織液を取り入れ、リンパがつくられることを示している。毛細リンパ管は、毛細血管の近くに存在する。

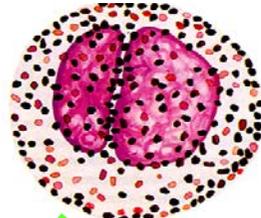
白血球の形態



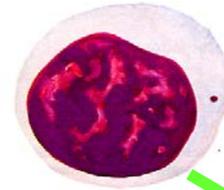
好中球 ^{yls}



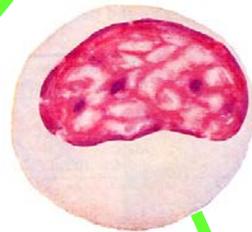
好酸球 ^{ts}



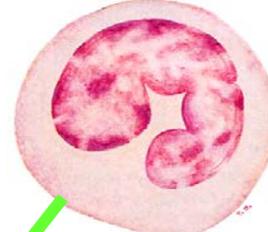
好塩基球



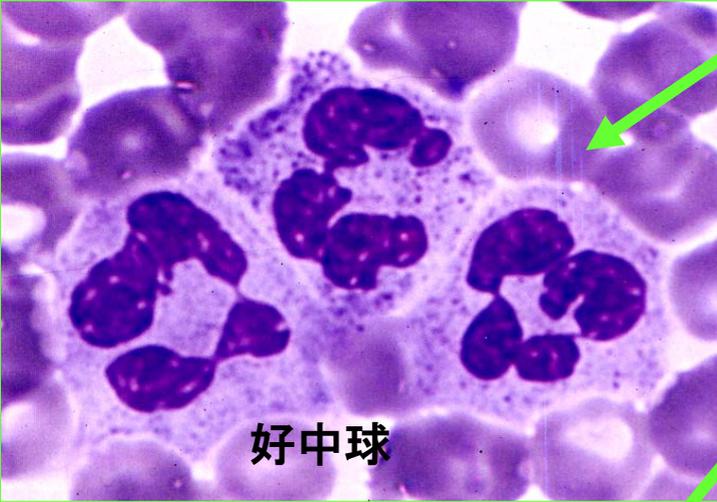
リンパ球



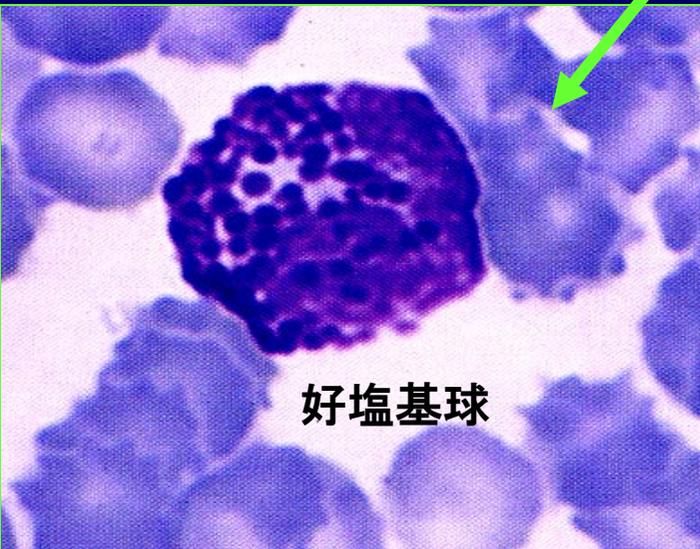
単球



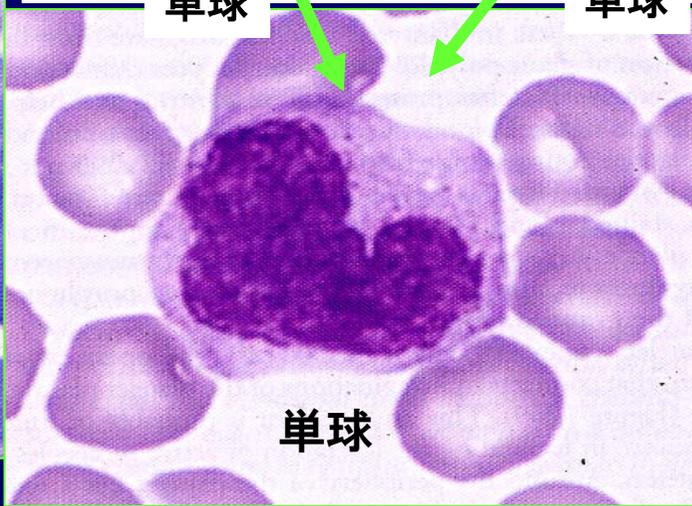
単球



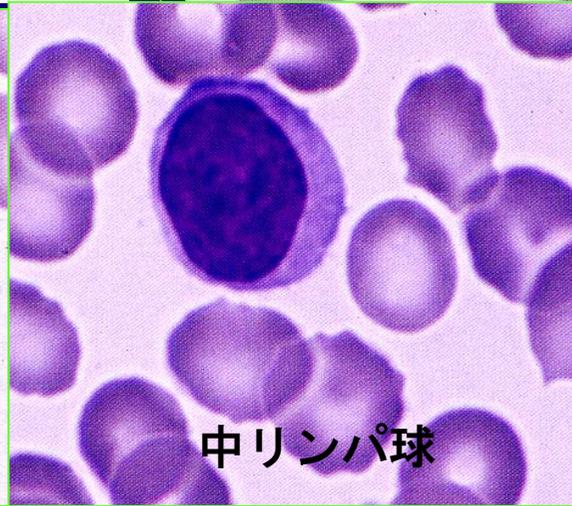
好中球



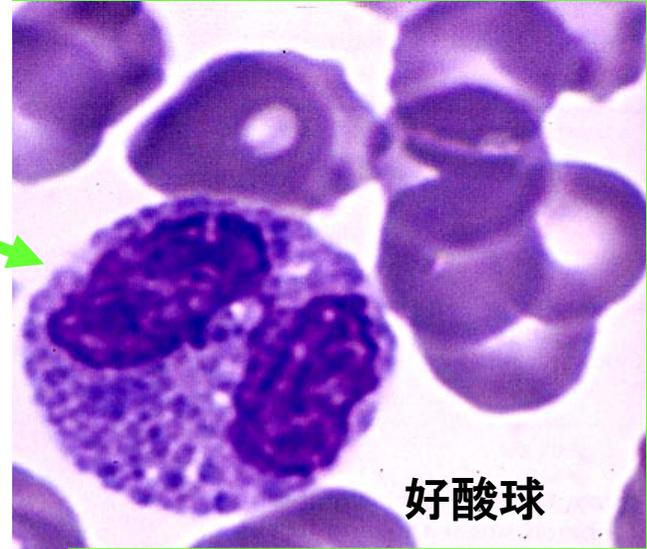
好塩基球



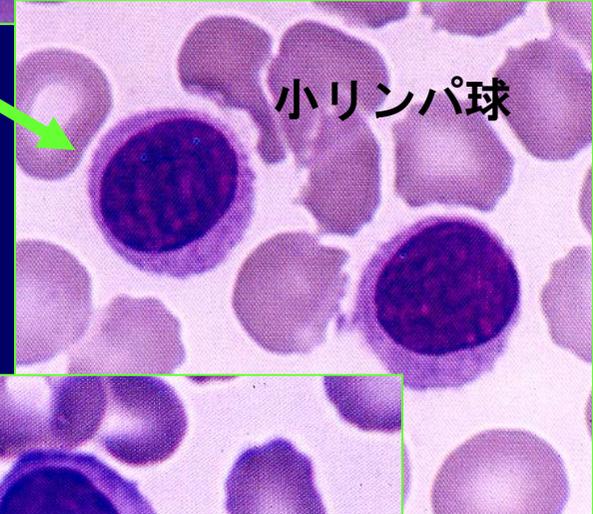
単球



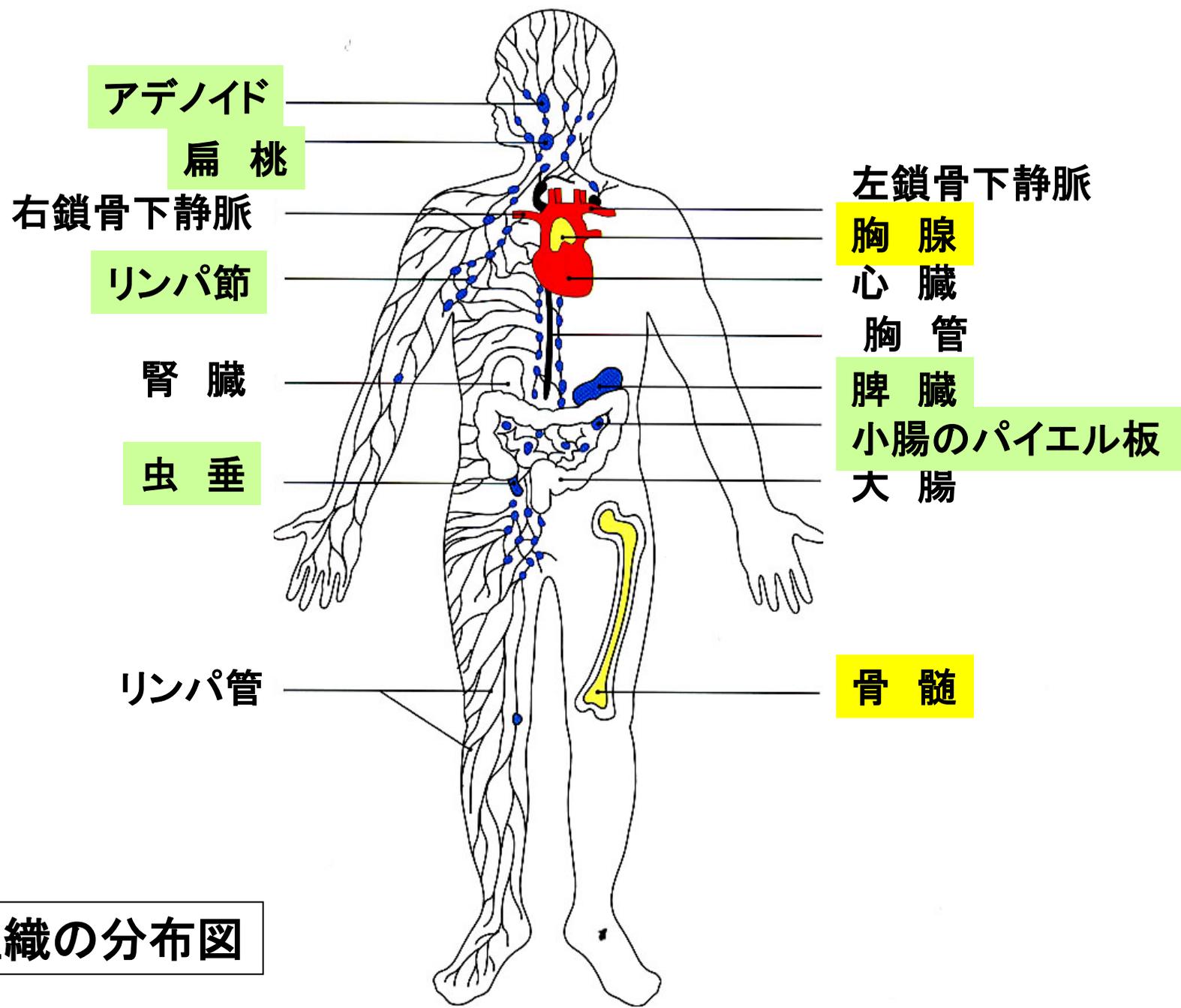
中リンパ球



好酸球



小リンパ球



リンパ組織の分布図

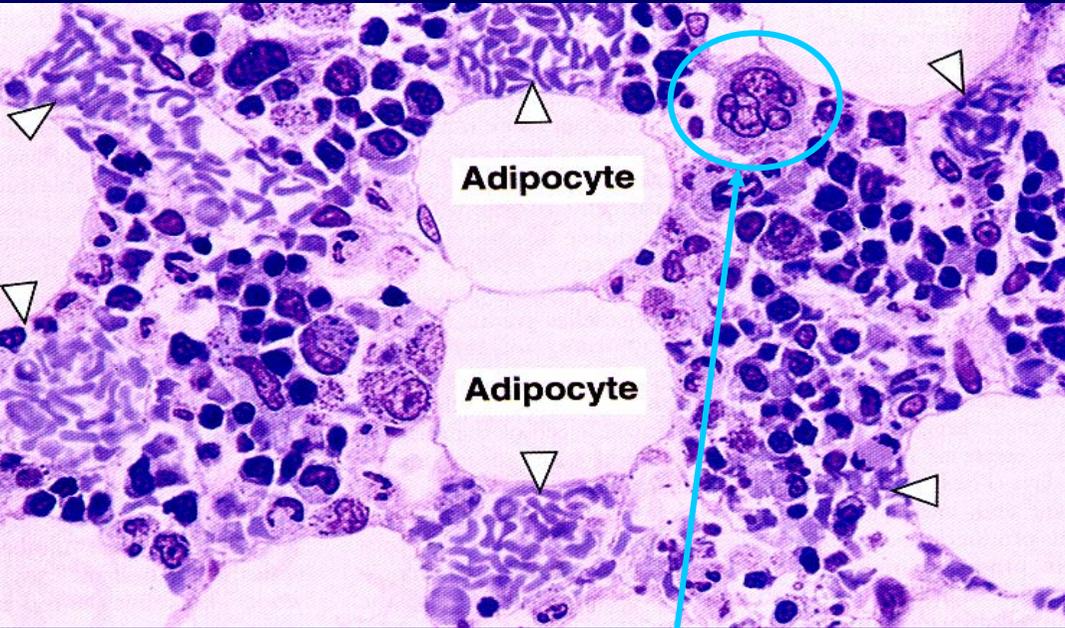
骨髓造血

血液幹細胞



①
赤血球造
血
(7日)

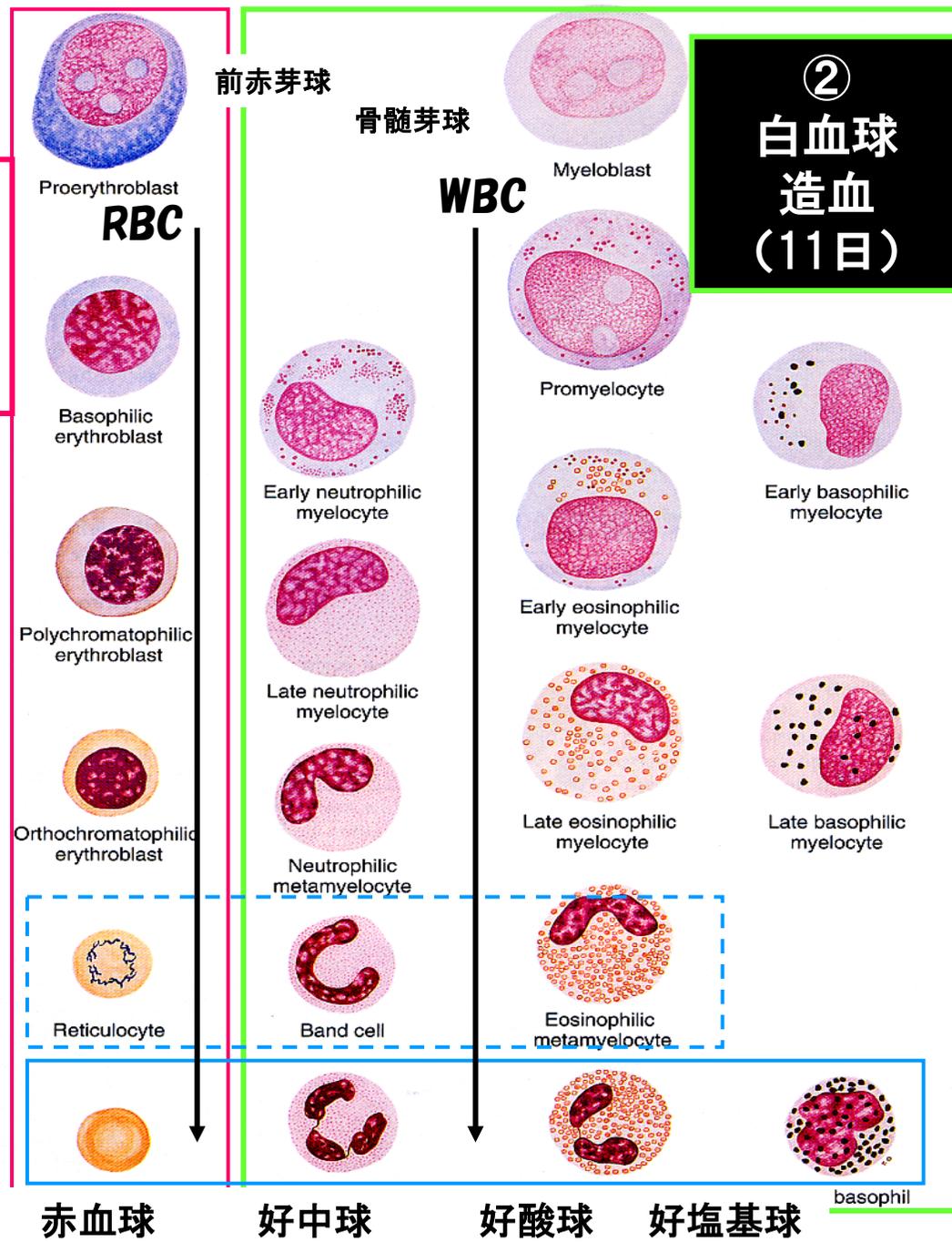
骨髓 (=造血組織)



