



## 免疫学講義 第12回

平成19年12月19日(水)

担当: 荒牧弘範

体外の無数の異物に対して、我々の免疫システムはどのように対応しているのだろうか？

免疫応答の重要な特徴のひとつ  
その特異性

体外の無数の異物に対して、我々の免疫システムはどのように対応しているのだろうか？

免疫システムはそれぞれの抗原に結合できる受容体(レセプター)を用意している。

体外の無数の異物に対して、我々の免疫システムはどのように対応しているのだろうか？

異なる免疫担当細胞がそれぞれ**特別の受容体**を細胞表面に発現し、将来で会う抗原を待ち構えている。

### 抗原受容体

B細胞抗原受容体  
T細胞抗原受容体

- これらの抗原受容体は多様性に富んでいる。
- 膨大な種類の抗原に反応できる受容体のレパートリーが、抗原が会う前にすでに整っている。

B細胞やT細胞はどのようにして、多様性をもつ抗原受容体をつくるのだろうか？

多様性を獲得するための特別な機構  
B細胞抗原受容体遺伝子やT細胞抗原受容体遺伝子の再編成のしくみ

## 到達目標

抗体分子およびT細胞抗原受容体の多様性を生み出す機構(遺伝子再編成)を概説できる。

## 5 多様性獲得機構

1. B細胞抗原受容体
2. T細胞抗原受容体

## 1 B細胞の多様性獲得機構

### A. B細胞の抗原受容体、B細胞エピトープ

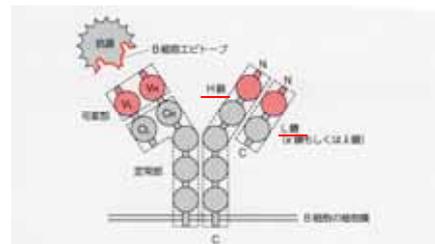


図5-1 BCRの構造と多鎖型エピトープ  
① 抗原は糖結合型の抗原であり、先端部にある可変領域が抗原との結合の役割を担っている。この可変領域とびつかりフィットする抗原側の構造領域(抗原のなす色がついている部分)のことを多鎖型エピトープという。抗原に抗原が結合することで多鎖型は分断、複製して多鎖型の抗原、すなわち抗体を産生するようになる。

## BCRの構造

- H鎖  
(heavy chain; 分子量 55,000 ~ 70,000)
- L鎖  
(Light chain; 分子量 25,000, κ鎖とλ鎖)

### A B細胞の抗原受容体、B細胞エピトープ

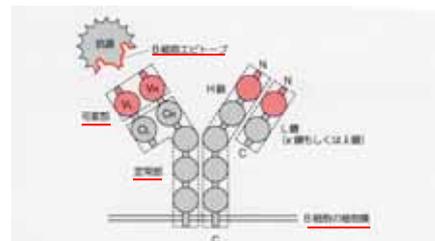


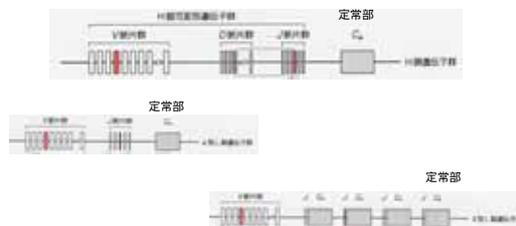
図5-1 BCRの構造と多鎖型エピトープ  
① 抗原は糖結合型の抗原であり、先端部にある可変領域が抗原との結合の役割を担っている。この可変領域とびつかりフィットする抗原側の構造領域(抗原のなす色がついている部分)のことを多鎖型エピトープという。抗原に抗原が結合することで多鎖型は分断、複製して多鎖型の抗原、すなわち抗体を産生するようになる。

B. B細胞の抗原受容体の多様性を生み出す機構

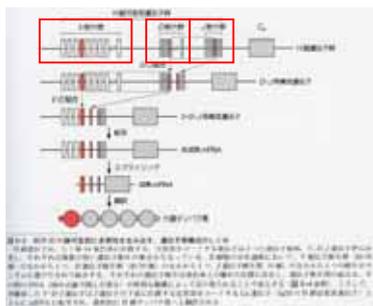
- 未分化のB細胞はBCRを発現していない。
- 成熟過程でBCRを発現するようになる。
- この分化の過程でB細胞はBCRをコードする遺伝子群の再編成を行う。
- BCRのアミノ酸配列はH鎖遺伝子とL鎖遺伝子によってコードされる。

H鎖遺伝子とL鎖遺伝子

- 可変部と定常部をコードされる遺伝子に分かれる。



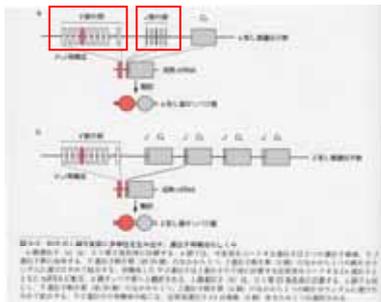
組み合わせによる多様性



H鎖可変部

- V断片 50個
- D断片 30個
- J断片 6個
- $50 \times 30 \times 6 = 9000$

L鎖



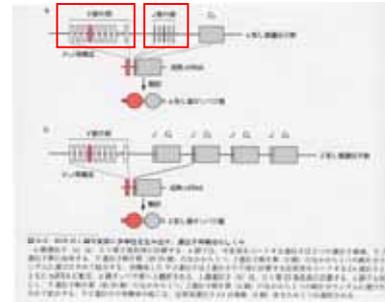
型L鎖可変部

- V断片 35個
- J断片 5個
- $35 \times 5 = 175$

## ひとつのBCRの変部

- H型とK型L鎖の組み合わせ
- $9000 \times 175 = 1575000$
  
- H型と L型L鎖の組み合わせ

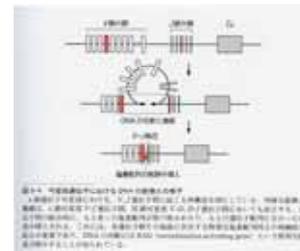
## L鎖



## 抗体の L鎖をコードする遺伝子群

- V断片 30個
- J断片 4個
  
- $30 \times 4 = 120$

## 結合部多様性



## 遺伝子の再編成

- 100%の効率で起こらない。
- 遺伝子の再編成に成功して免疫反応にかかわることのできるB細胞はごくわずか。
- 90~95%の細胞がその分化過程でアポトーシスを経て死滅する。

