

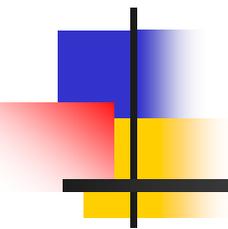
Daiichi College of Pharmaceutical Sciences
22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka 815-8511,
Japan



免疫学講義 第12回

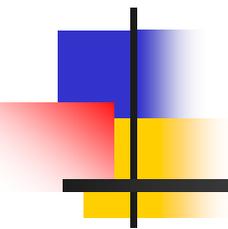
平成19年12月19日（水）

担当： 荒牧弘範



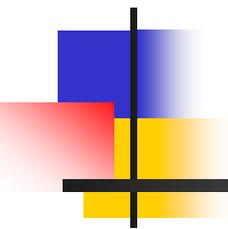
体外の無数の異物に対して、我々の免疫システムはどのように対応しているのだろうか？

免疫応答の重要な特徴のひとつ
その特異性



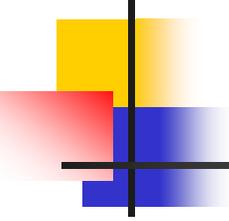
体外の無数の異物に対して、我々の免疫システムはどのように対応しているのだろうか？

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。

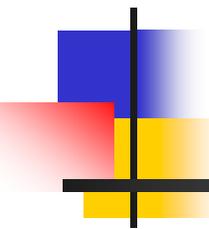


抗原受容体

B細胞抗原受容体

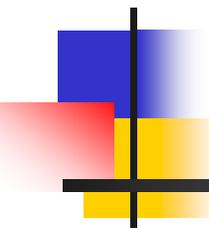
T細胞抗原受容体

- 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、抗原が出会う前にすでに整っている。



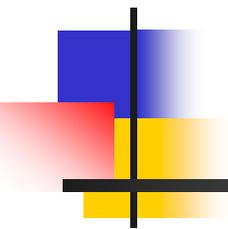
B細胞やT細胞はどのようにして、
多様性をもつ抗原受容体をつくるの
だろうか？

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



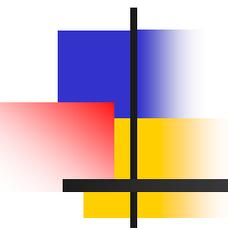
到達目標

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 多樣性獲得機構

1. B細胞抗原受容體
2. T細胞抗原受容體



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

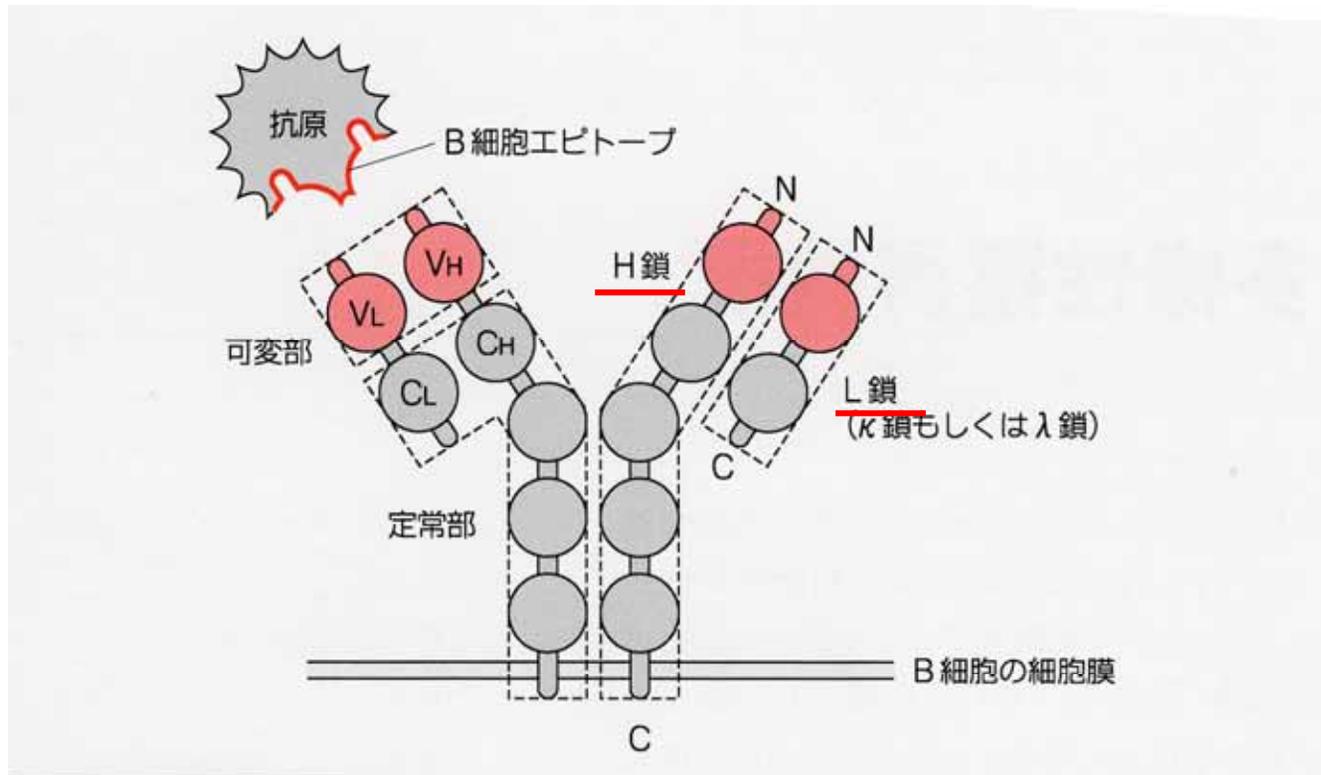
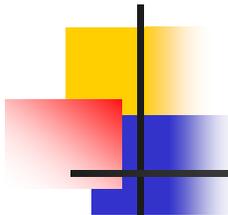