Adipocyte

Adipocyte

巨核球：血小板を産生する



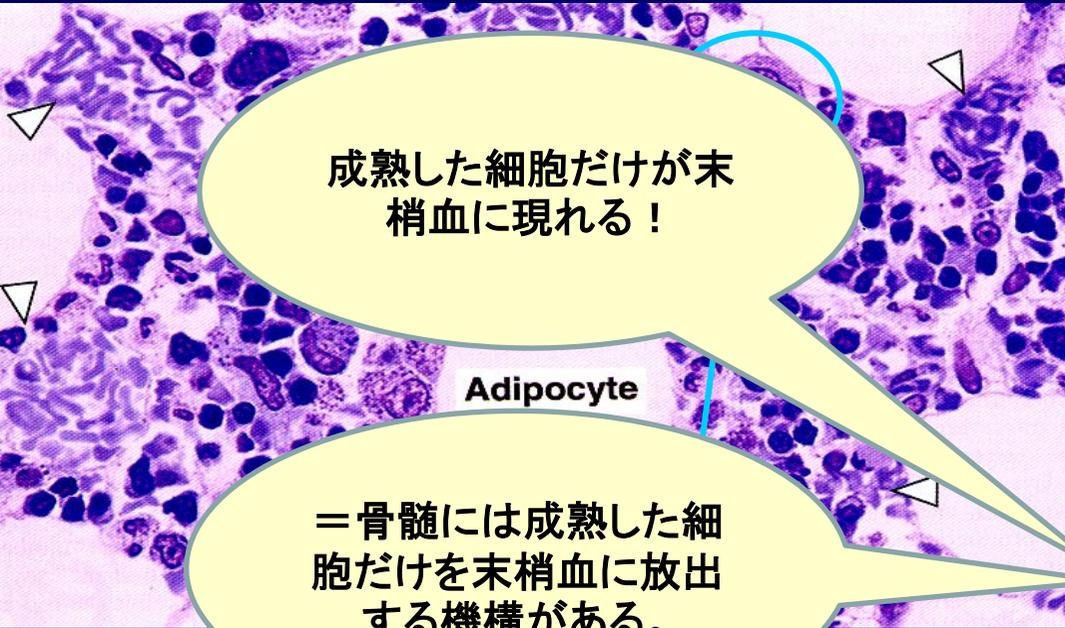
骨髓造血

血液幹細胞

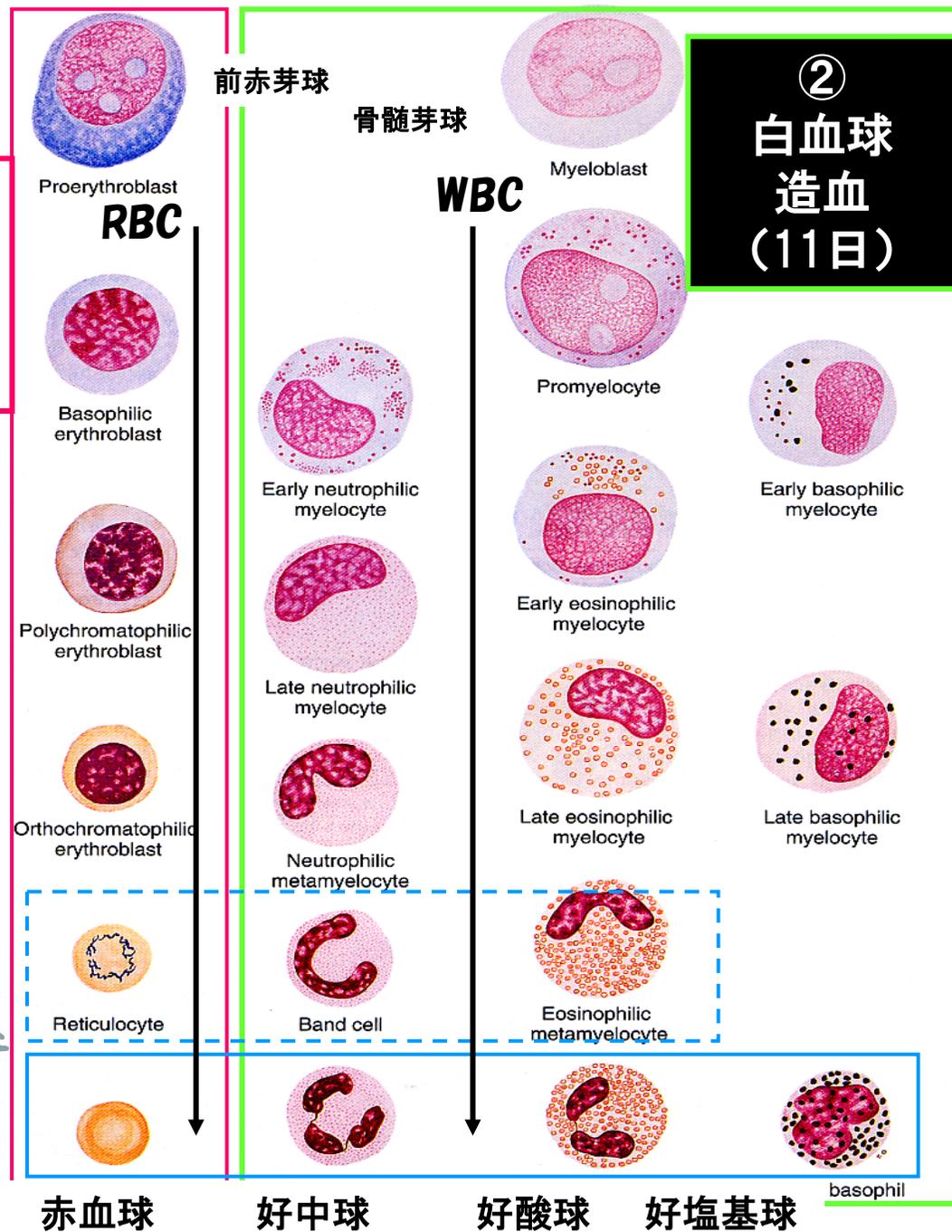


①
赤血球造
血
(7日)

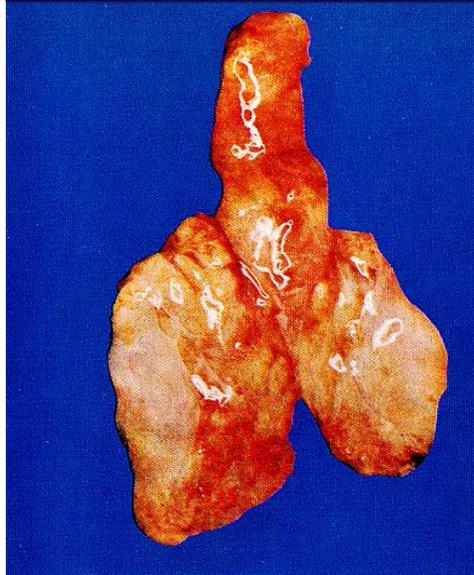
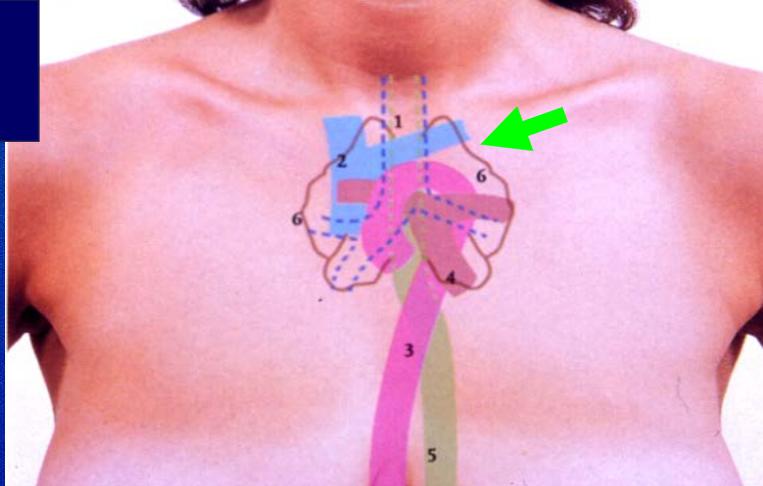
骨髓 (=造血組織)



巨核球：血小板を産生する

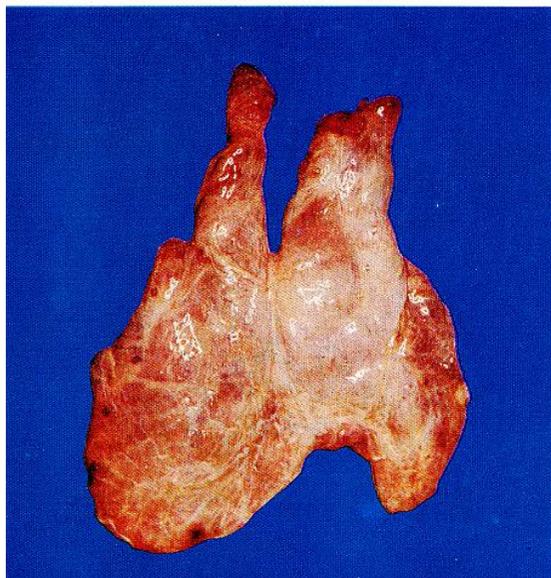
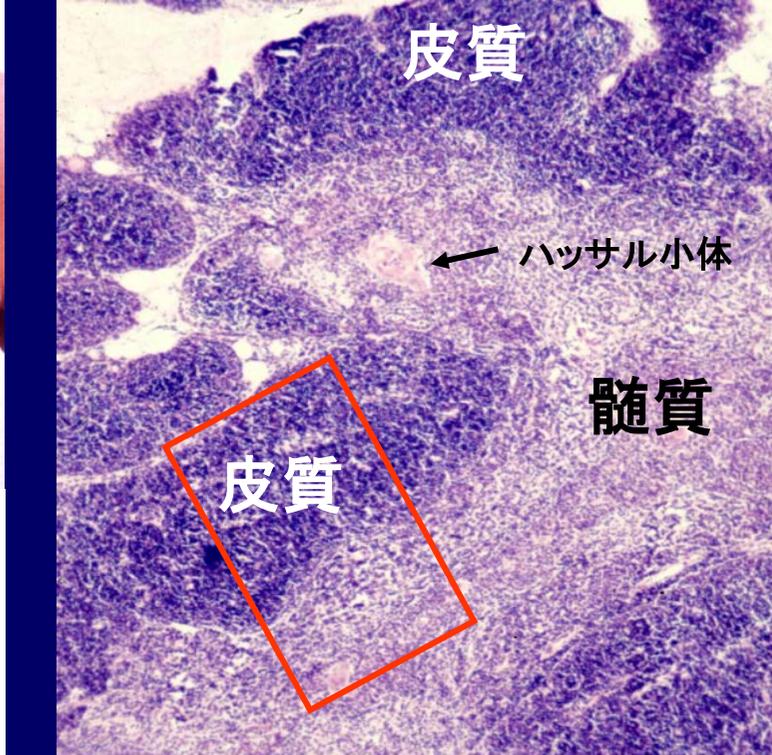


胸腺



正常成人の胸腺 (20g)

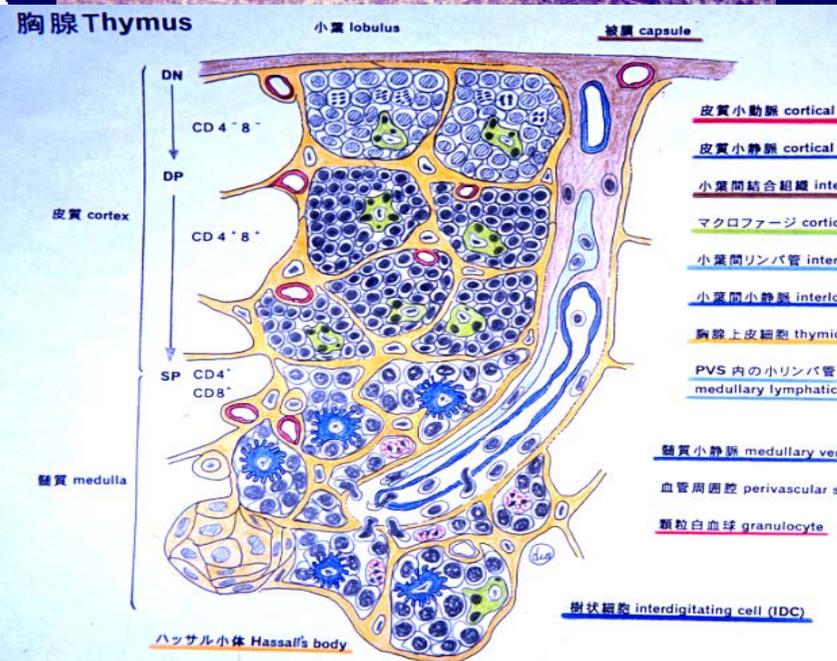
中枢(一次)
リンパ組織



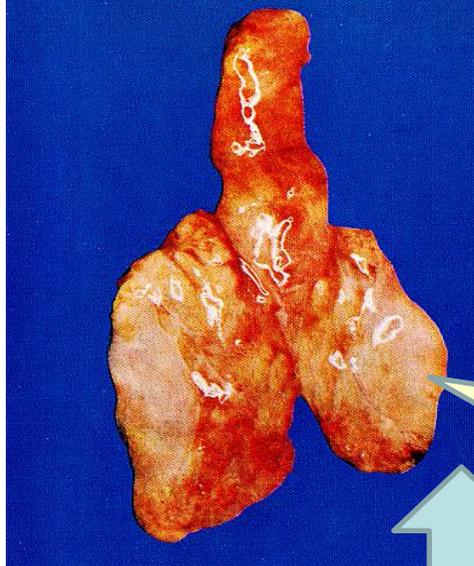
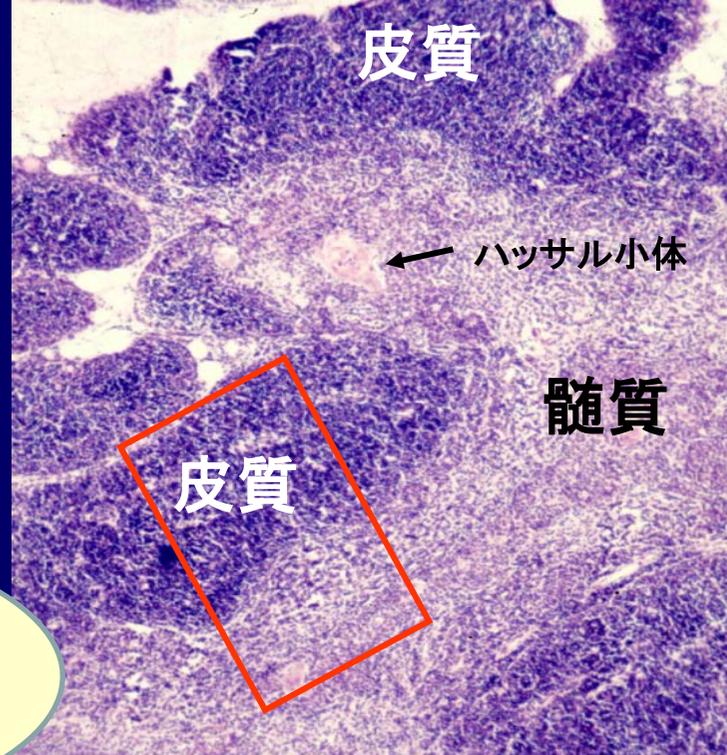
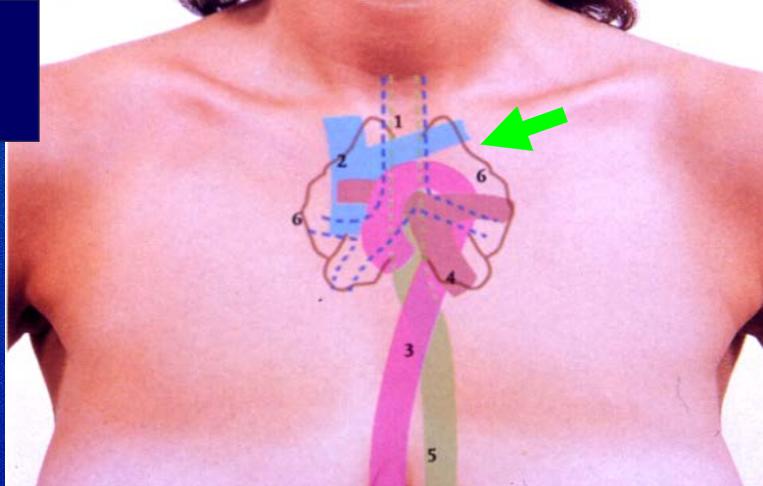
完全に実質性の胸腺 (18才 70g)



