



Daiichi College of Pharmaceutical Sciences
22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka 815-8511,
Japan



免疫学講義 第13回

平成20年1月9日（水）

担当： 荒牧弘範

2. T細胞の多様性獲得機構

2 . T細胞の多様性獲得機構

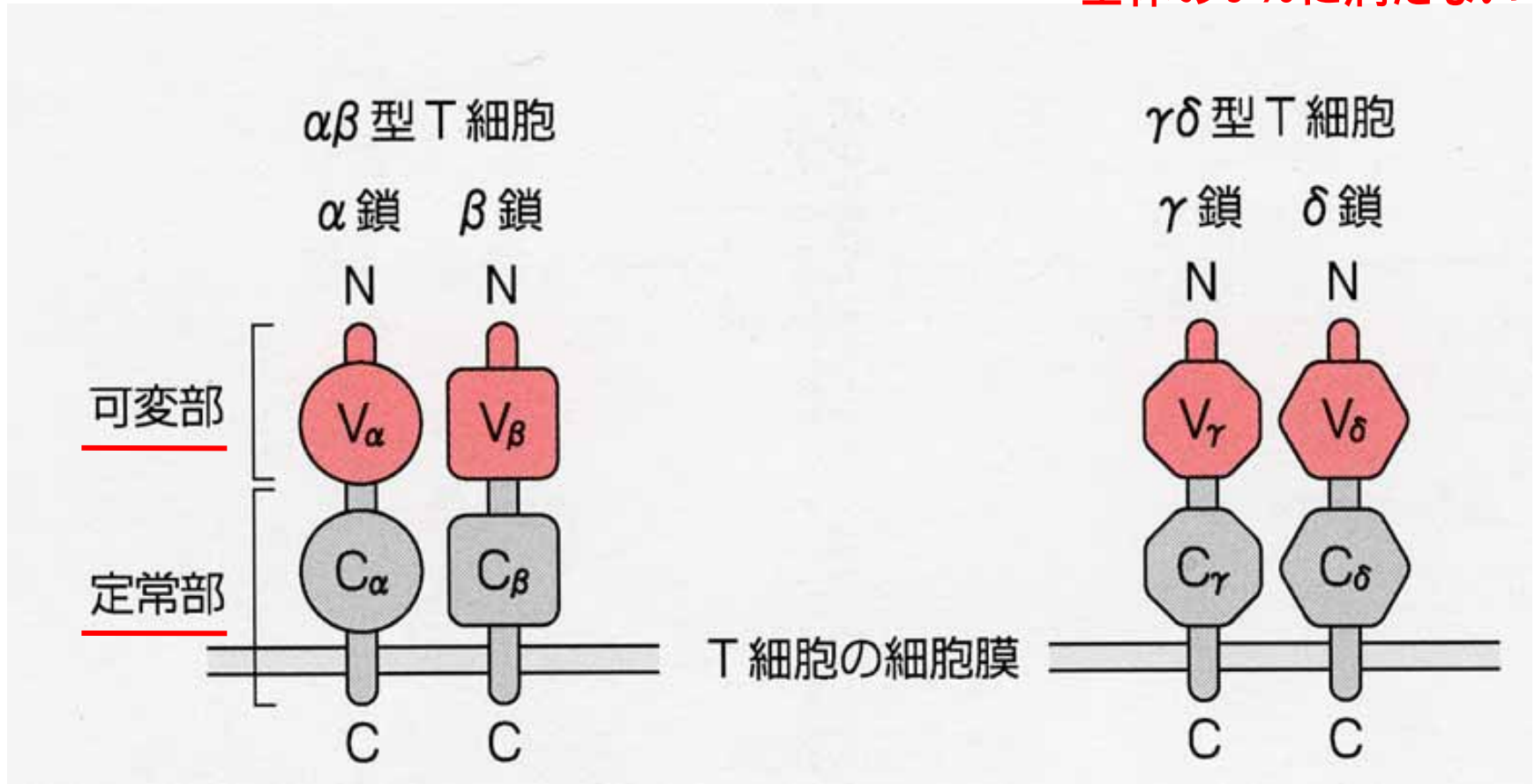
A. T細胞抗原受容体

T細胞抗原受容体

- 造血幹細胞から分化し、成熟する。
- 細胞表面にT細胞抗原受容体 (TCR)を発現する。
- TCRのタンパク質
 - α 、 β 、 γ 、鎖
 - α 、 β 型T細胞、 γ 、 δ 型T細胞の2種類が存在する。

図5-7 . TCRの構造

全体の5%に満たない



抗原認識

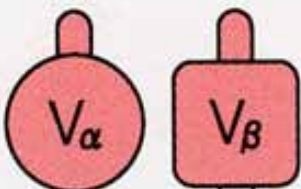
MHCに結合した
抗原由来のペプチド

$\alpha\beta$ 型T細胞

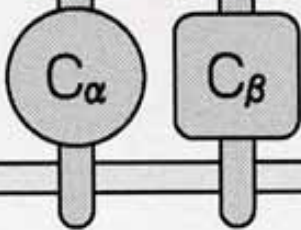
α 鎖 β 鎖

N N

可変部



定常部



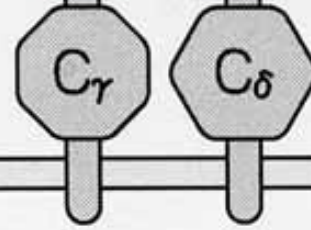
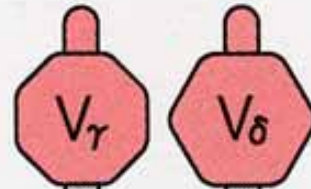
T細胞の細胞膜