図 5-1 BCR の構造と B 細胞エピトープ

BCR は膜結合型の抗体であり、先端部にある可変部領域が抗原との結合の役割を担っている。この可変部領域とぴったりフィットする抗原側の構造領域（抗原のなかの色がついている部分）のことを B 細胞エピトープという。BCR に抗原が結合することで B 細胞は分裂、増殖して分泌型の BCR、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

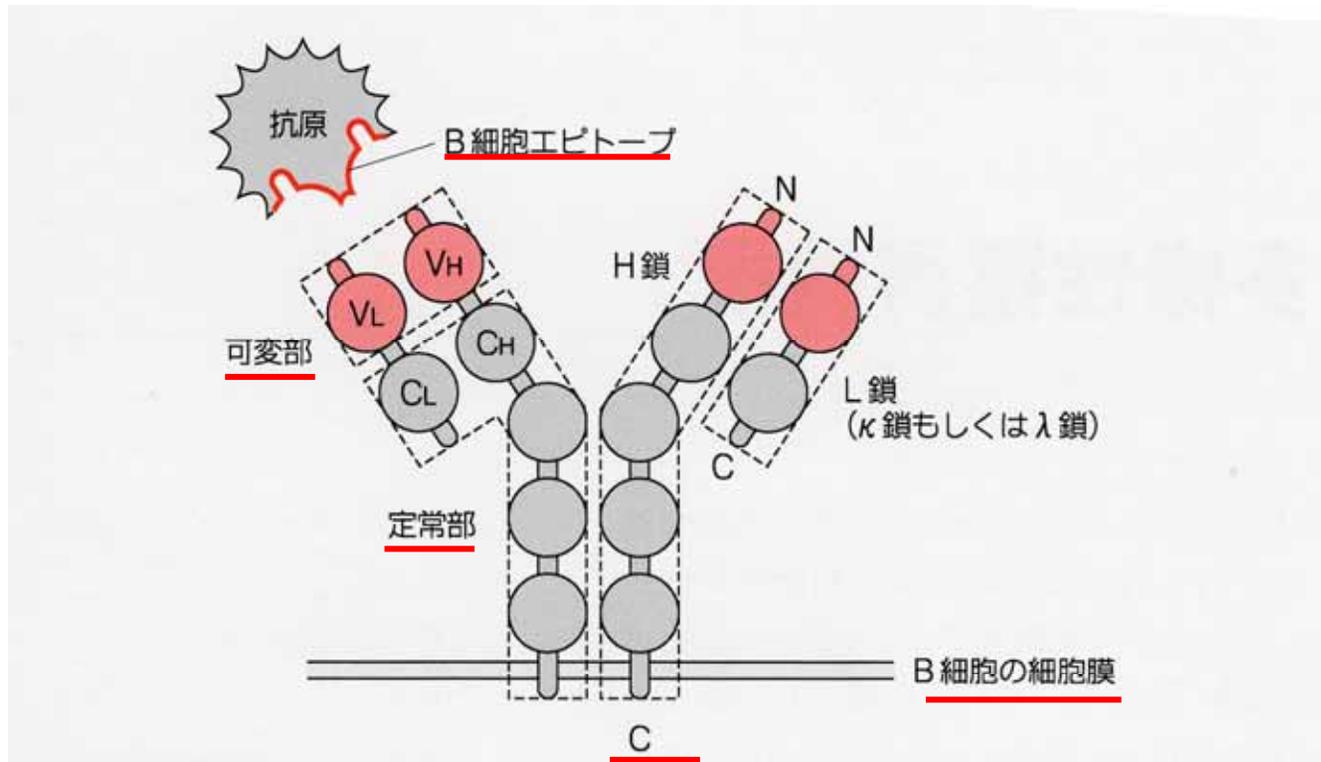
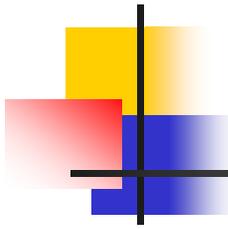