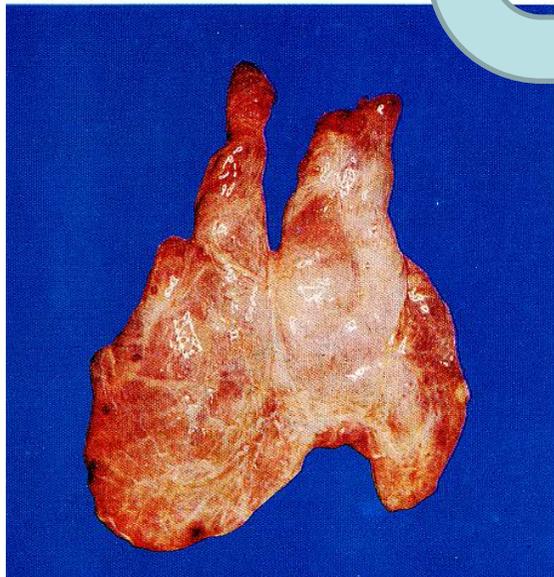
4ヶ月女児の胸腺 (50g)



胸腺



正常成人の胸腺 (20g)

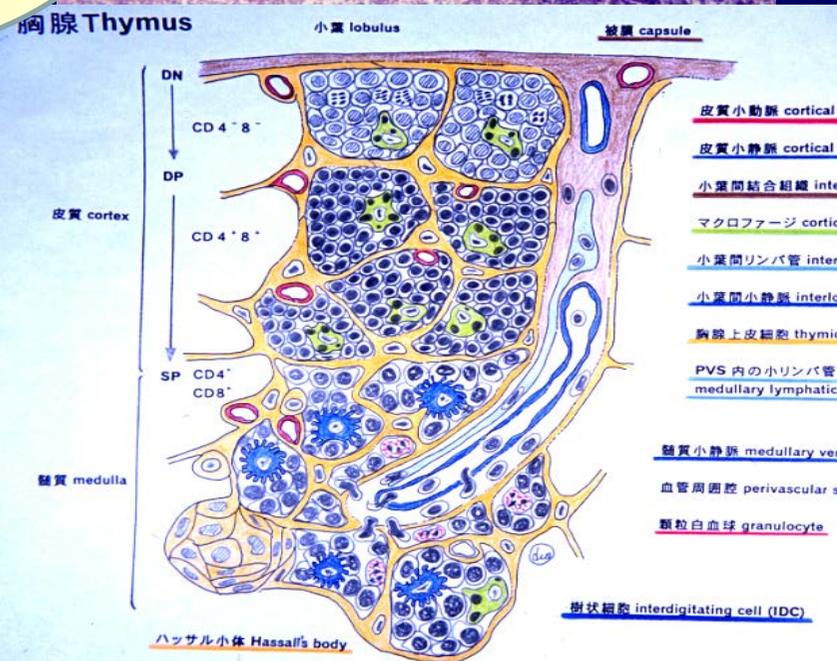


完全に実質性の胸腺 (18才 70g)



4ヶ月女児の胸腺 (50g)

胸腺(特に皮質)は
加齢とともに退縮する。
ストレスも強い
退縮誘導因子



健康成人で重さは
80~120g
一日に300リットル
以上の血液が通過。

血中の異物を
フィルターする役割。
不要血球の除去や、抗
体産生などの役割も重
要。

交通事故など外傷により破
裂することがある。
→ ショック → 脾摘必要

感染(特に伝染性単核症)
で脾腫が起こる。
→ 触診により脾臓破裂が
起こることがある

脾摘により肺炎球菌
感染症の発症と重症化が
起こりやすくなる。
→ 要ワクチン投与。

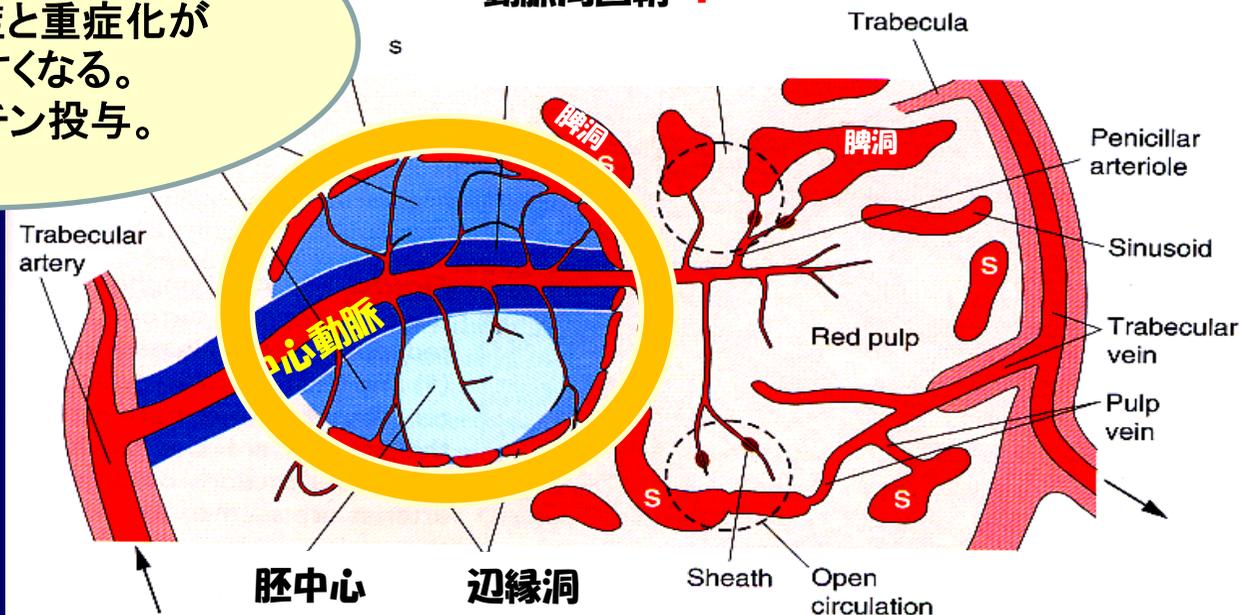
赤脾髄

白脾髄

(R)

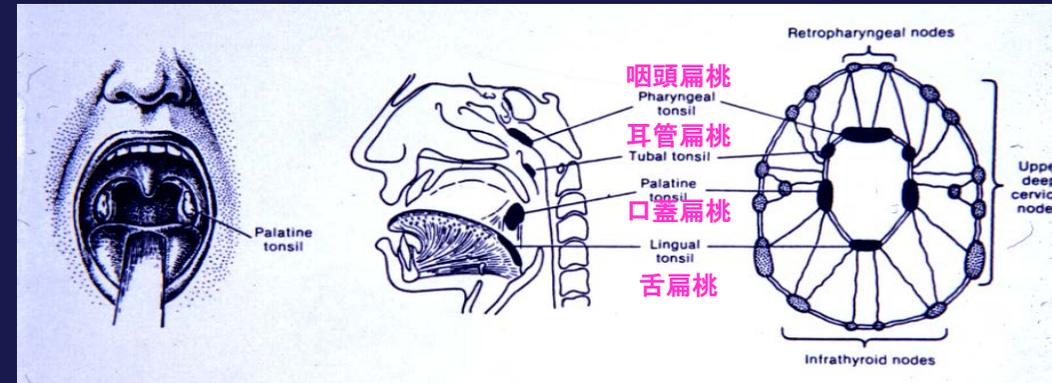
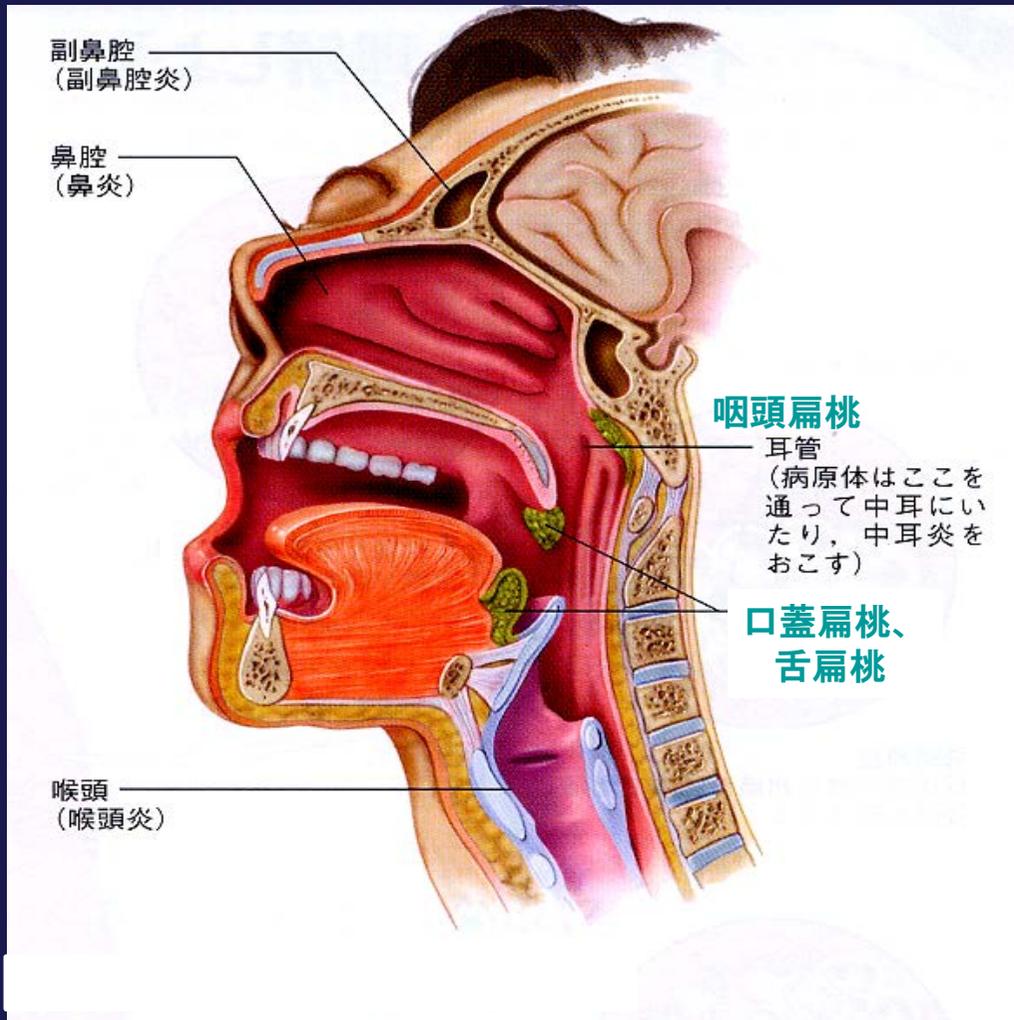
中心動脈

動脈周囲鞘:T

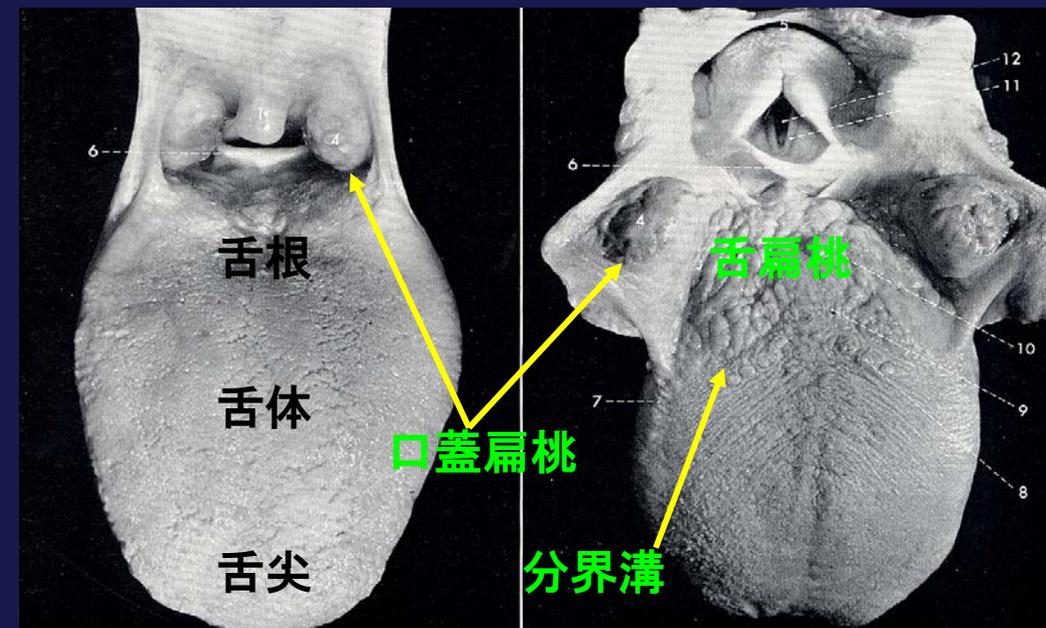


口腔・咽頭のリンパ組織

上部気道の感染部位 (ワルダイエルのリンパ咽頭輪)

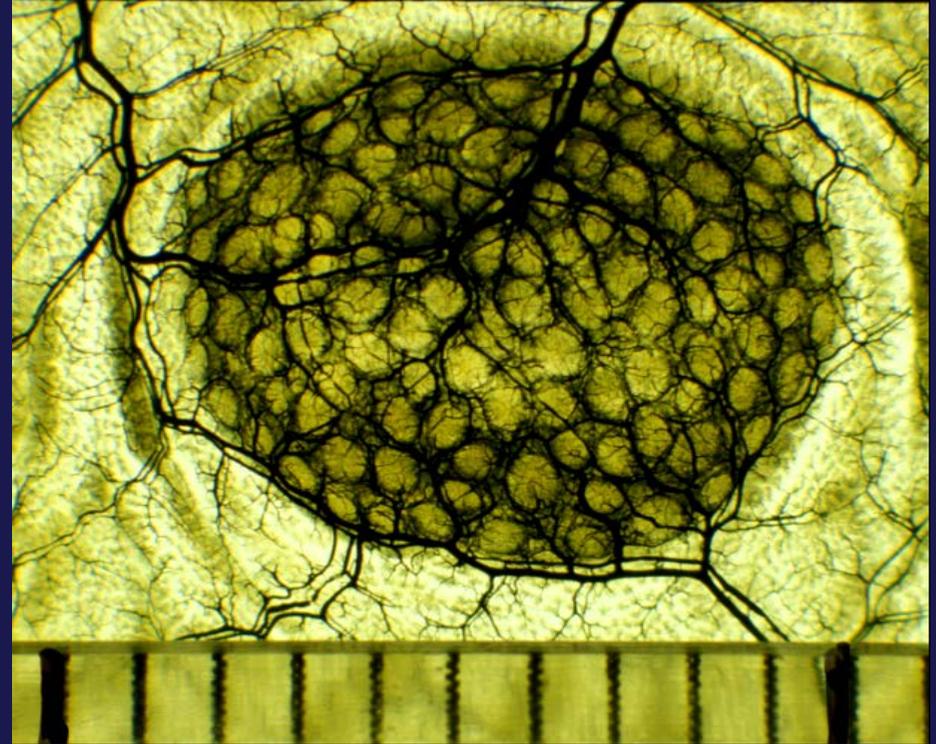


ワルダイエルのリンパ咽頭輪



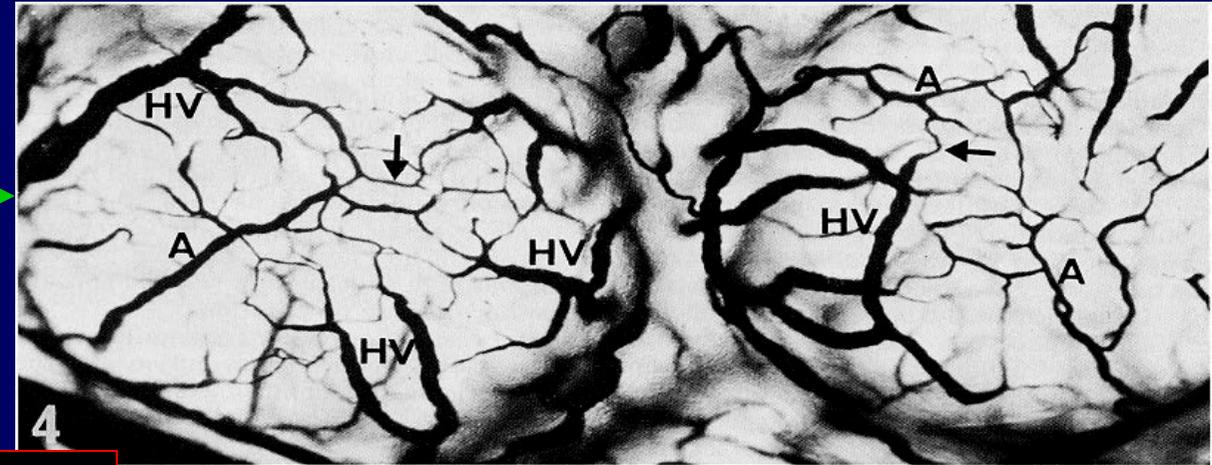
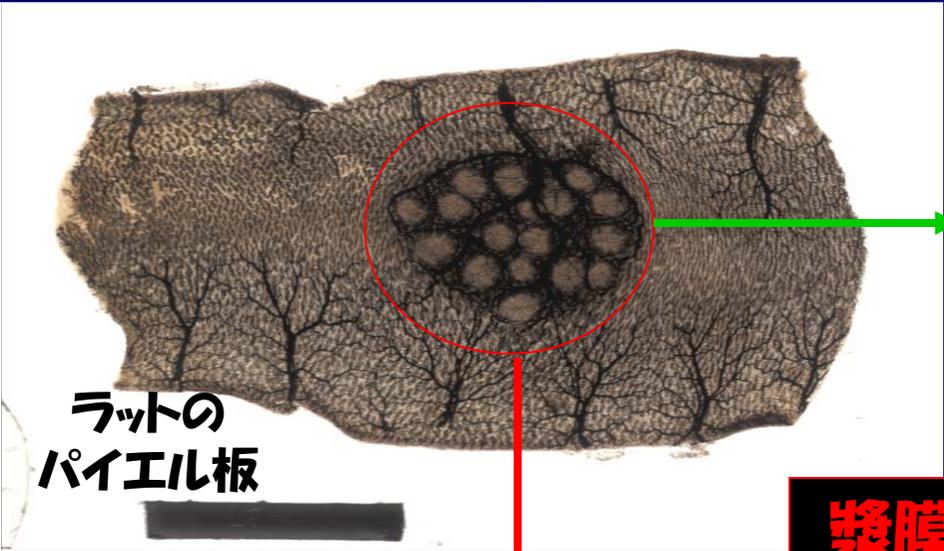