MHCを必要としない

$\gamma\delta$ 型T細胞

γ 鎖 δ 鎖

N N



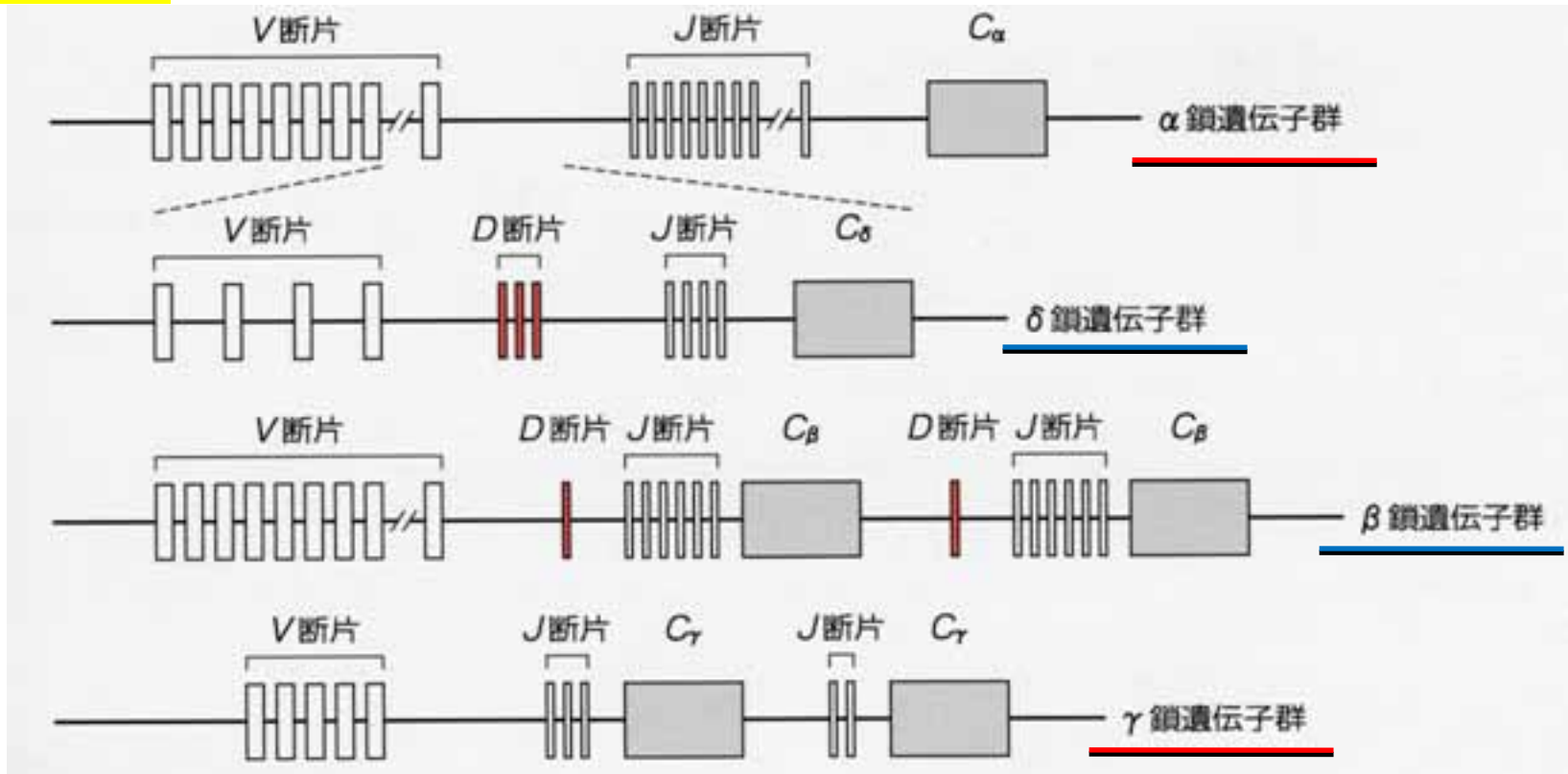
BCRと異なり、膜結合型で存在し、細胞外に分泌されることがない。

2 . T細胞の多様性獲得機構

B.T細胞抗原受容体の多様性を生み出す機構

図5-8. TCR遺伝子の構成

可変部



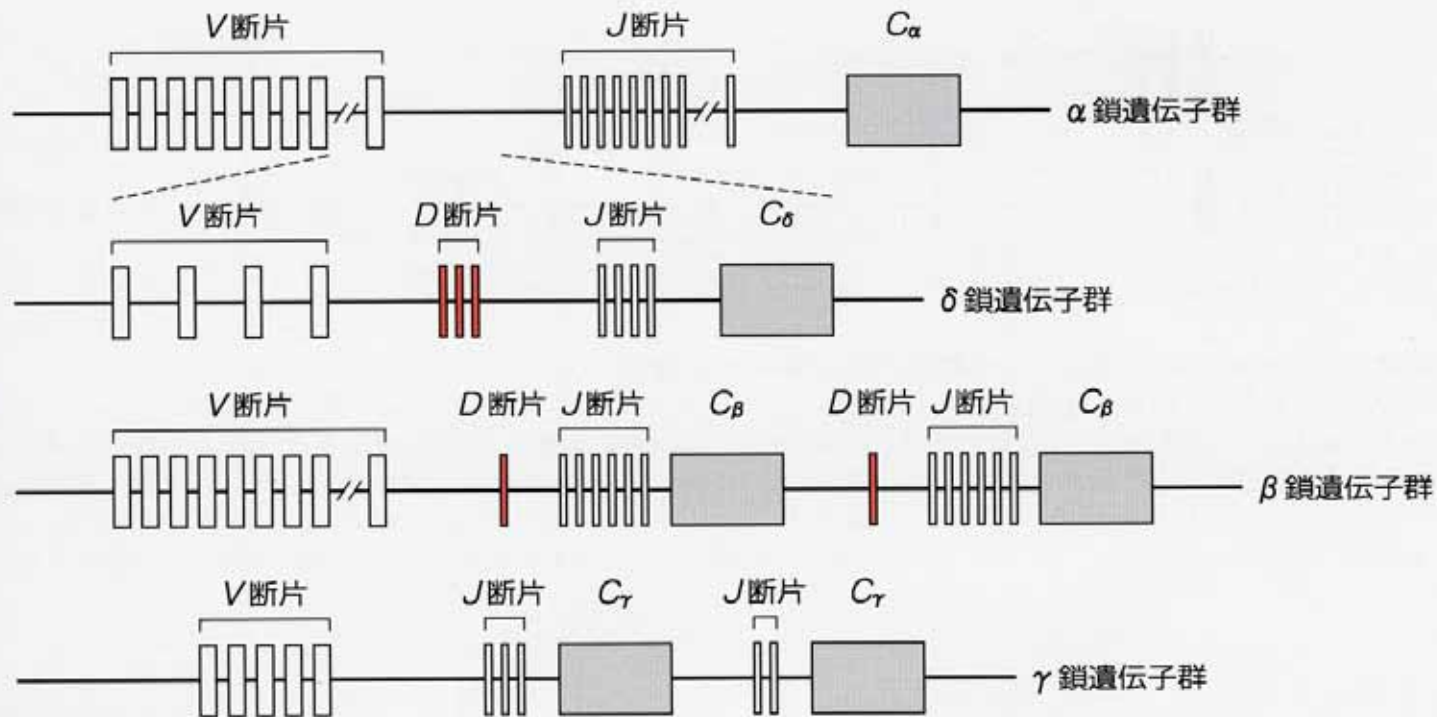


図 5-8 TCR 遺伝子の構成

未分化な T 細胞内では、遺伝子再構成を起す前の α 鎖 (第 14 染色体)、 β 鎖 (第 7 染色体)、 γ 鎖 (第 7 染色体)、 δ 鎖 (α 鎖遺伝子内の V と J 遺伝子の間) 遺伝子がそれぞれの場所に異なった構成で存在する。 α 鎖遺伝子は、可変部をコードする 2 つの遺伝子領域、V 遺伝子 (約 50 個) と J 遺伝子 (約 50 個) と定常部をコードする 1 つの $C\alpha$ 遺伝子から構成される。 