## BCRの多様性

- 成熟後のB細胞に起こる可変部遺伝子の突然変異によってさらに増大する。
- 体細胞高頻度突然変異
- $10^3 \sim 10^4$ 倍頻度高い
  
- 抗原に対してより高い結合力をもったB細胞が選択される。

## BCRの多様性

- 可変部遺伝子領域の組み合わせによる多様性
- 結合部多様性
- 体細胞高頻度突然変異
  
- 無限に近い抗原の種類に対応できる。



## 12月19日の誕生花 スノーフレイクの花言葉【純粹】

- パイナップル科の宿根草で、南アメリカやメキシコが原産地です。
- 赤いのは花苞で、その中心にひっそりと黄色い花を咲かせます。
- 花が終わった後も花苞は暫く赤く、立派な葉で観葉植物としても愛されます。
- この誕生花の人は、心の大きな人が傍にいたうまくいくでしょう。

## C. クローン選択説

- クローン
  - ギリシャ語で「小枝」
  - 遺伝的に同一である個体や細胞の集団を指す生物学の用語である。
- それぞれのB細胞は、遺伝的に同一な幹細胞を源として増殖、分化、成熟し、最終的に推定 $10^7 \sim 10^9$ 種類の異なるBCRを発現するクローンを形成する。

## クローン選択説

- clonal selection theory
- 1957年にBurnetが提唱した抗原の産生機構についての説。

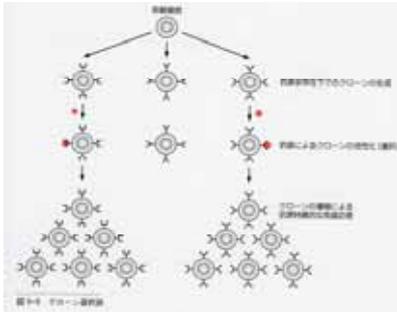
## クローン選択説

B細胞クローンは、前駆細胞(幹細胞)から生じ、外来からの抗原の侵入に先駆けて用意されていること。

抗原と出会うことで、その抗原のB細胞エピトープに特異的なBCRをもつB細胞が活性化されること。

抗原特異的に選択されたB細胞は、その後増殖、分化して抗体産生細胞になり、刺激を受けた抗原に特異的な抗体を分泌するようになる。

## クローン選択説



## D. 抗体のクラススイッチ

B細胞はIgMのBCRを発現する。  
膜表面にはIgMとIgDの両方のBCRが現れる。

外来からの刺激

B細胞は抗体産生細胞に変化して分泌型のBCRすなわち抗体を産生するようになる。

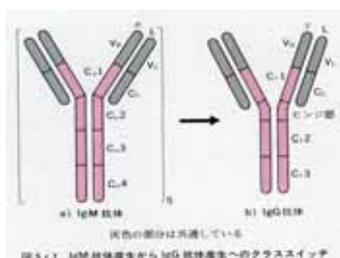
幹細胞がB細胞や抗体産生細胞に分化する過程で抗体遺伝子の組換えが起こる

## D. 抗体のクラススイッチ

活性化B細胞はまずIgMを産生する。  
可変部の遺伝子を保持したままH鎖定常部の遺伝子をはかのクラス(IgG、IgE、IgA)への遺伝子へと組み換える。

- 同じB細胞エピトープを認識する別のクラスの抗体が産生されるようになる。
- このH鎖定常部の遺伝子の組換えを、クラススイッチという。

IgM抗体産生からIgG抗体産生へのクラススイッチ

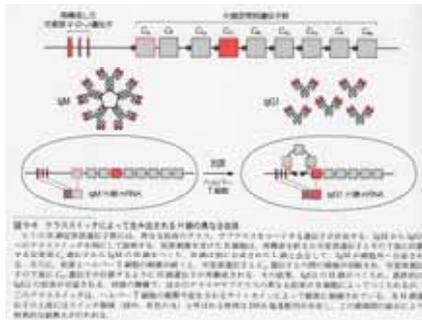


H鎖の定常部が変化する

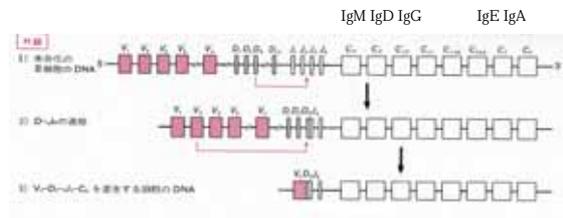
## 免疫グロブリン(Ig)の組成

	H鎖	L鎖
IgG	γ鎖	λ鎖 または κ鎖
IgM	μ鎖	
IgA	α鎖	
IgE	ε鎖	
IgD	δ鎖	

## 抗体のクラススイッチ



## 抗体のH鎖をコードする遺伝子群の組換え



## IgM抗体産生からIgG抗体産生へのクラススイッチ