ヒトのパイエル板(粘膜側)



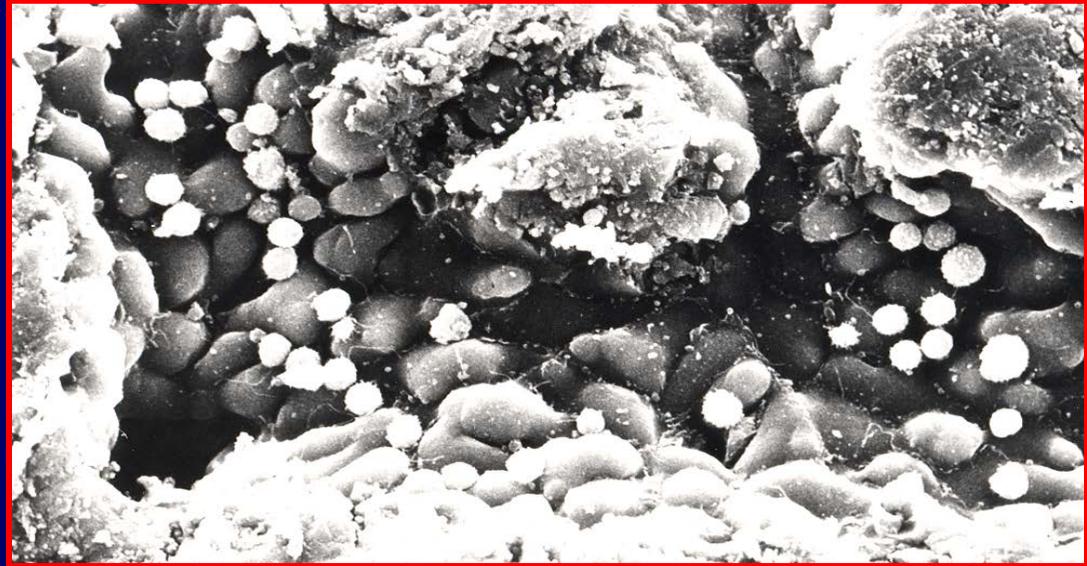
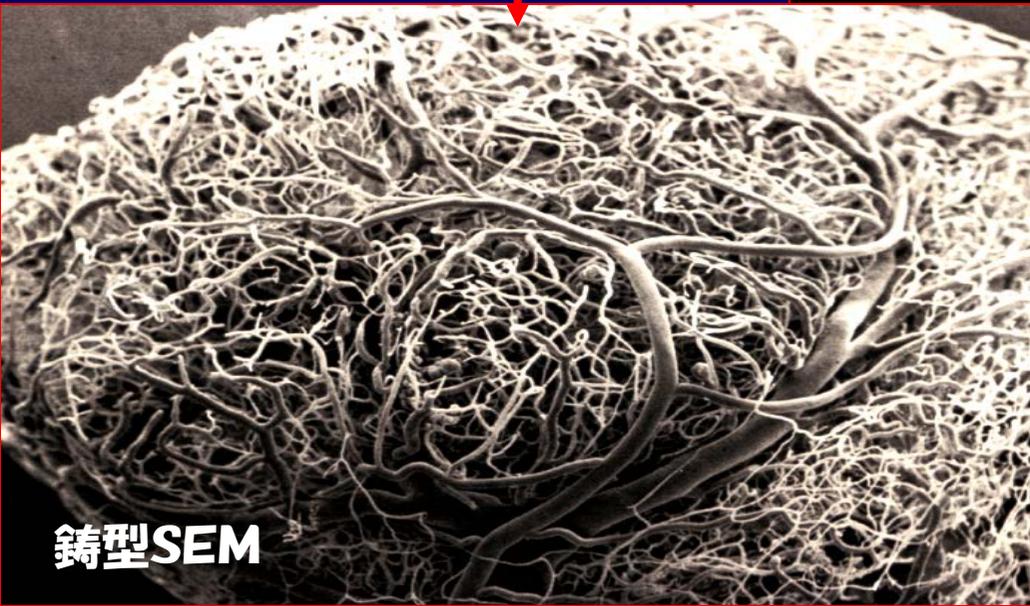
ウサギの
パイエル板
の血管網
(漿膜側)

リンパ小節内の血管、高内皮性細静脈(HEV) パイエル板の漿膜側(上)及び断面(下)



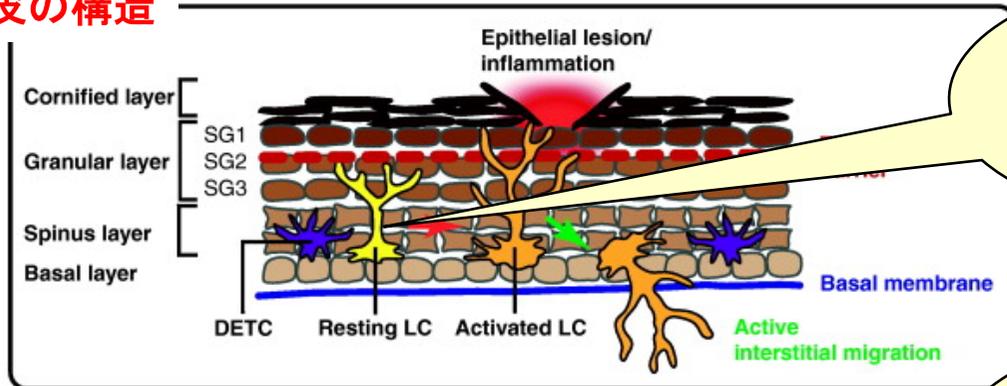
漿膜側

高内皮性細静脈(HEV)



輸入リンパ管、輸出リンパ管、リンパ節

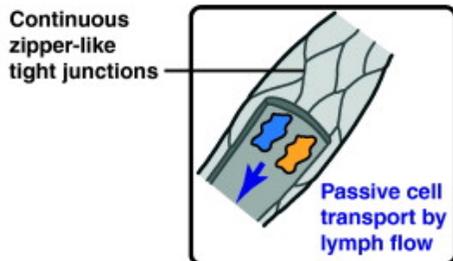
上皮の構造



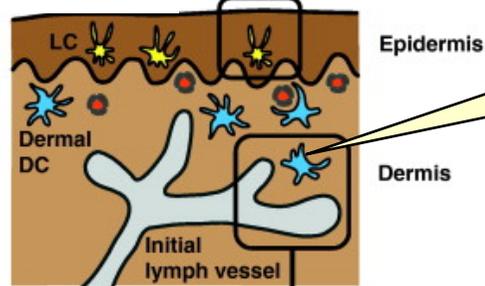
ランゲルハンス細胞
半減期:
50~80日

真皮樹状細胞
半減期:
約14日

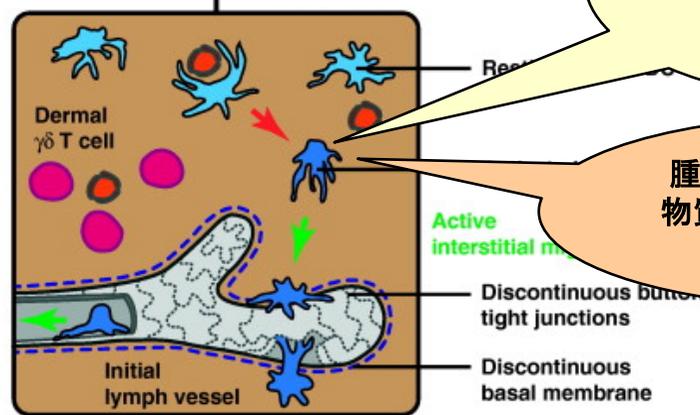
リンパ管の構造



皮膚の構造



真皮の構造

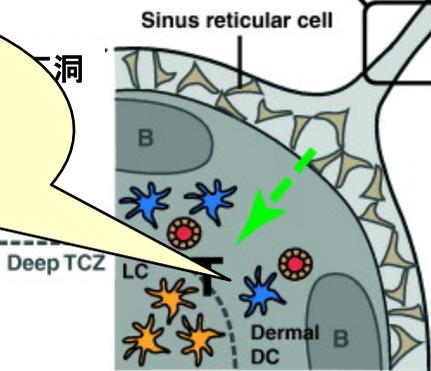


抗原刺激を受けたDCは
CCR7発現が高くなり、
リンパ管内皮細胞で産生
されるCCL21により、リン
パ管内に移動する

腫瘍細胞から産生される
物質がDCにおけるCCR7の
発現を阻害する！

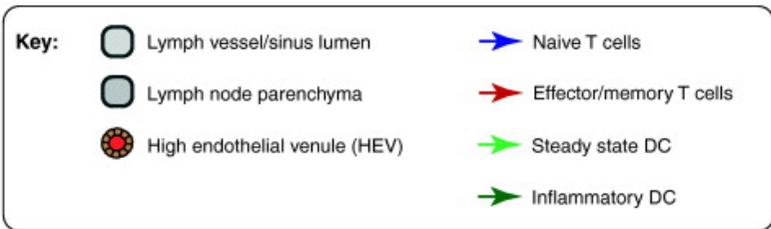
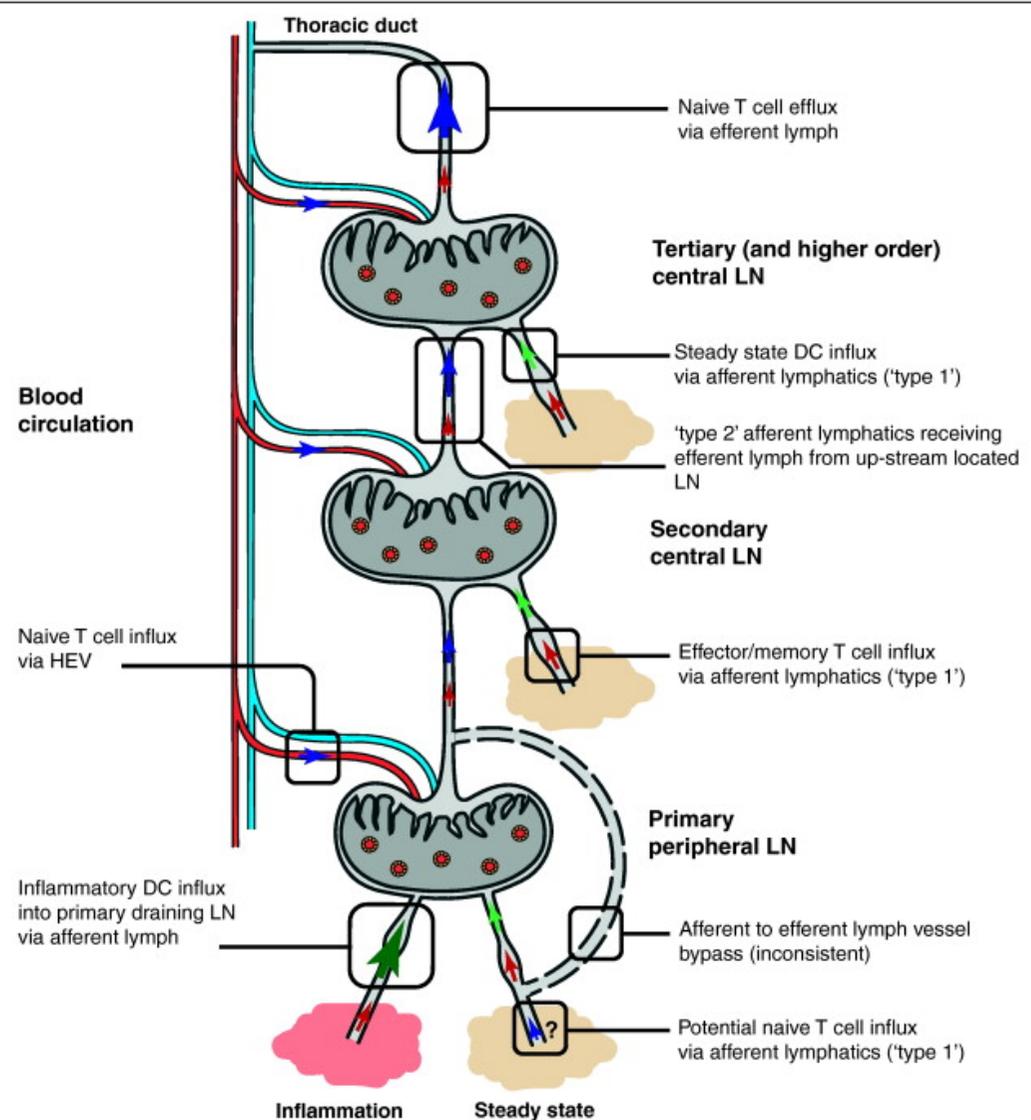
リンパ節へ移動
した樹状細胞は
そこで死滅する

所属リンパ節



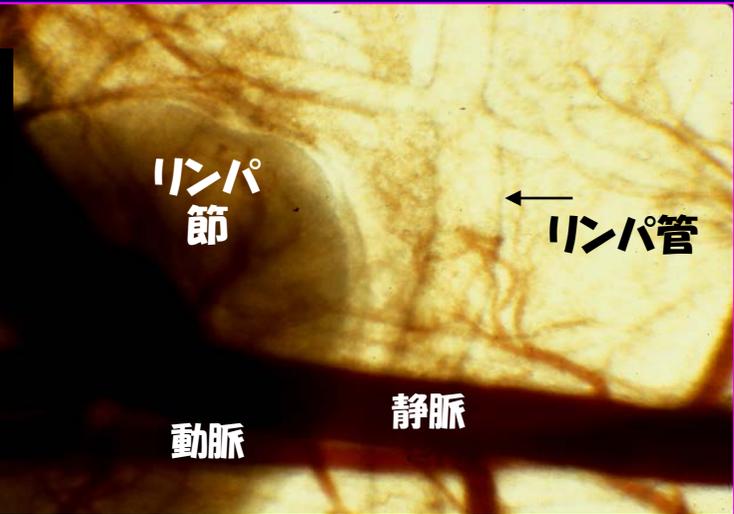
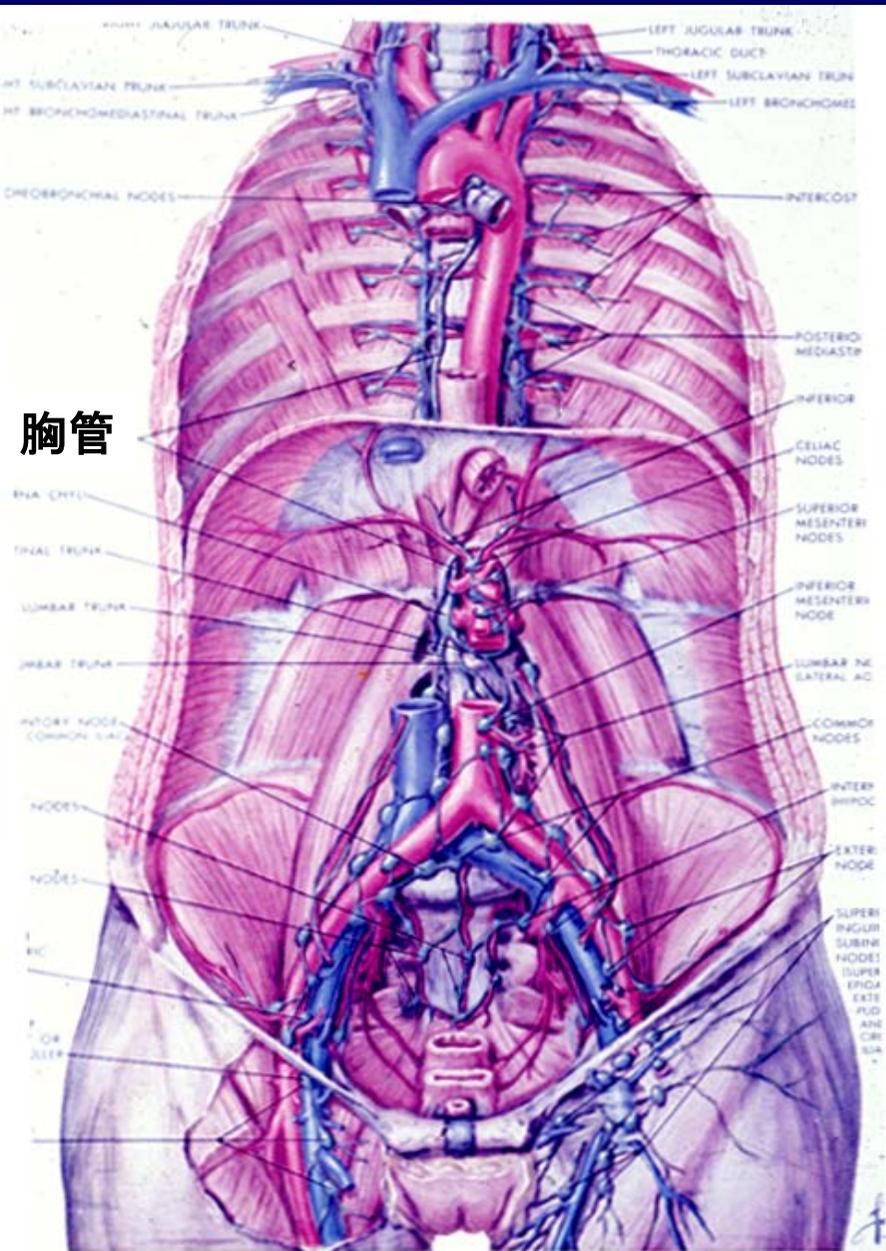
Förster, R et al.
Trends Immunol.,
2012