β 鎖遺伝子は、可変部 V 遺伝子 (約 50 個)、D 遺伝子 (2 個)、J 遺伝子 (12 個) と定常部をコードする 2 つの $C\beta$ 遺伝子から構成される。 γ 鎖遺伝子は、可変部 V 遺伝子 (約 5 個)、J 遺伝子 (5 個) と定常部をコードする 2 つの $C\gamma$ 遺伝子から構成される。 δ 鎖遺伝子は、可変部 V 遺伝子 (約 4 個)、D 遺伝子 (3 個)、J 遺伝子 (4 個) と定常部をコードする 1 つの $C\delta$ 遺伝子から構成される。 これら遺伝子の再構成は、基本的に H 鎖および L 鎖と同様の機構により行われる。

TCR可変部遺伝子が再構成によって 多様性を獲得する例

α鎖の可変部遺伝子

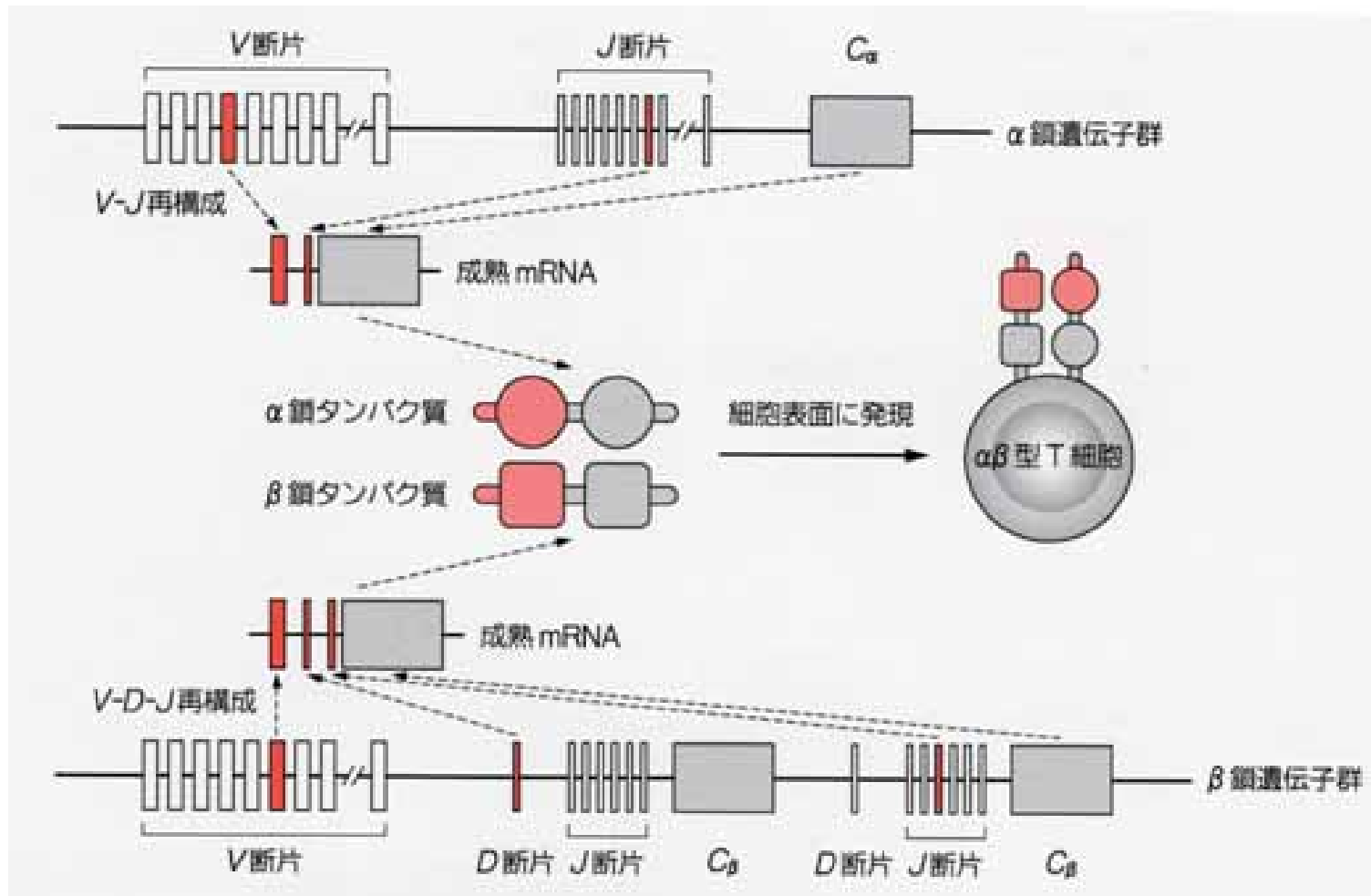
- V断片45個
- J断片55個
- $45 \times 55 = 2475$

