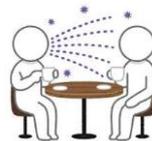


中通歯科通信NEO

身体の病気と歯科との関係

関節リウマチと歯科治療 ⑦

歯科医師 東海林 克



これまで、身体を細菌などの外敵から守る機構である「免疫(めんえき)」機構で働く
各々の細胞の特徴と働き、そしてともともと備わっている免疫機構である「自然免疫」
と、後天的に獲得していく「獲得免疫」について話をしてきました。今回は、身体の免疫
機能が通常何故自分の身体を構成する組織を害さないかについて概要をお話ししてい
きたいと思います。

◇獲得免疫の基本的仕組み

(2) 自己寛容になるしくみ

身体に侵入した異物に対する攻撃機構である「免疫反応」は、自分の身体を構成するものを攻撃しない性質を有しています。これを免疫の「自己寛容(じこかんよう) immunological self-tolerance」といいます。免疫で働く細胞だけでなく、血液の中にある細胞である「血液細胞(けつえきさいぼう)」は、すべて骨の中にある「骨髄(こつずい)」で作られます。「免疫反応」時に機能する細胞はいろいろありますが、細胞において「自己寛容」をいかにして確立していくのかについてお話しします。骨髄で産生された「T細胞前駆体(てんせうせんかたい)」

「胸腺(きょうせん)」は、「胸腺(きょうせん)」に移動して腺内に入ると、「胸腺皮質(きょうせんひしつ)」内で、100万倍にも及ぶ増殖を繰り返しながら何段階もの「細胞分化(さいぼうぶんか) cellular differentiation」を繰り返しながら「細胞(せうぼう)へと育っていきます。「T細胞前駆体」は成熟の過程で、「自己寛容」の性質を獲得するために「皮質上皮細胞(ひしつじょうひさいぼう)」で1回、そして「髄質上皮(ずいしつじょうひ)」でも1回の計2回の選抜を受けます。

① 一回目の選抜(正の選抜)

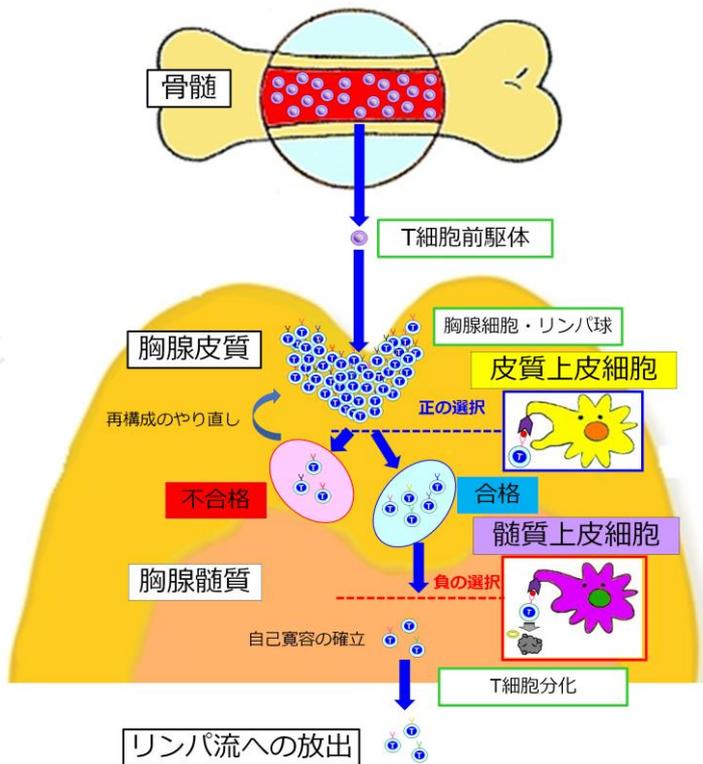
これは「皮質上皮細胞」によるものです。「T細胞前駆体」が、「皮質上皮細胞」の持つ「主要組織適合遺伝子複合体(しゅようそしきてきごうたい) major histocompatibility complex: MHC」

分子と結合する際に、「適度な結」あるいは、「強い結合」ができる細胞を選別します。「結合しない」あるいは「弱い結合」しかできない細胞は間引かれます。この選抜は何回か行われて、最後まで反応できない細胞は死滅していきます。この選抜で、病原体由来の抗原を認識できる細胞が残ります。

② 二回目の選抜(負の選抜)

こちらは「髄質上皮細胞」による選抜です。「正の選抜」によつて残った細胞は、「正の選抜」と同様に「髄質上皮細胞」が有する「MHC」分子と「適度な結合」ができる細胞を選別します。このとき「結合が強すぎる」細胞は、間引かれます。「結合が強すぎる」細胞は、将来的に自分の身体を構成する細胞を攻撃する性質を有するということになります。ピツタリと「MHC」分子と合うことによって「髄質上皮細胞」から細胞の「自然死(アポトーシス) apoptosis」へと誘導する刺激が送り込まれること