リンパ節はリンパ管を介して鎖のようにつながっている。遠位のリンパ節は末梢からの組織液、細胞などを回収し、より近位（上流）のリンパ節に情報を伝達する。



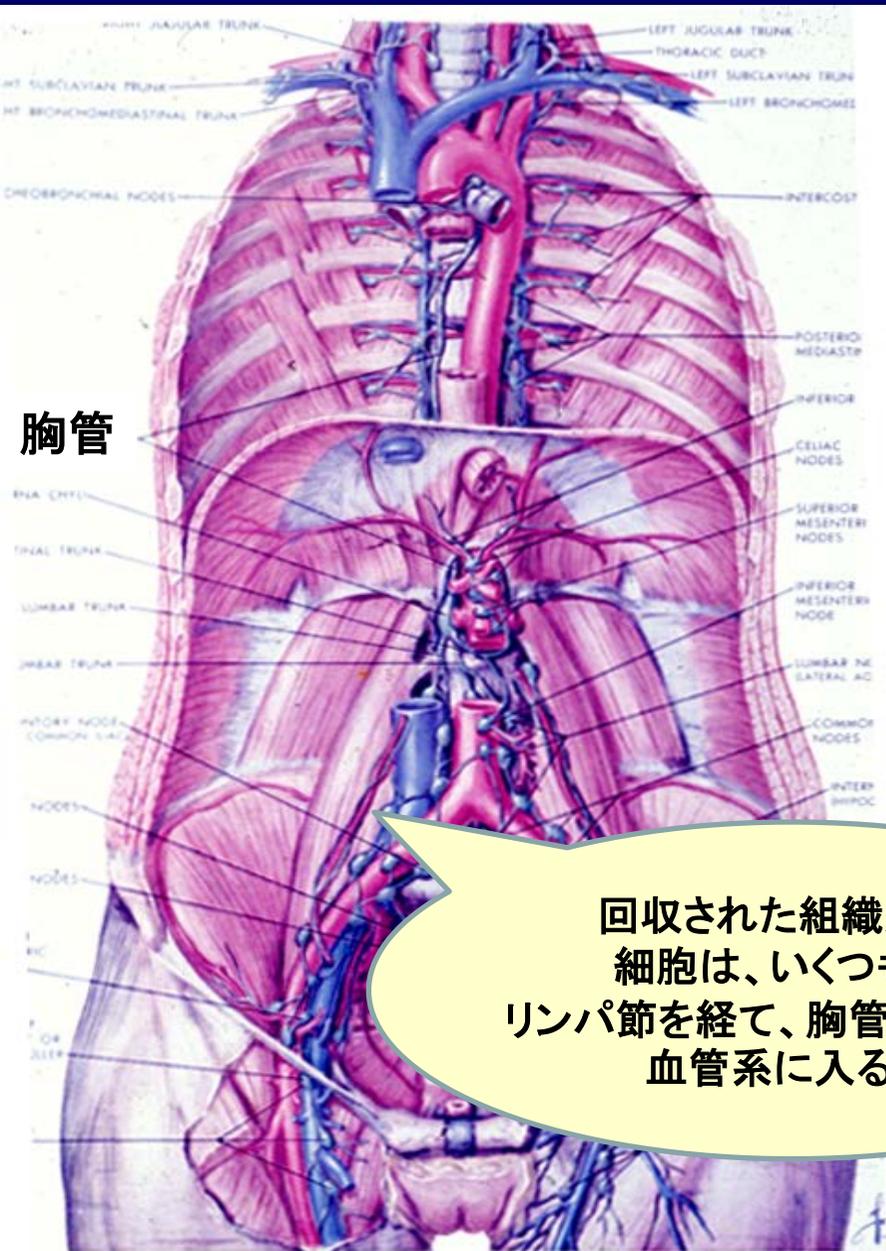
Förster, R et al.
Trends Immunol.,
2012

リンパ系

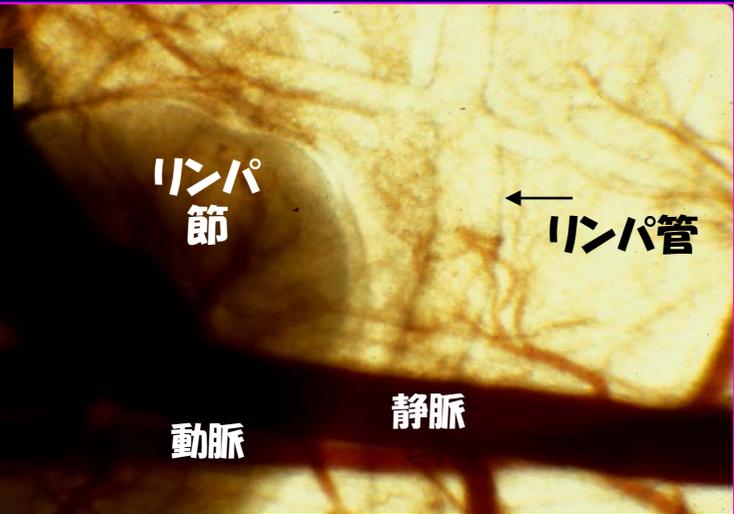


2 皮下に色素を入れる。
(24コマ/1sec - 8コマ/1sec)
色素(エバンス・ブルー)を入れると
リンパ節が浮び上る。

リンパ系



胸管

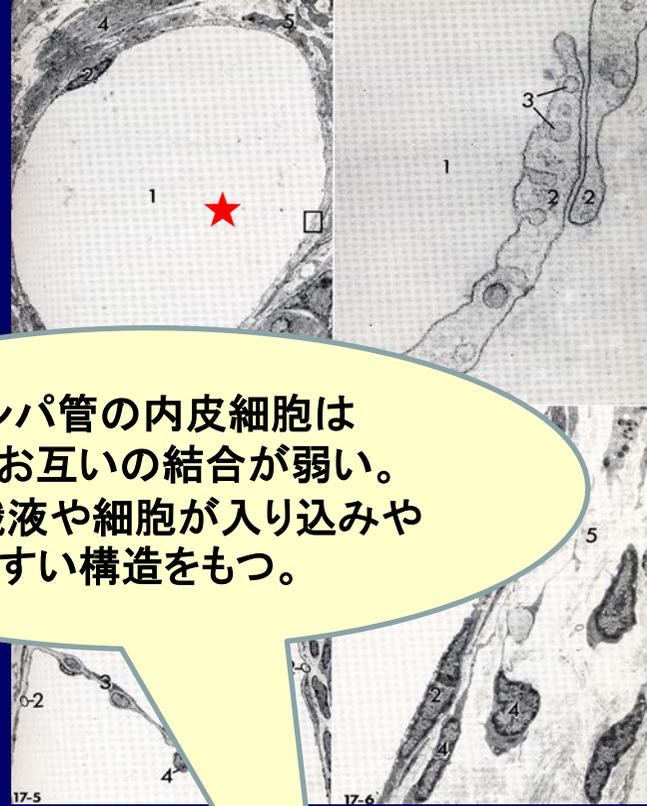
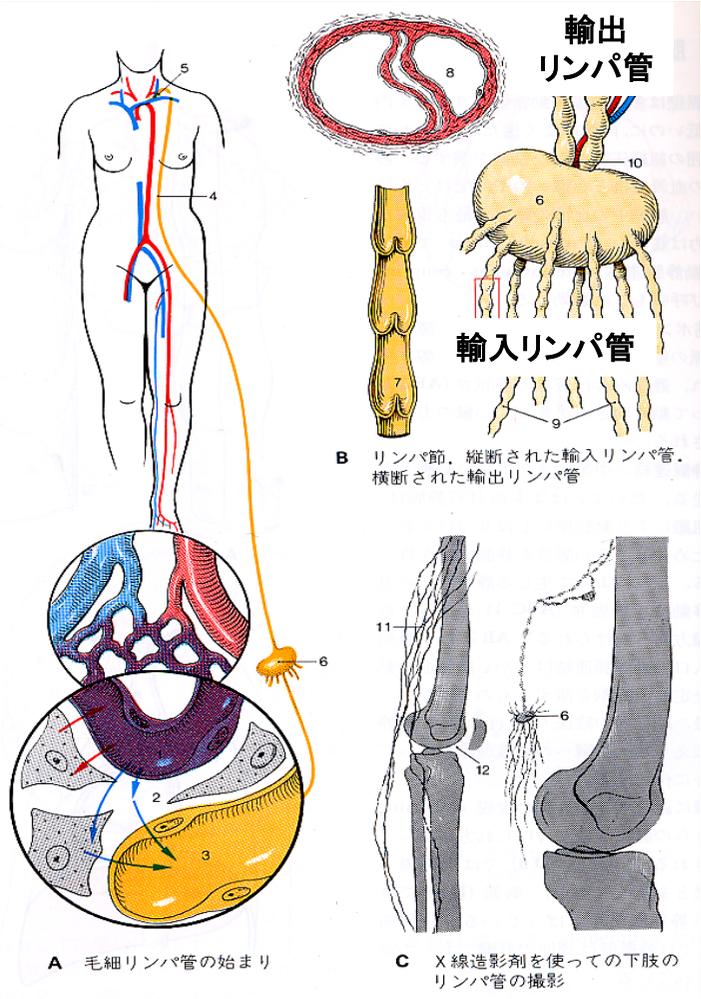


回収された組織液や細胞は、いくつかのリンパ節を経て、胸管に到達し、血管系に入る。

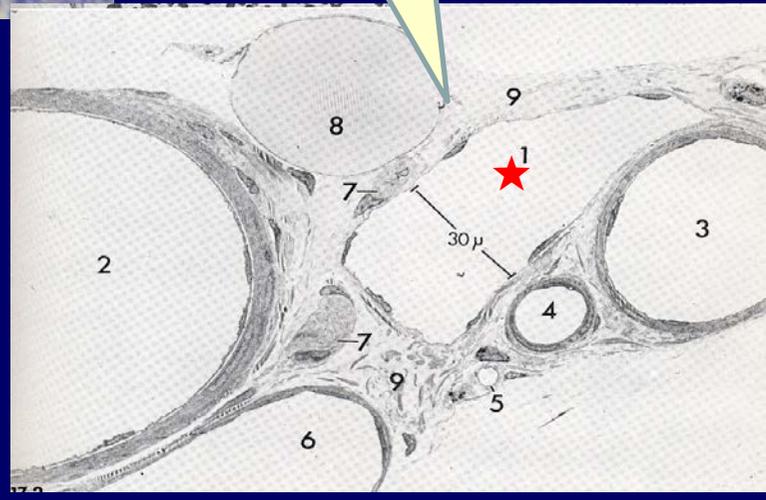
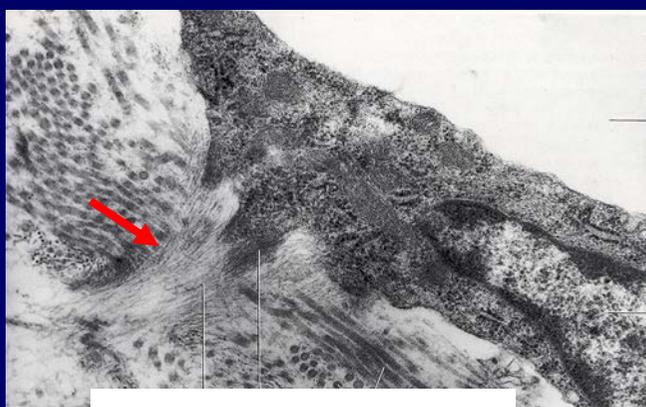


リンパ節はその灌流域から組織液、細胞などを回収する。
= 生体防衛の最先端の砦

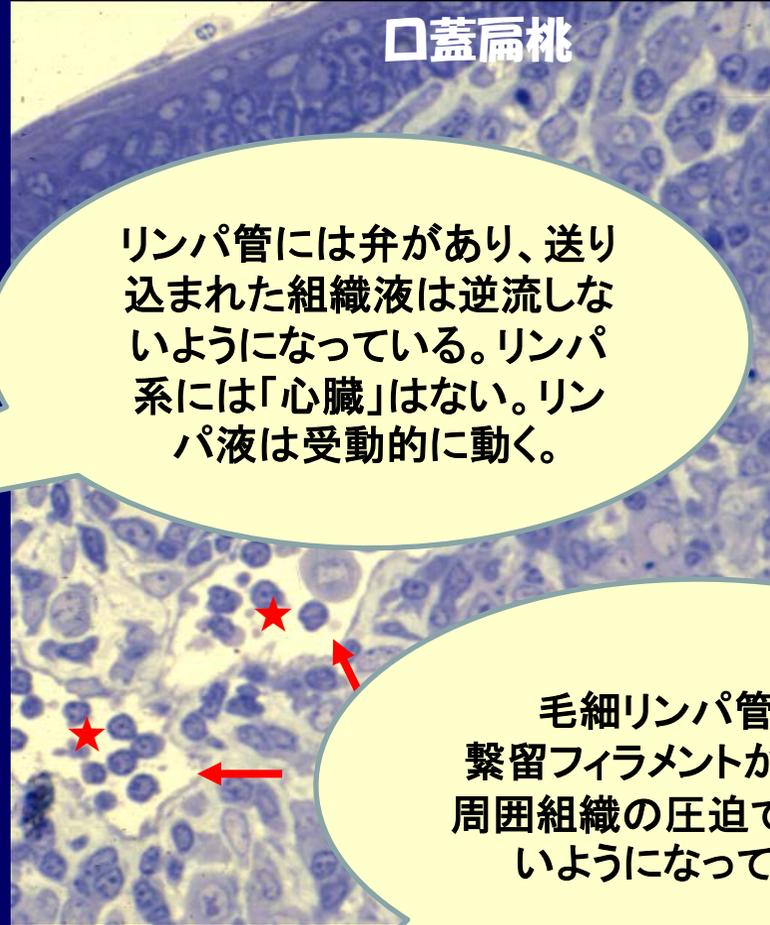
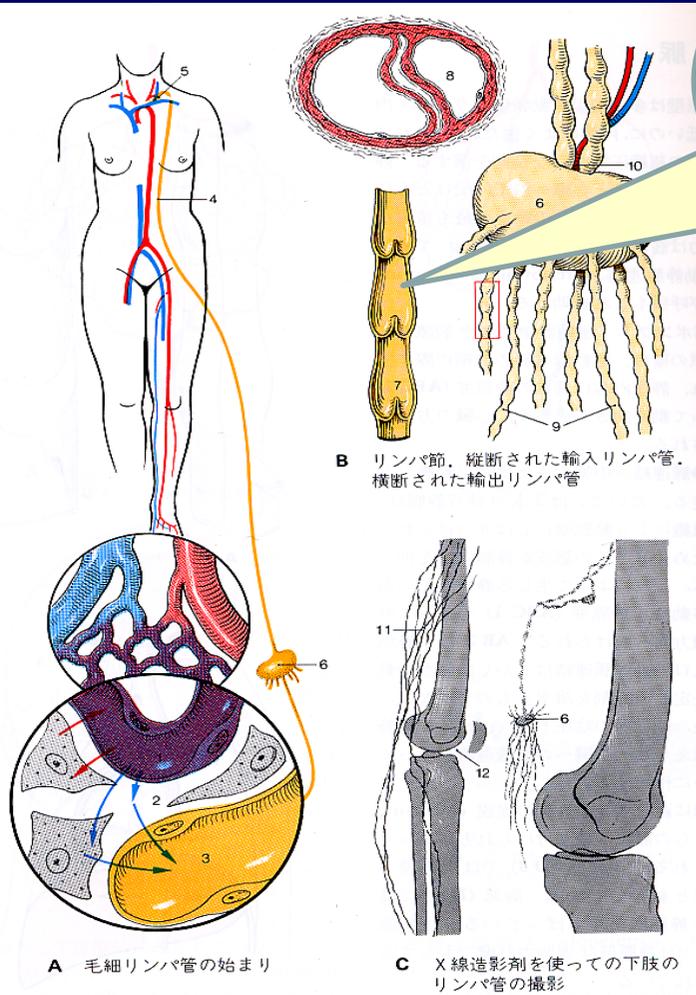
リンパ管