β鎖の可変部遺伝子

- V断片50個
- D断片2個
- J断片12個
- $50 \times 2 \times 12 = 1200$

α鎖β鎖とのペアの組み合わせ $2475 \times 1200 = 2970000$

図5-9. 鎖および 鎖可変部遺伝子の再構成と細胞表面への発現



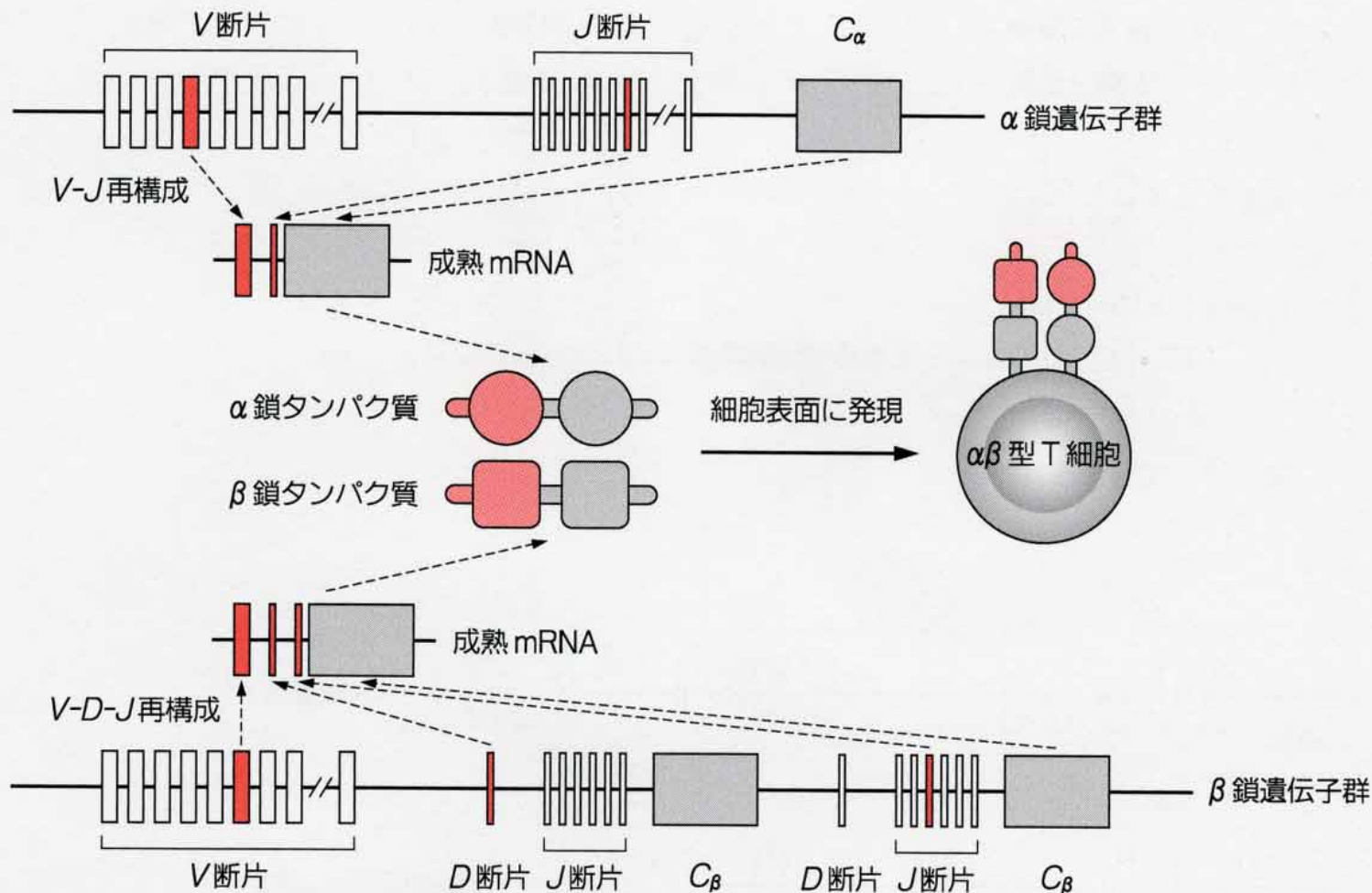


図 5-9 α鎖およびβ鎖可変部遺伝子の再構成と細胞表面への発現

未熟な T 細胞内では、β鎖可変部遺伝子領域において V 断片群のなかから 1 つ、D 断片群のなかから 1 つ、J 断片群のなかから 1 つ選択されたものが結合し、V-D-J 再構成遺伝子が生成する。定常部遺伝子 C_β とともに mRNA へ転写された後、β鎖タンパク質に翻訳される。β鎖の合成に引き続いてα鎖可変部遺伝子領域では、V 断片群のなかから 1 つ、J 断片群のなかから 1 つ選択されたものが結合し、V-J 再構成遺伝子が生成する。定常部遺伝子 C_α とともに mRNA へ転写された後、α鎖タンパク質へ翻訳される。α鎖タンパク質とβ鎖タンパク質は会合して細胞表面へ発現する。

B T細胞抗原受容体の多様性を生み出す機構

- T細胞はいずれかに分化する。
 - 型T細胞
 - 型T細胞
- 型T細胞の分化
 1. 鎖遺伝子の再構成
 2. 鎖遺伝子の再構成
- CD4またはCD8を発現する成熟 型T細胞が誕生する。