中枢性免疫寛容の概要



免疫寛容のメカニズム

<p>1. T細胞</p> <p>(1) 中枢性寛容 central tolerance</p> <p>胸腺における負の選択 胸腺髓質上皮細胞 (mTEC: medullary thymic epithelial cell) AIRE依存性の組織限局性抗原の発現 (インスリン等) 樹状細胞</p> <p>(2) 末梢性寛容 Peripheral tolerance a) 制御性T細胞: IL-10やTGFβなどの抑制性サイトカイン酸性やCTLA-4の発現 b) 無視 (ネグレクト: neglect): 脳脊髄障門(BBB: blood-brain barrier)などで隔離された抗原 (隔離抗原) c) 欠失 (デリベーション: Deletion): Fas/Fasリガンドシステムなどによる活性化に伴うアポトーシス誘導 d) 不応答 (アナジー: Anergy): 活性化時の補助シグナルの欠如</p> <p>2. B細胞</p> <p>(1) 骨髄における自己反応性B細胞の除去 (2) 脾臓やリンパ節における自己反応性B細胞の除去や不応答性の誘導 (3) T細胞からのヘルプの欠如</p>

文献 (6) より引用一部改編

で、死滅していきまます。胸腺内で行われる「細胞の「正の選抜」と「負の選抜」を合わせて「中枢性寛容(ちゅうすうせいかんよう) central tolerance」といいます。この2段階の選抜を経た細胞は、自己寛容を確立した「細胞」として、リンパ流に放出されて行きます(左図参照)。

綿密な2段階選抜が行われてはいるのですが、一部の「自己反応性」細胞がすり抜ける場合があります。その場合には、「自己反応性」細胞が自己免疫機能を発揮しない機構があります。これを「末梢性寛容(まつしょうせい)



文献 (8) より引用改編

かんよう) Peripheral tolerance」といいます(左上図参照)。

● 末梢性「細胞寛容」について
① 制御性「細胞(Treg)」による免疫抑制

「制御性T細胞(せいぎよせいとい) (かんよう) regulatory T cell: Treg」は、免疫応答の抑制的制御(免疫寛容)を司っているT細胞の一種です。この細胞は、免疫応答機構が過剰になる免疫応答を抑制するためのブレーキ(負の制御機構)や、免疫の恒常性維持で重要な役割を果たしています。

「防衛性」細胞は身体の至る所にあつて、異物を取り込んで「細胞にその情報を伝える」樹状細胞(じゅじようさいぼう)としてくつき性質を持っています。このような状態にあると「自己反応性」細胞は樹状細胞からの異物の情報を受け取ることができなくなるため、反応の行動をとりません。この細胞の働きが不十分になることによって、自己免疫疾患などの病気が起こるとされています。

② 抗原の隔絶/無視 Ignorance

「自己反応性」細胞があつても、抗原の存在する場所とは隔離されていたり、もしくは抗原の存在が少ない場合には、「自己反応性」細胞は十分に活性化しません。

③ 欠失 deletion

抗原による刺激がある間は、細胞の生存を促進する生存シグナルを活性化させるので、生存シグナルが有意となっています。しかし、抗原による刺激が無くなると、細胞の表面に細胞を自然死に誘導する「Fas 遺伝子」が発現することで、自然死へ誘導するシグナルが強くなることで、免疫応答が終息します。

④ 不応答(アナジー) Anergy

「細胞が活性化するためには、抗原による刺激だけでは不十分で、「細胞の活性化の過程で、「補助シグナル」が必要となります。この「補助シグナル」がないと、抗原があつても「細胞は不応答の状態となります。

《引用文献》

- (1) 京都大学 再生医科学研究所 再生免疫分野 河本宏研究室 ホームページ
- (2) 徳島大学先端酵素学研究所 免疫系発生学分野 胸腺内「リンパ球選択機構」の解明 ホームページ
- (3) 金沢大学 免疫寛容にかかわる細胞の特定に世界に先駆けて成功! ホームページ
- (4) 公益社団法人日本生化学会 自己免疫疾患解明への新しい突破口:「AIRE」を中心として ホームページ
- (5) 田中 稔の 初めの一步は絵で学ぶ免疫学 「わたしの体」を守る仕組み ホームページ
- (6) Coスクエア 医療関係者向け情報 製剤情報 一覧から疾患を探す 自己免疫疾患 自己免疫疾患をより良く理解するための免疫学 第1回免疫寛容とは? ホームページ
- (7) 前田 優香 制御性「細胞」について教えてください! がん免疫療法 Vol.2 No.2. 2018-9 ホームページ
- (8) 名古屋市立大学大学院医学研究科 生体情報・機能制御医学専攻・病態医学講座 免疫学分野 ホームページ
- (9) 看護200 用語辞典 専門用語 末梢性免疫寛容 ホームページ