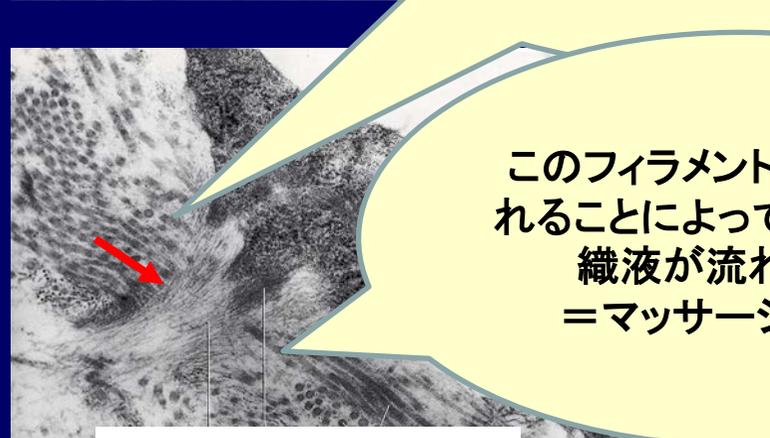
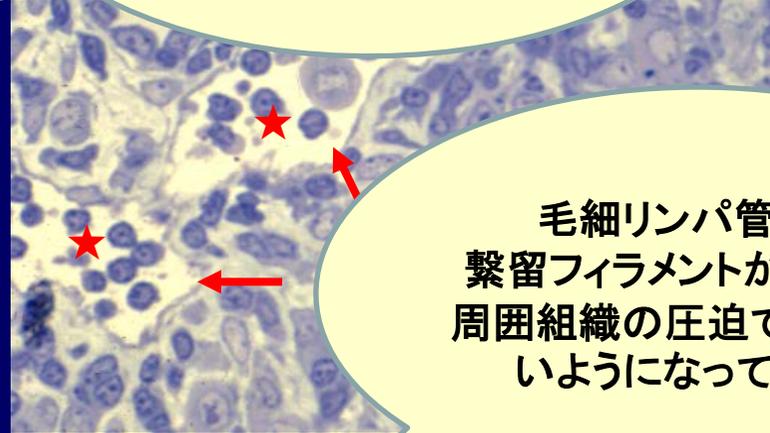
リンパ管の内皮細胞は薄く、お互いの結合が弱い。
 = 組織液や細胞が入り込みやすい構造をもつ。