B細胞で起こる体細胞高頻度突然変異は認められない。

突然変異でTCRの抗原への親和性が上昇する利益

変異によって自己抗原に反応する受容体を生み出す不利益

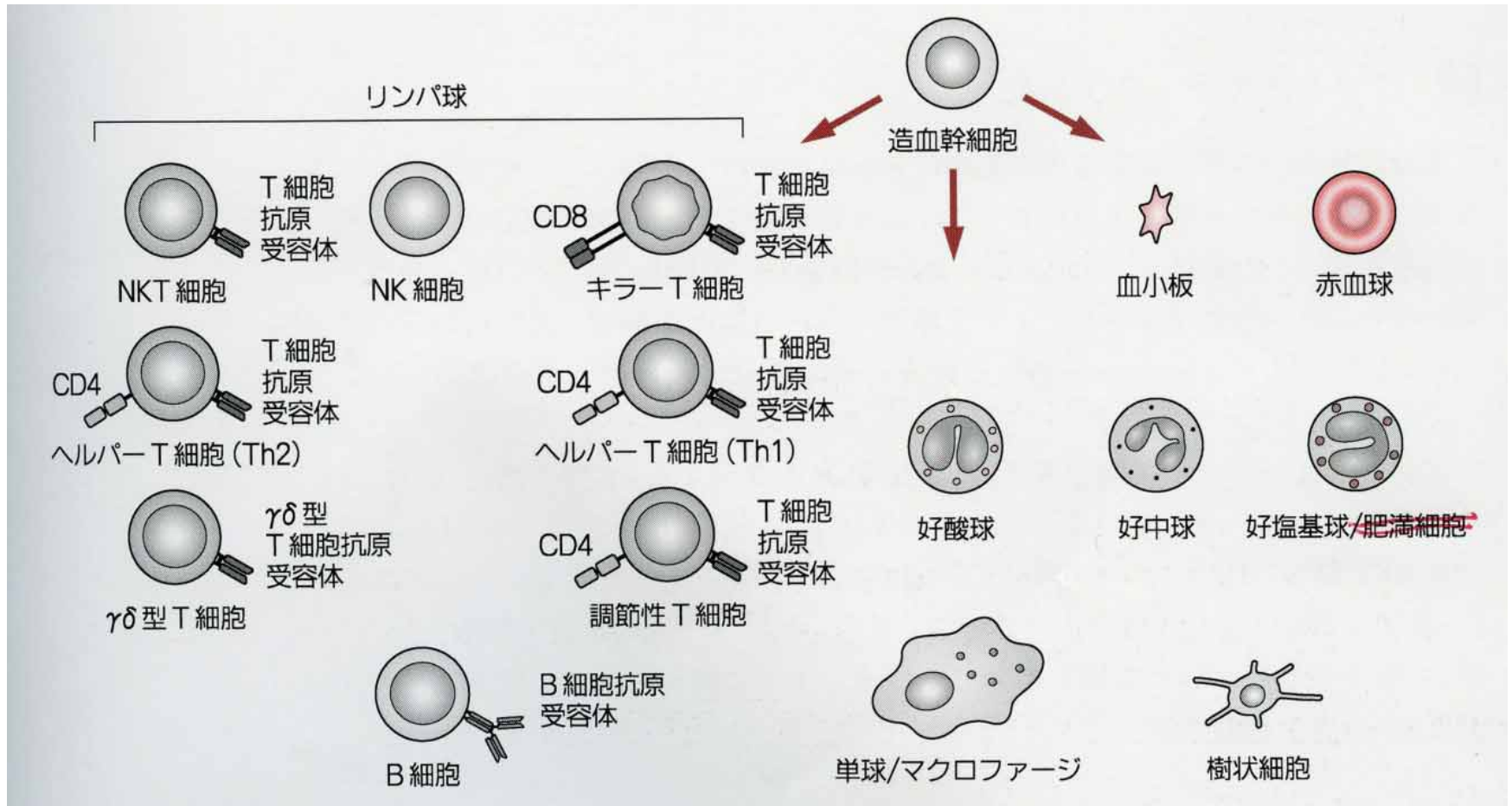
6．リンパ球の分化と成熟

1．T細胞の分化

1. T細胞の分化

A. T細胞は胸腺で分化する

図6-1. 造血幹細胞の多能性



造血幹細胞からT細胞への分化

抗原認識の多様性を生み出すTCR遺伝子の再編成

自己のMHC分子に反応できるT細胞のみを選択するポジティブセレクション(正の選択)、およびそのなかでも自己反応性の強すぎるT細胞を除くネガティブセレクション(負の選択)というステップ