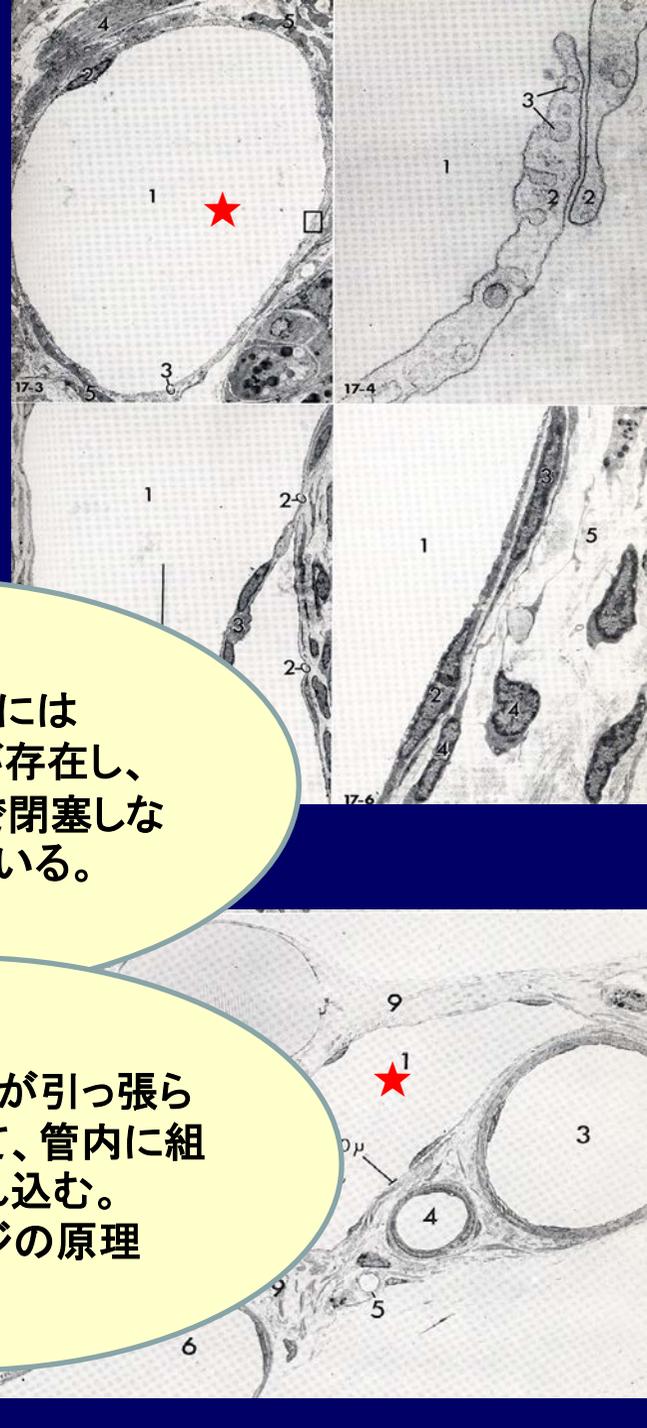
リンパ管

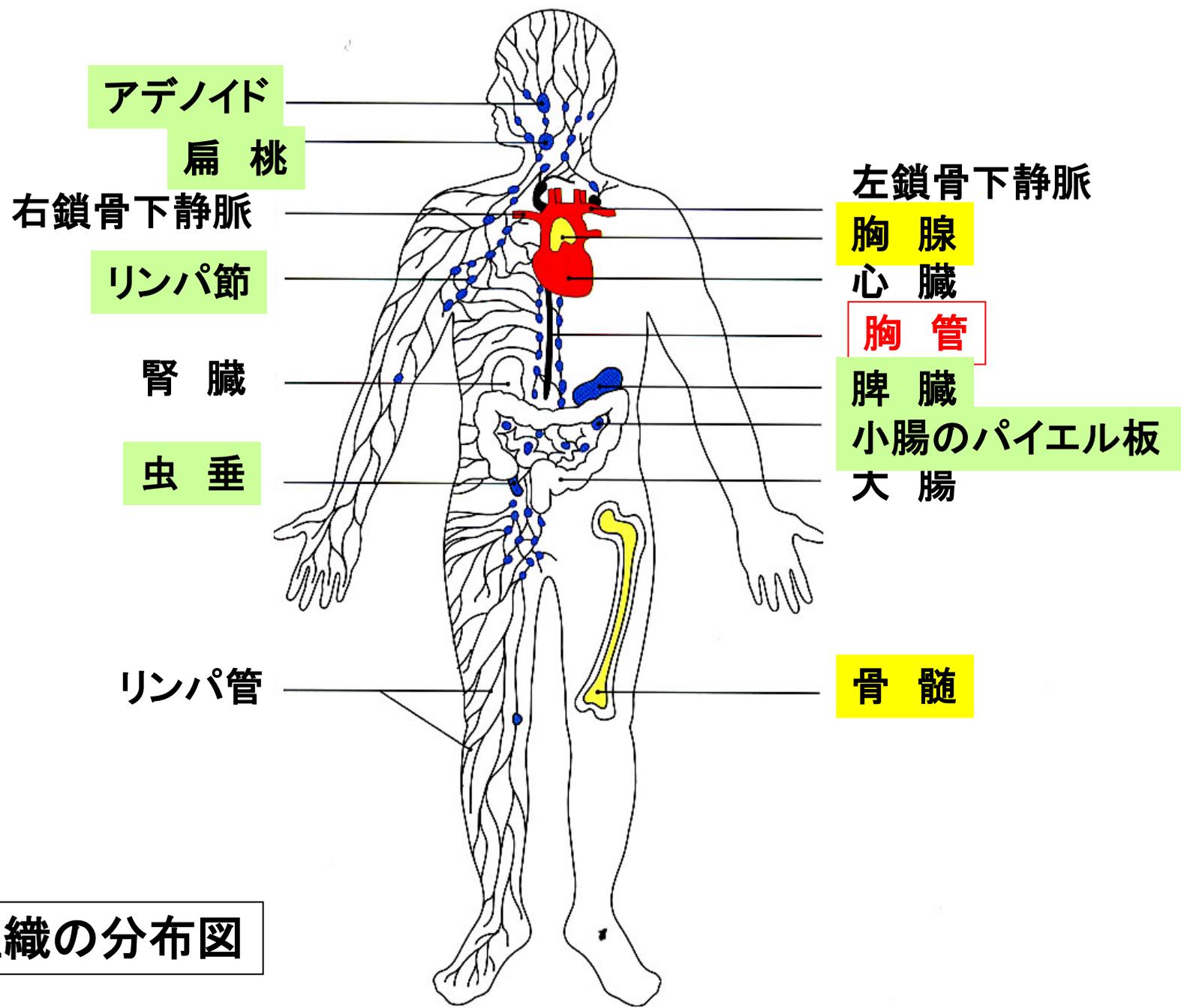


リンパ管には弁があり、送り込まれた組織液は逆流しないようになっている。リンパ系には「心臓」はない。リンパ液は受動的に動く。



繫留フィラメント





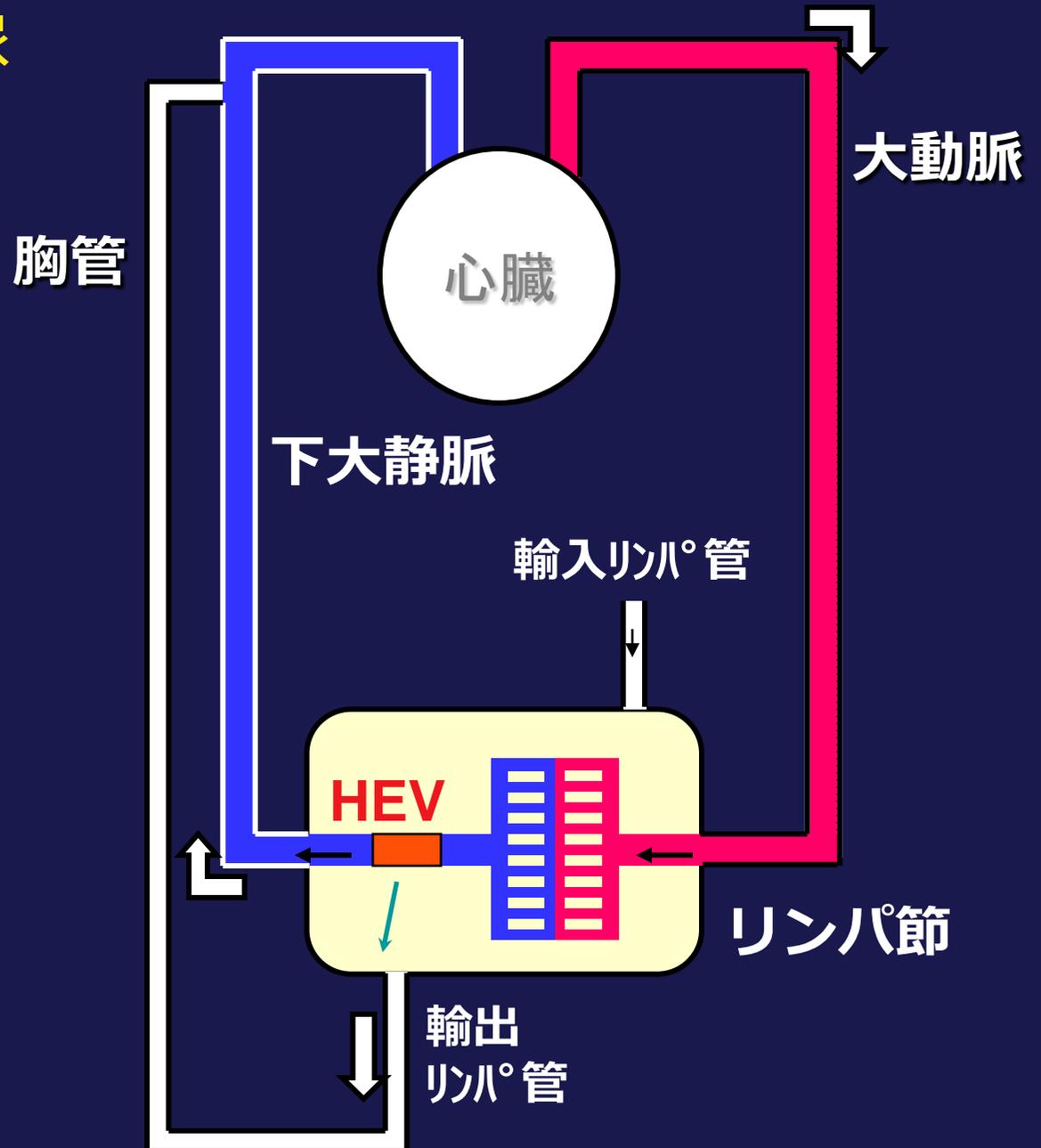
リンパ組織の分布図

リンパ球再循環現象

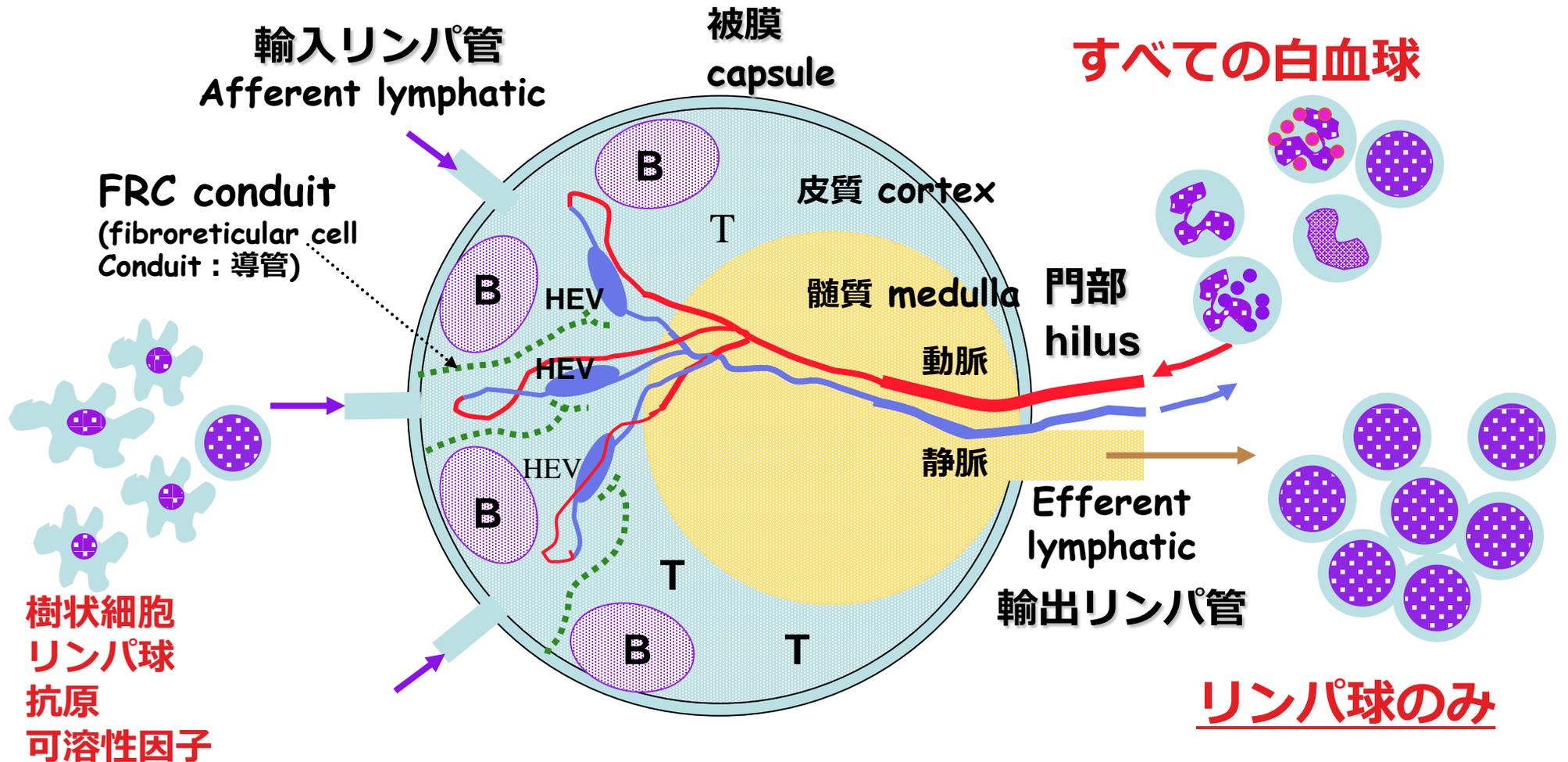
リンパ球は血管系とリンパ系という二つの循環系を用いて体内を再循環している

リンパ球が血管系からリンパ系へと移行する際には、必ずHEV (High Endothelial Venule) とよばれる血管を通り抜ける。

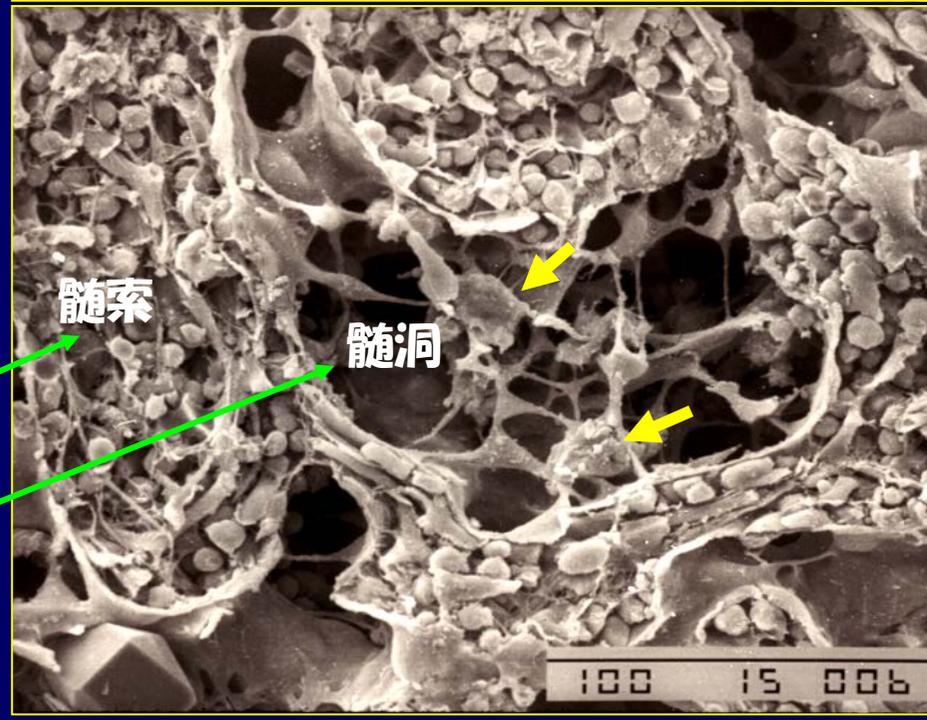
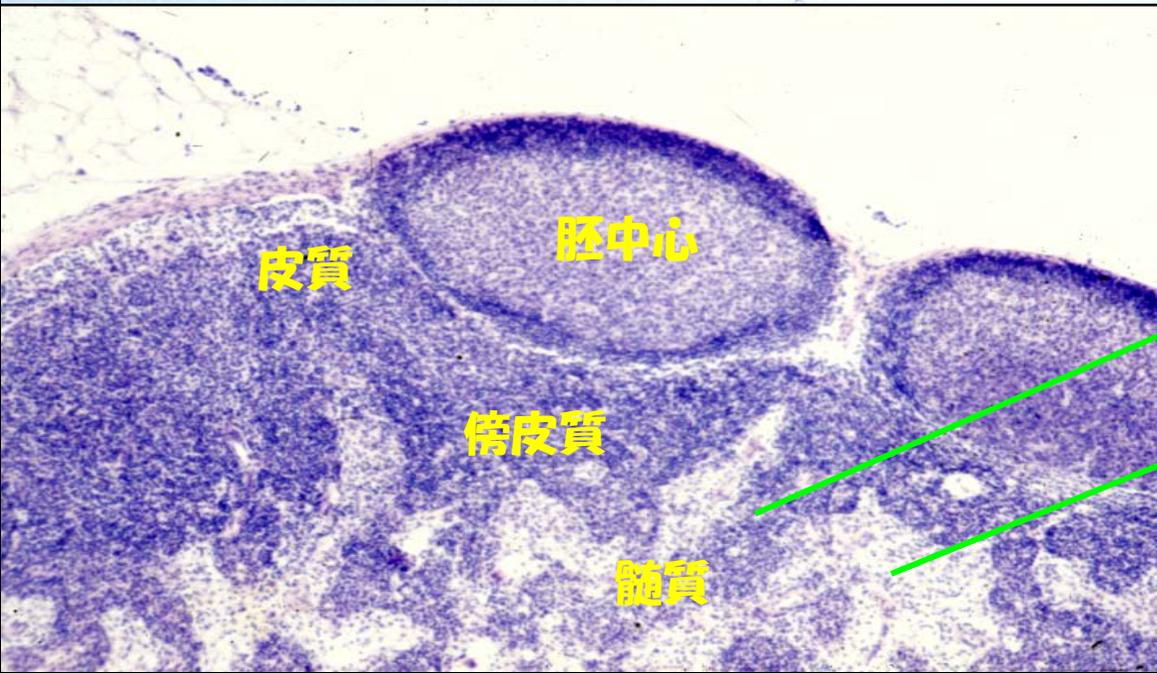
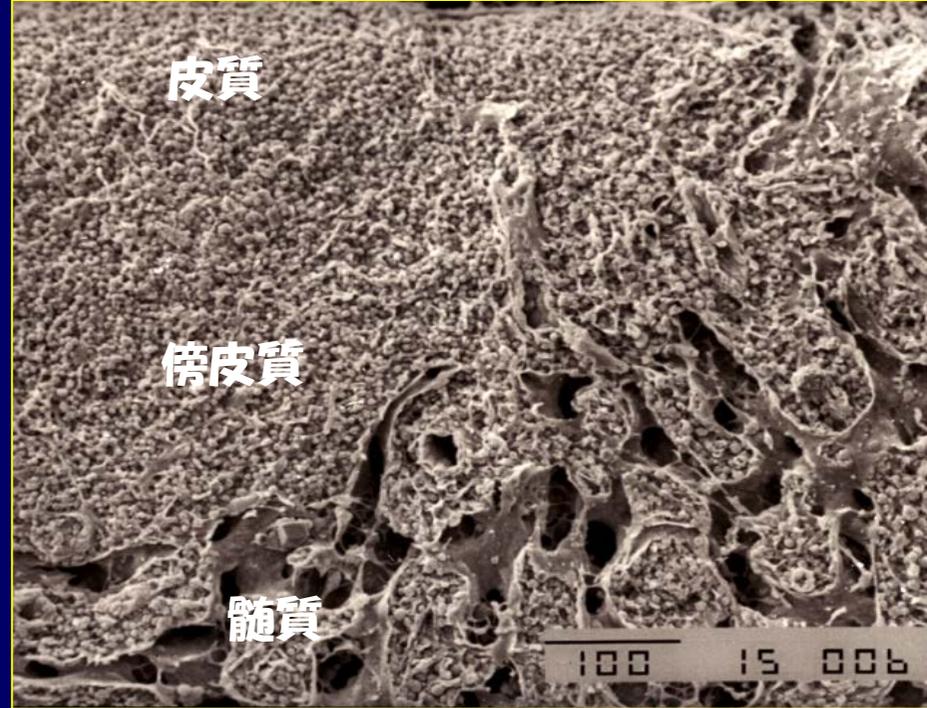
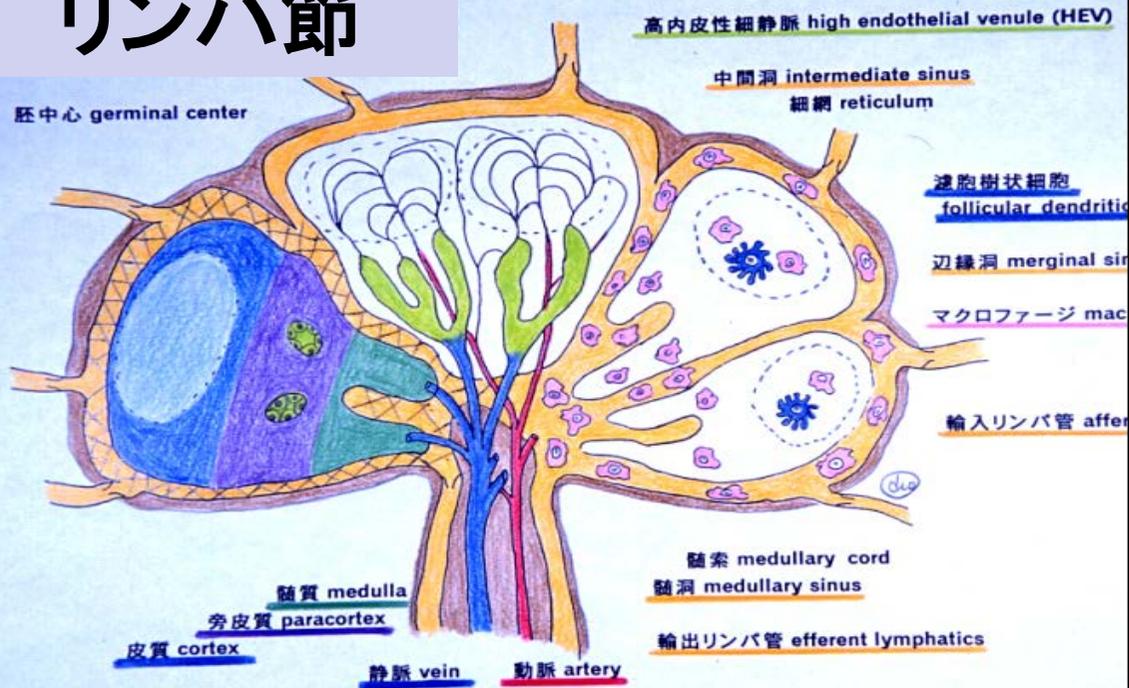
血管系：上水道
リンパ系：下水道



リンパ節の構造とリンパ球の動き



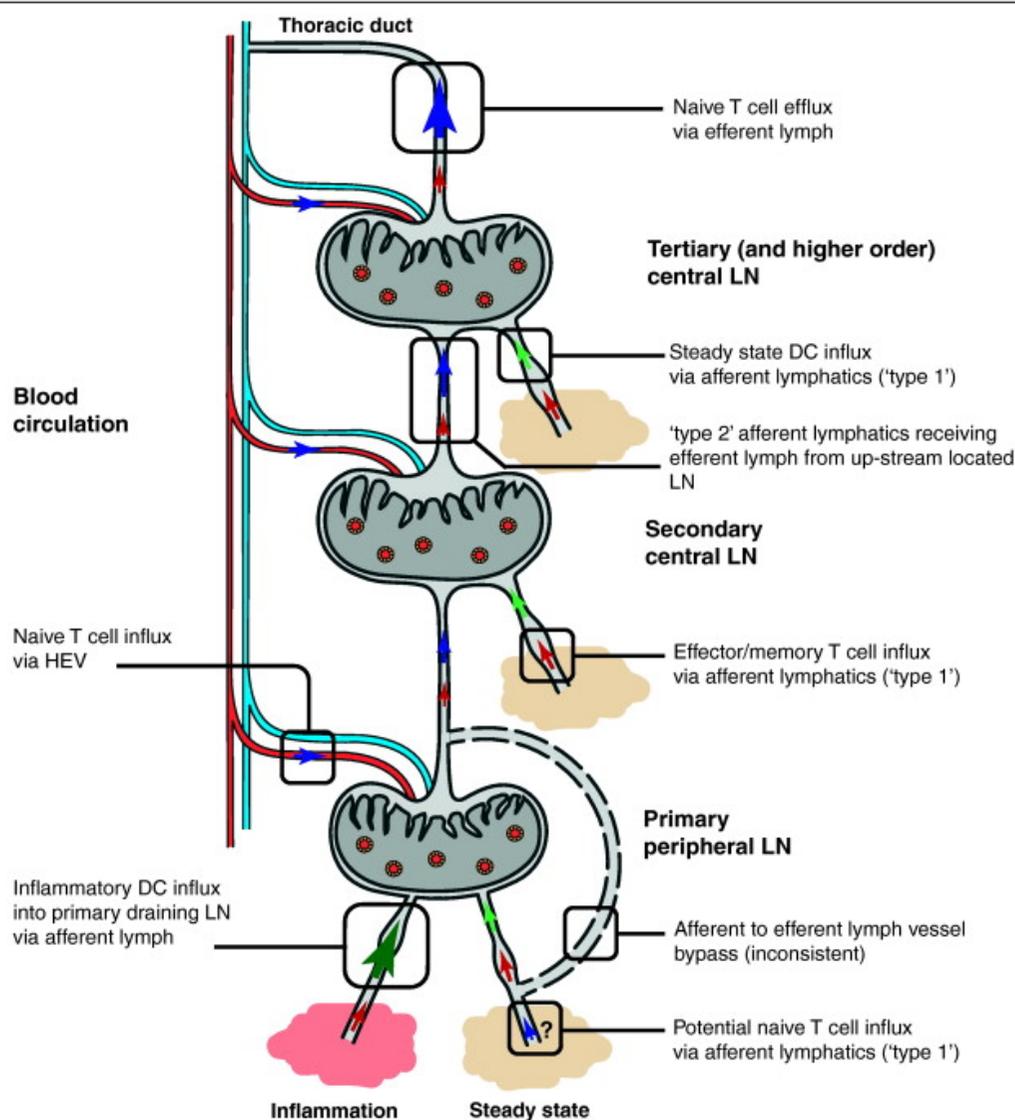
リンパ節



ナイーブT細胞と メモリータイプT細胞・ 樹状細胞の 通り道は異なる。

ナイーブT細胞：
HEVを介して血行性に動く。

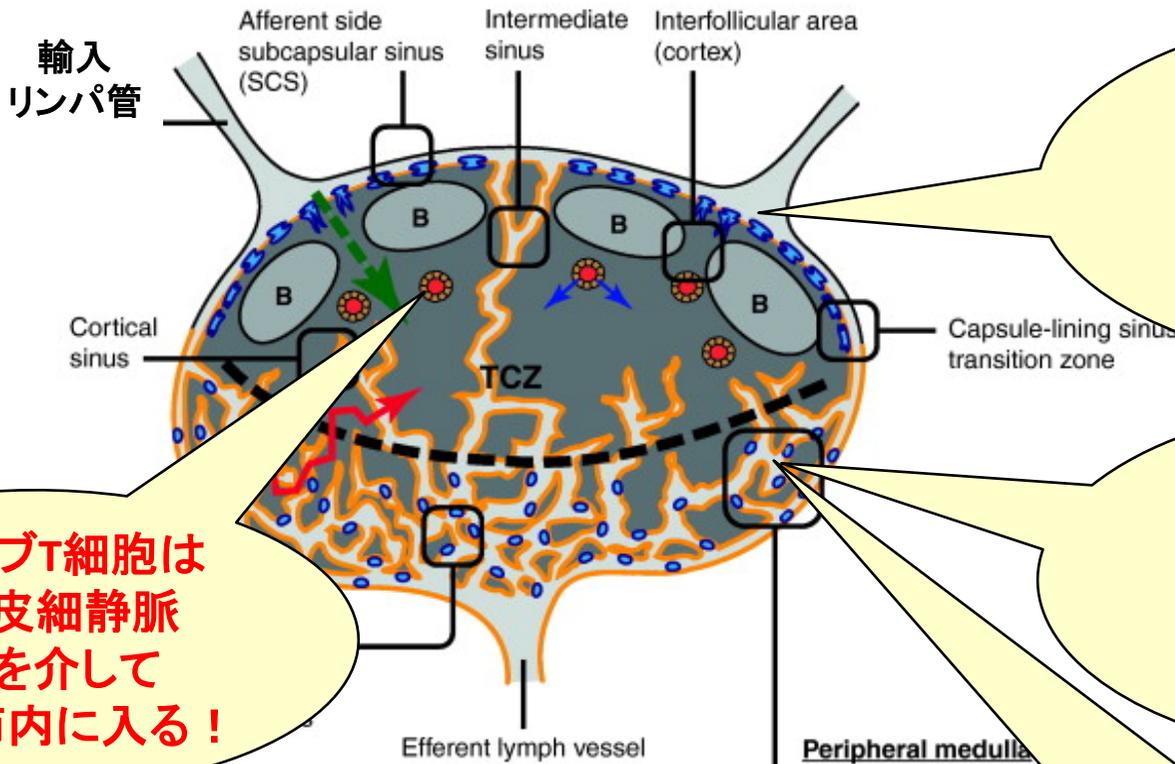
メモリーT細胞、樹状細胞：
リンパ管を介してリンパ行性に
動く。



Key:

Lymph vessel/sinus lumen	Naive T cells
Lymph node parenchyma	Effector/memory T cells
High endothelial venule (HEV)	Steady state DC
	Inflammatory DC

Förster, R et al.
Trends Immunol.,
2012



DCは被膜下洞
Subcapsular sinusから
リンパ節内に入る

T細胞は髄洞
medullary sinusから
リンパ節内に入る??

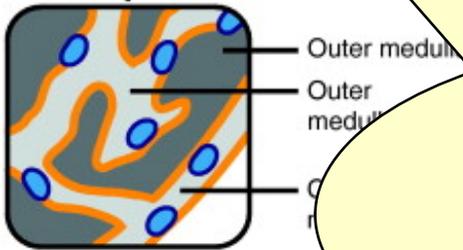
でも髄洞は通常は
リンパ球が皮質から髄質
へと移動する通り道

ナイーブT細胞は
高内皮細静脈
HEVを介して
リンパ節内に入る!