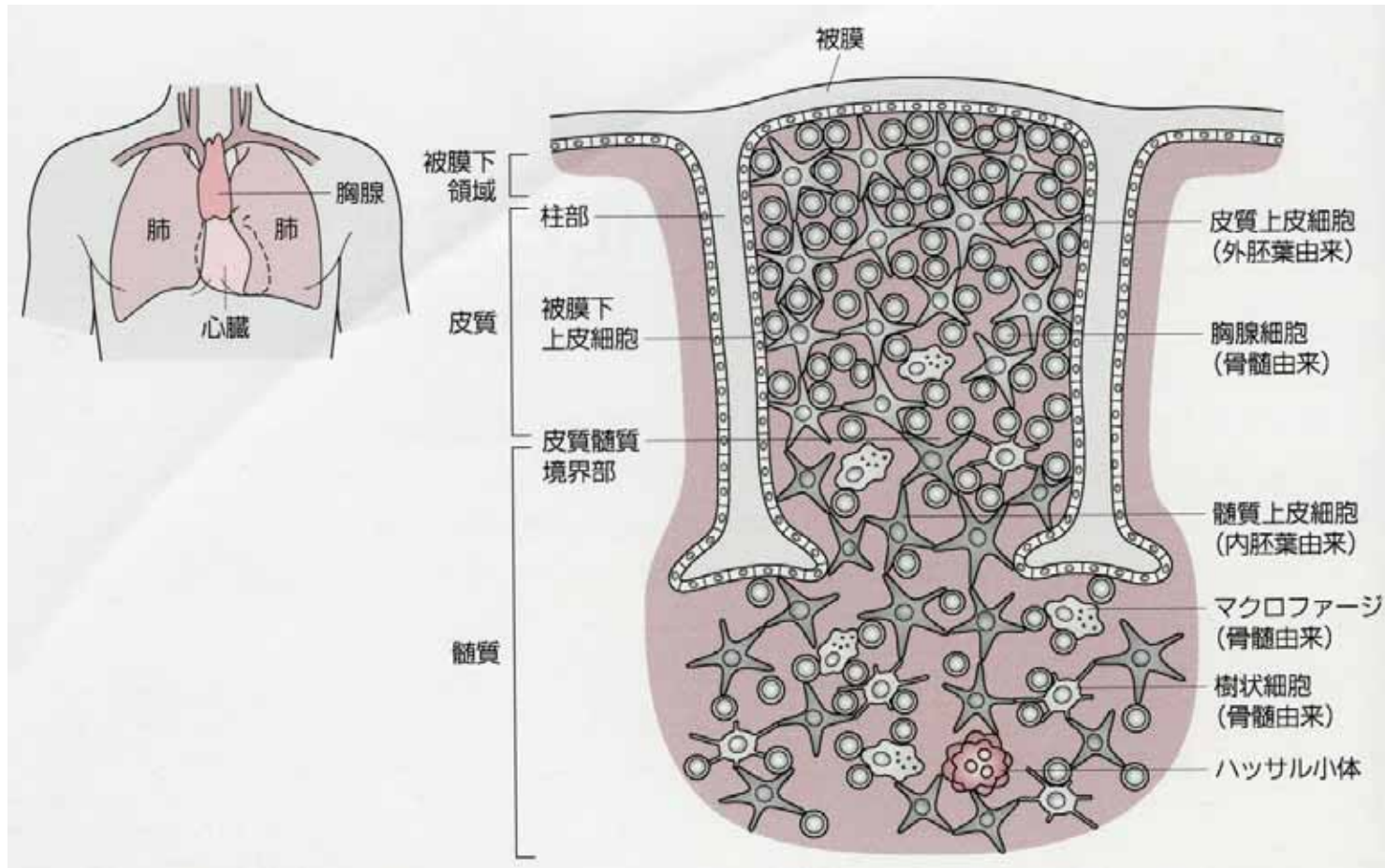
胸腺で進行する。

T細胞の集団が生み出される

多様な外来抗原に反応できる

自己抗原には反応しない

図6-2 . 胸腺で分化するT細胞



1. T細胞の分化

B. ダブルネガティブT細胞

胸腺皮膜下領域において、造血幹細胞はT細胞前駆細胞として活発に増殖する。

この細胞は、CD4およびCD8を発現していないのでダブルネガティブT細胞(CD4⁻CD8⁻T細胞)と呼ばれる。

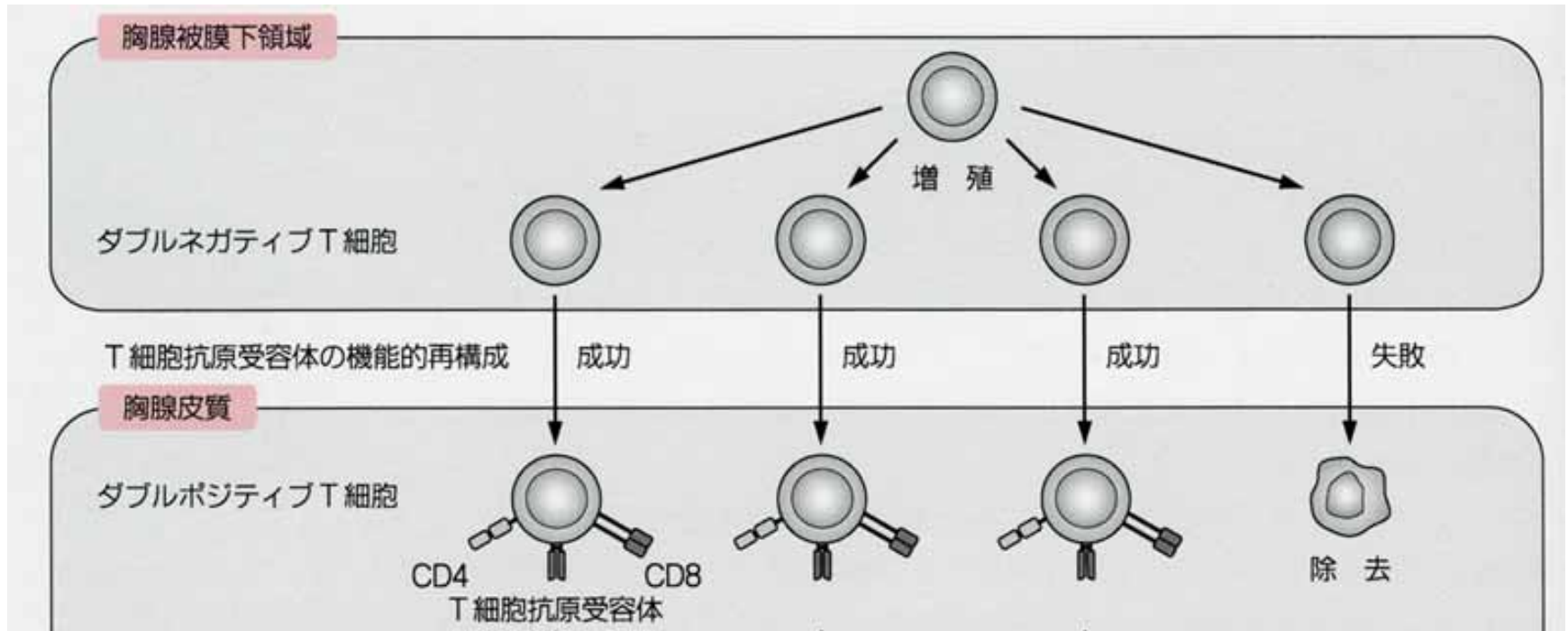
他のT細胞の機能に必要な分子も発現していない。

多くは $\alpha\beta$ 型T細胞

1. T細胞の分化

C. TCR遺伝子の再構成

図6-3 . 胸腺での選択



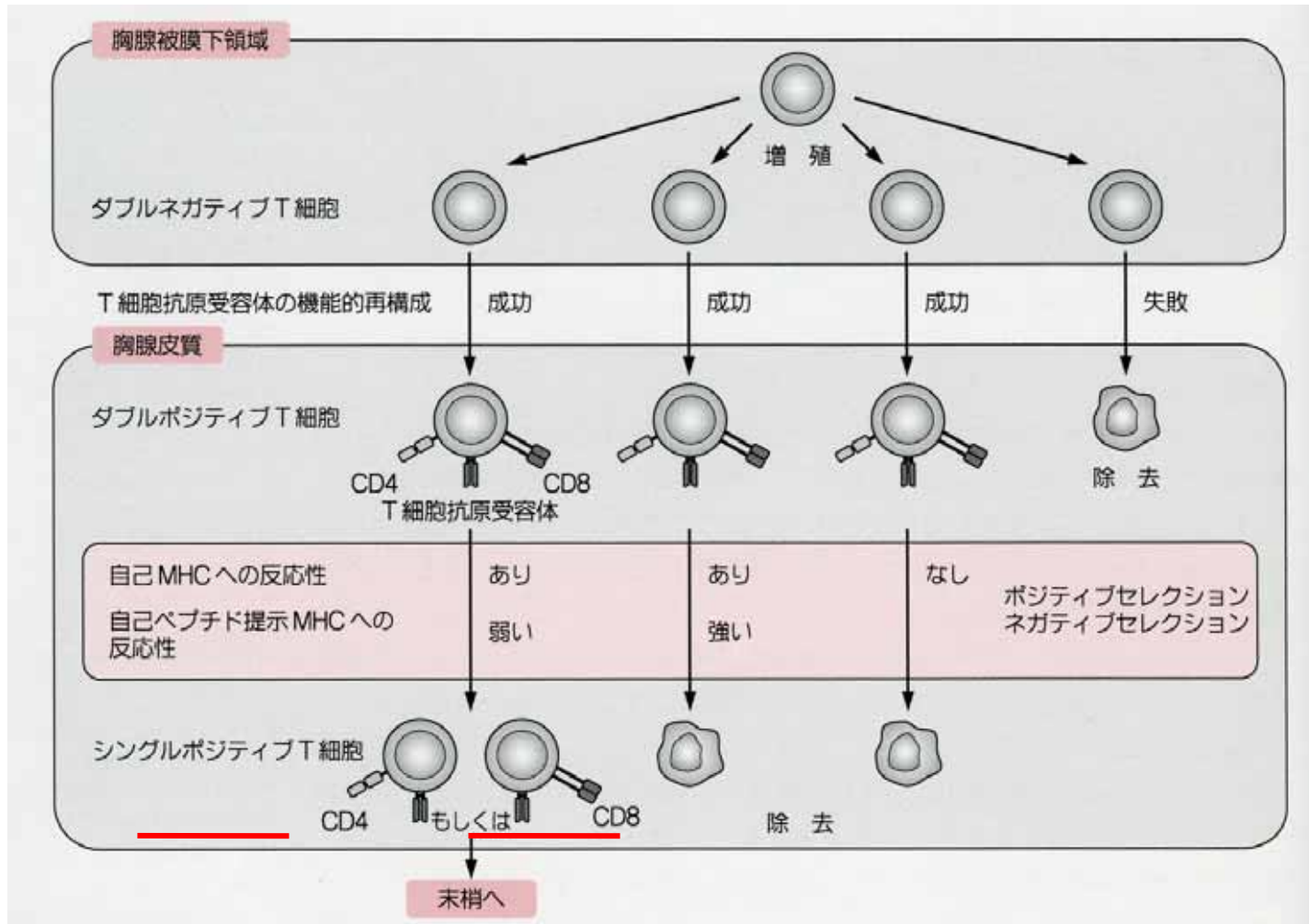
1. T細胞の分化

D. ポジティブセレクションとネガティブセレクション

TCRを細胞表面に発現できるだけではT細胞として正しくはたらくことができない。

- T細胞は胸腺内において、MHC分子との相互作用の有無を試される。
- 「MHC分子に結合できるものが残る」(ポジティブセレクション)。
- 「自己ペプチドへの強い反応性をもたないものが残る」(ネガティブセレクション)。