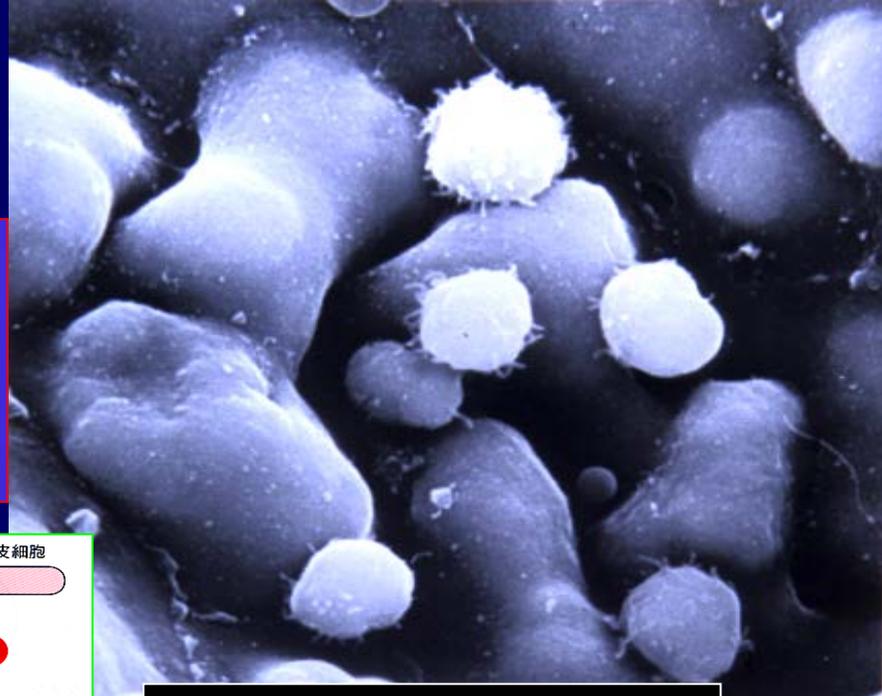
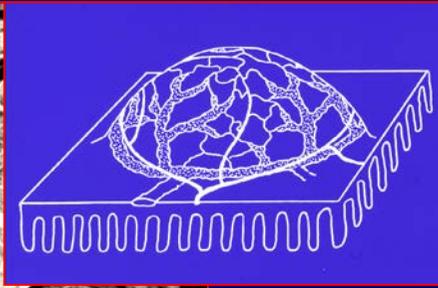
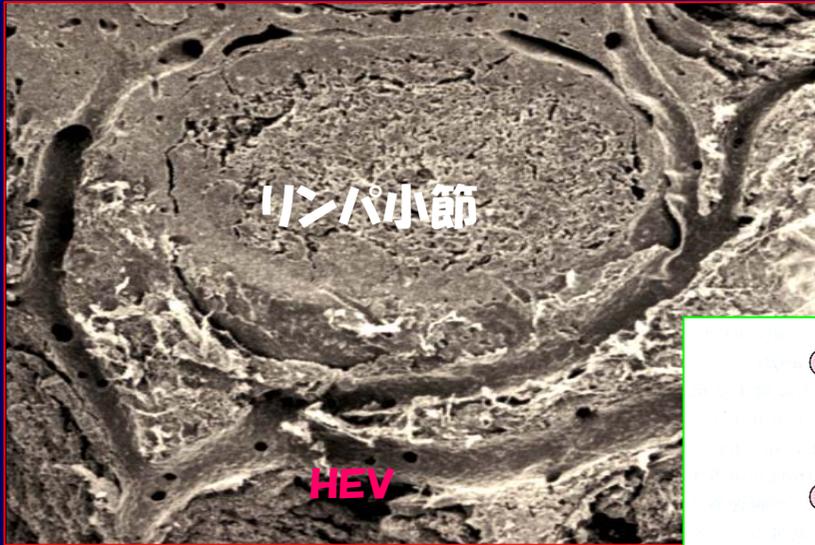
Key:

- Lymph vessel/sinus lumen
- Lymph node parenchyma
- B cell follicle
- High endothelial venule (HEV)
- △ LYVE-1+ lymphatic endothelium
- ◆ CD169+ SCS-lining macrophage
- CD169+ medullary sinus macrophage
- Cortex-medulla transition zone
- T cell homing via HEV
- T cell entry
- DC entry

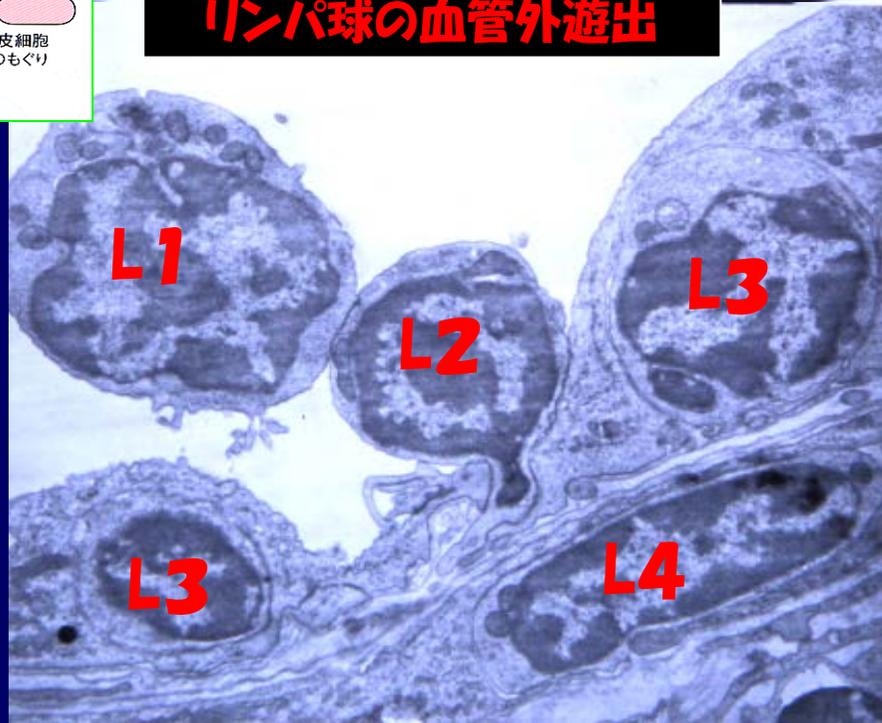
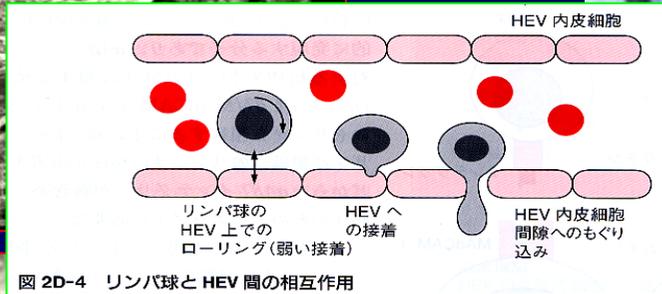
} From afferent lymph



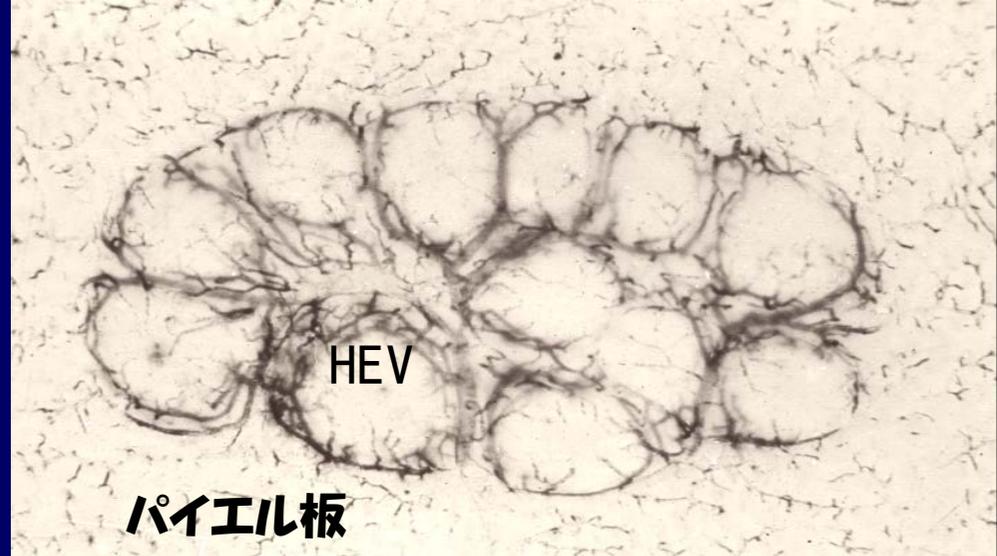
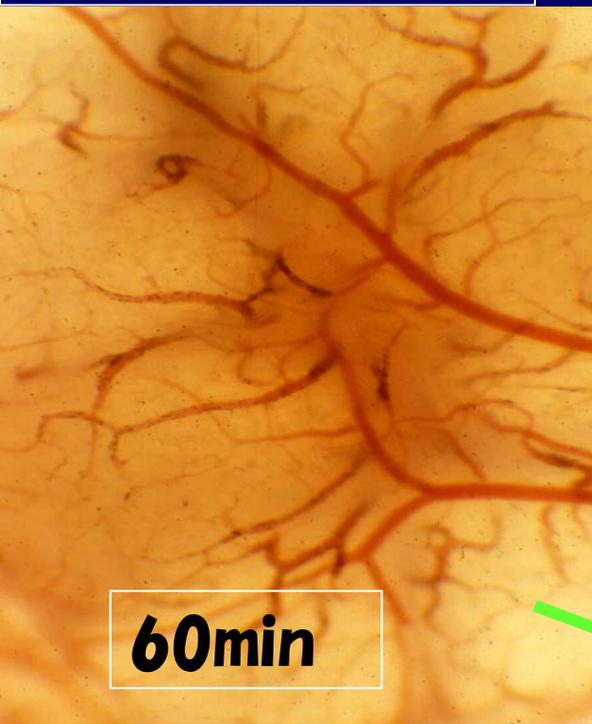
リンパ器官の高内皮性小静脈 high endothelial venule (HEV)



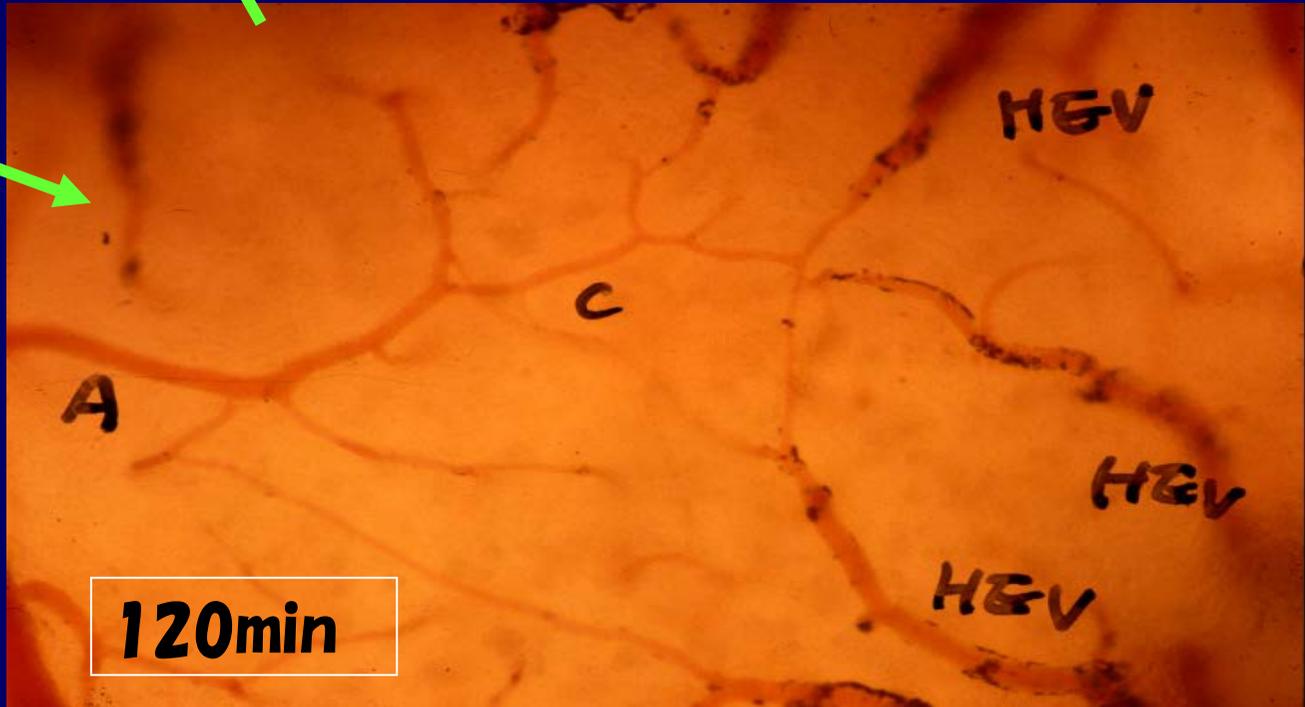
リンパ球の血管外遊出



血管の透過性 (墨汁注入)



毛細血管後静脈 (PCV)
又は 高内皮性小静脈 (HEV)

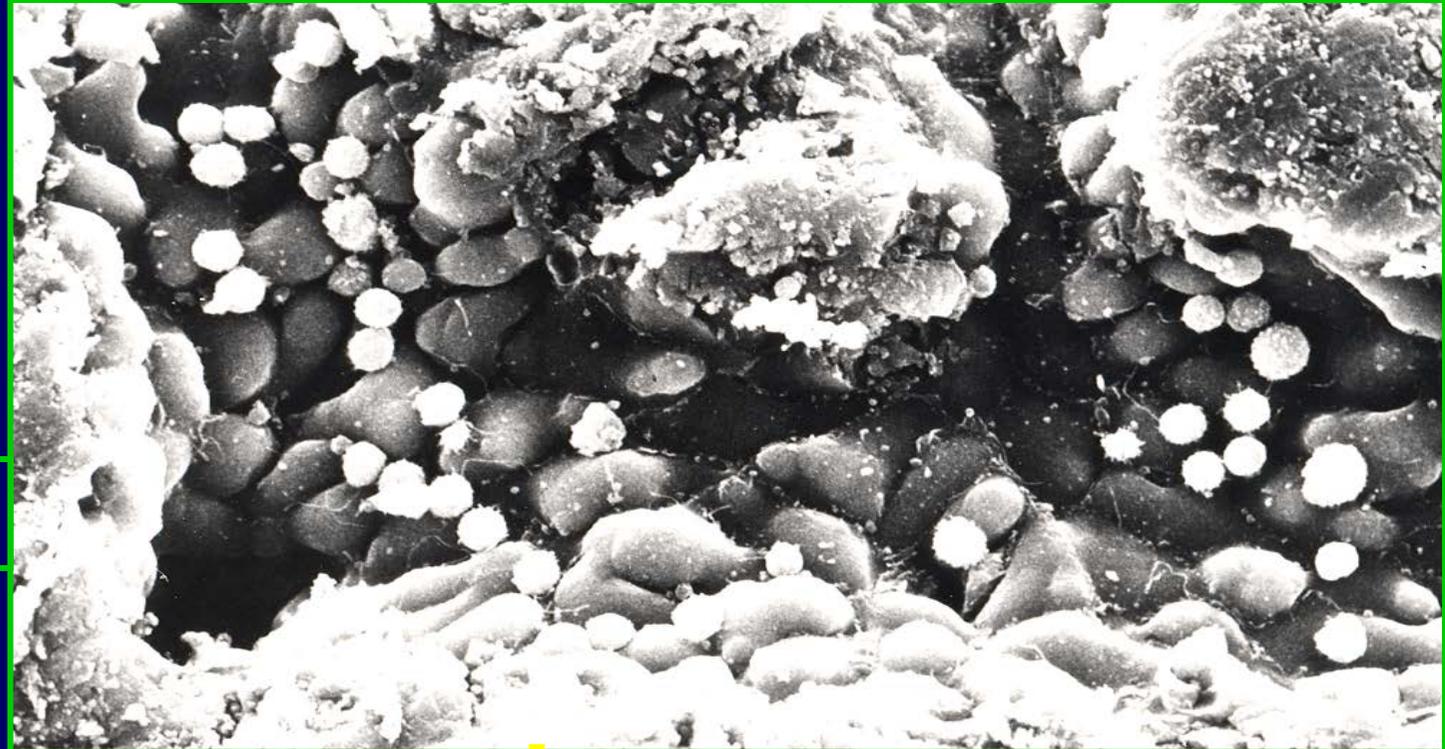


HEV :
リンパ球
再循環の場

HEV:正常

HEV:

胸管排液によりリンパ球を枯渇



他の生体系にない免疫系の特徴

1. 固定された免疫組織の間をリンパ球が繰り返し循環し、固定組織内で免疫反応が起こる。
2. いくつかの細胞サブセットが相互作用をすることによってはじめて免疫反応が成立する。

= 自然免疫機構(非特異的)と獲得免疫機構

3. クローン増幅による記憶が

4. 抗原受容体には無数の

= 遺伝子の数以上のものがある

一つの細胞は父親か母親由来のいずれか

= 対立遺伝子排除

= 一つの細胞には一種類の抗原受容体

免疫組織(一次組織=胸腺、骨髄、二次組織=脾臓、リンパ節、パイエル板など)は、血管とリンパ管により連結されている。この通路を介して細胞が動き回ることにより免疫系のダイナミズムが保証されている



締切

一週間前



締切

一週間前



締切

二日前



締切

一週間前



締切

二日前



締切直前