図6-3 . 胸腺での選択

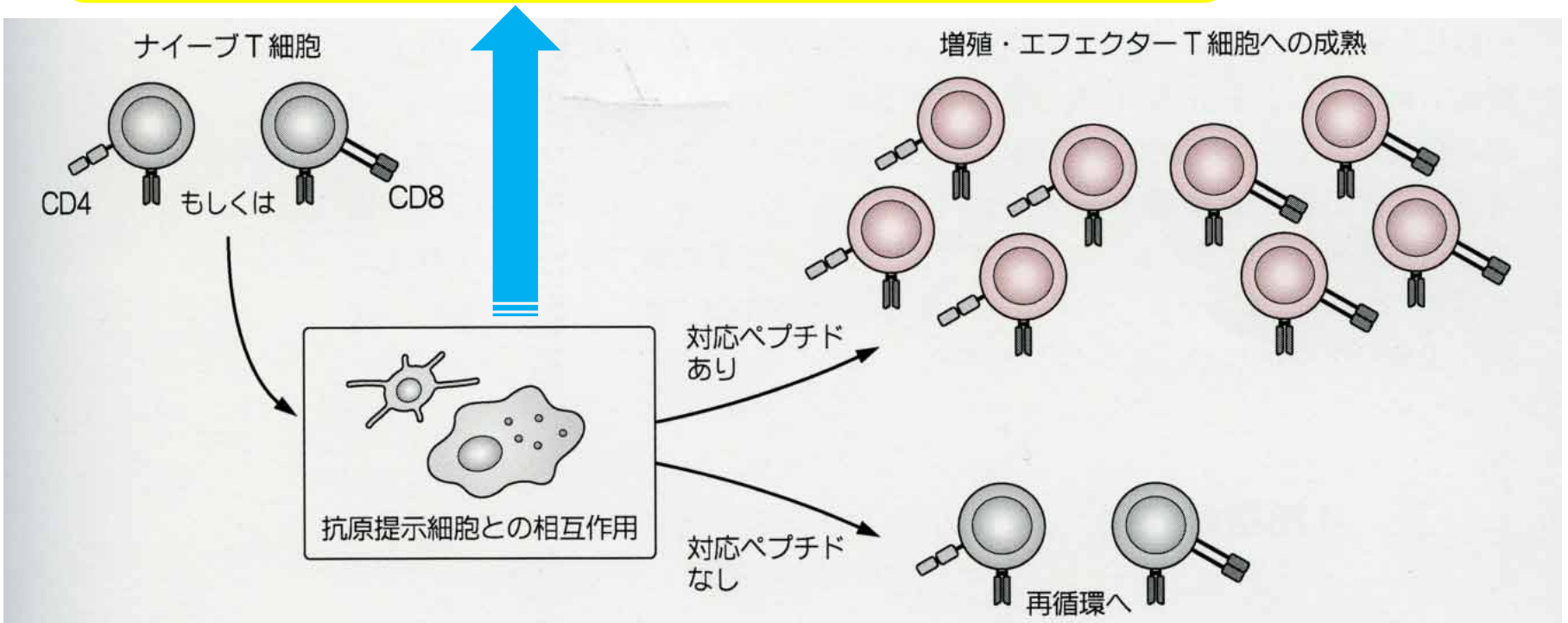


1. T細胞の分化

E. ナイーブT細胞の末梢リンパ組織での成熟

図6-4 . T細胞の末梢リンパ組織における成熟

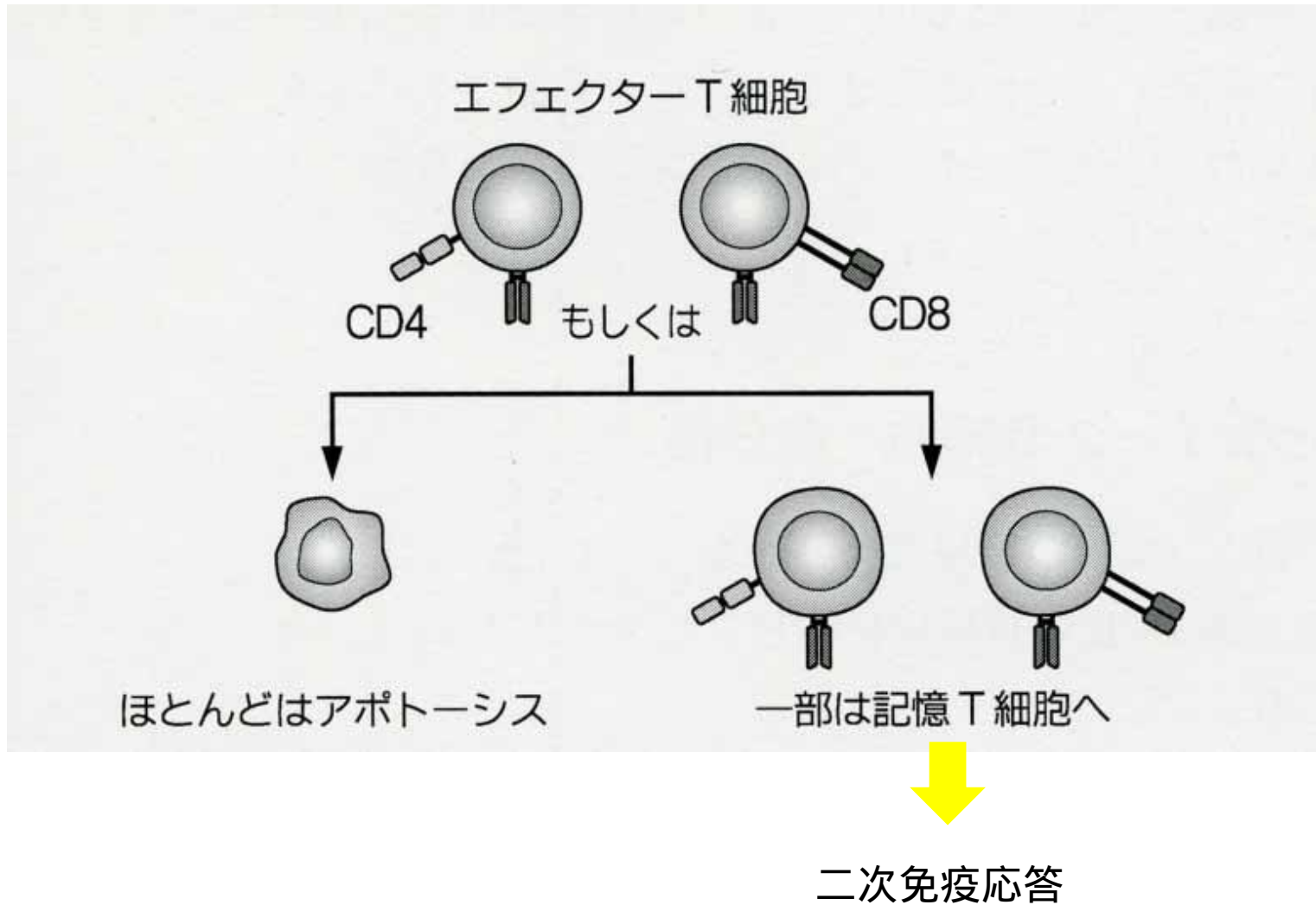
ナイーブCD8⁺T細胞はMHCクラスI分子-ペプチド複合体を認識 → ヘルパーT細胞
ナイーブCD4⁺T細胞はMHCクラスII分子-ペプチド複合体を認識 → キラーT細胞



1. T細胞の分化

F. 記憶T細胞

図6-5 . 記憶細胞への分化



1. T細胞の分化

G. 型T細胞

型T細胞の発現が起きたダブル ネガティブT細胞

- 鎖の発現が止まり 型のプレTCRの発現
が起こらなくなる。



- 多くのダブルネガティブT細胞では、これとは
逆にプレTCRからのシグナルを受けて、TCR
鎖および鎖の発現が停止し、型T細
胞へと分化していく。