図 5-1 BCR の構造と B 細胞エピトープ

BCR は膜結合型の抗体であり、先端部にある可変部領域が抗原との結合の役割を担っている。この可変部領域とぴったりフィットする抗原側の構造領域（抗原のなかの色がついている部分）のことを B 細胞エピトープという。BCR に抗原が結合することで B 細胞は分裂、増殖して分泌型の BCR、すなわち抗体を産生するようになる。

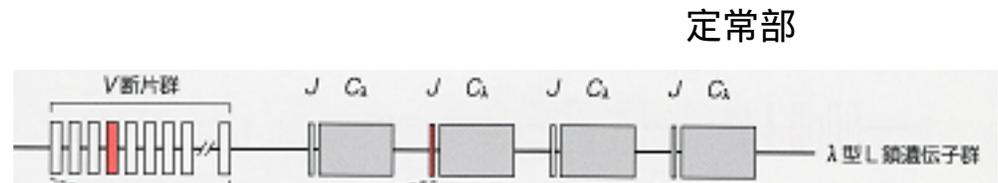
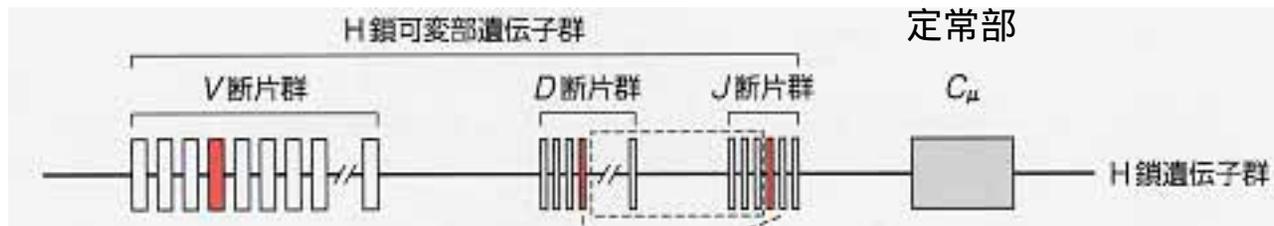


B. B細胞の抗原受容体の多様性を生み出す機構

- 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

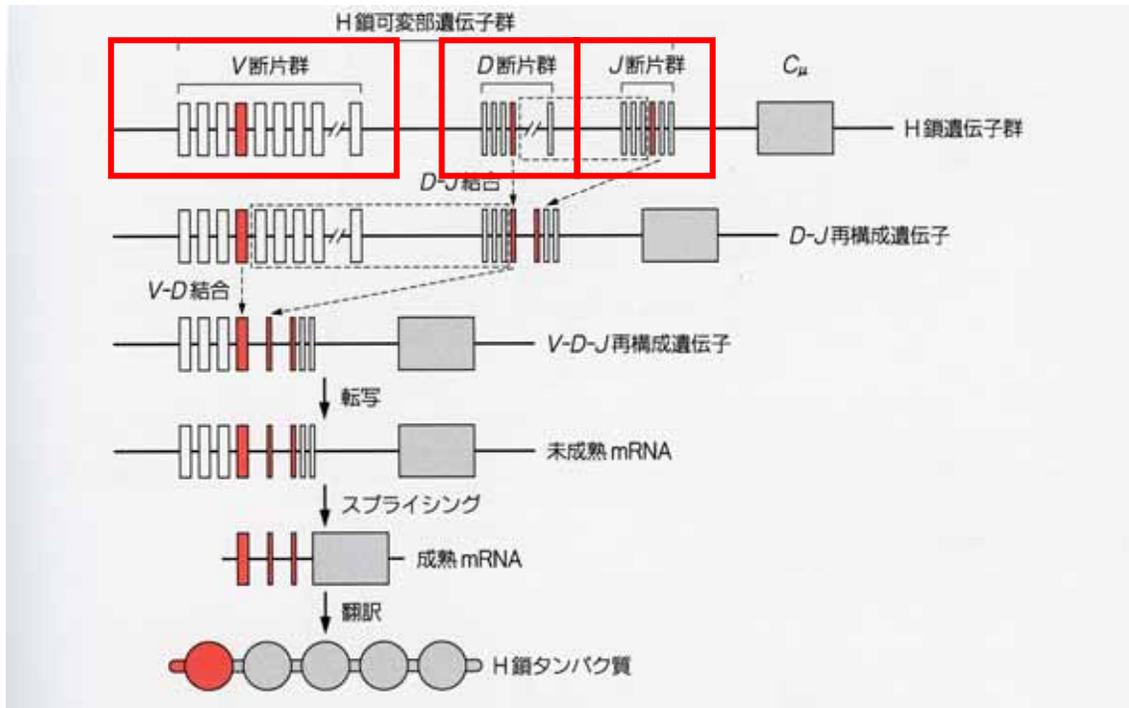
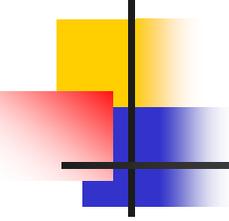


図 5-2 BCR の H 鎖可変部に多様性を生み出す、遺伝子再構成のしくみ

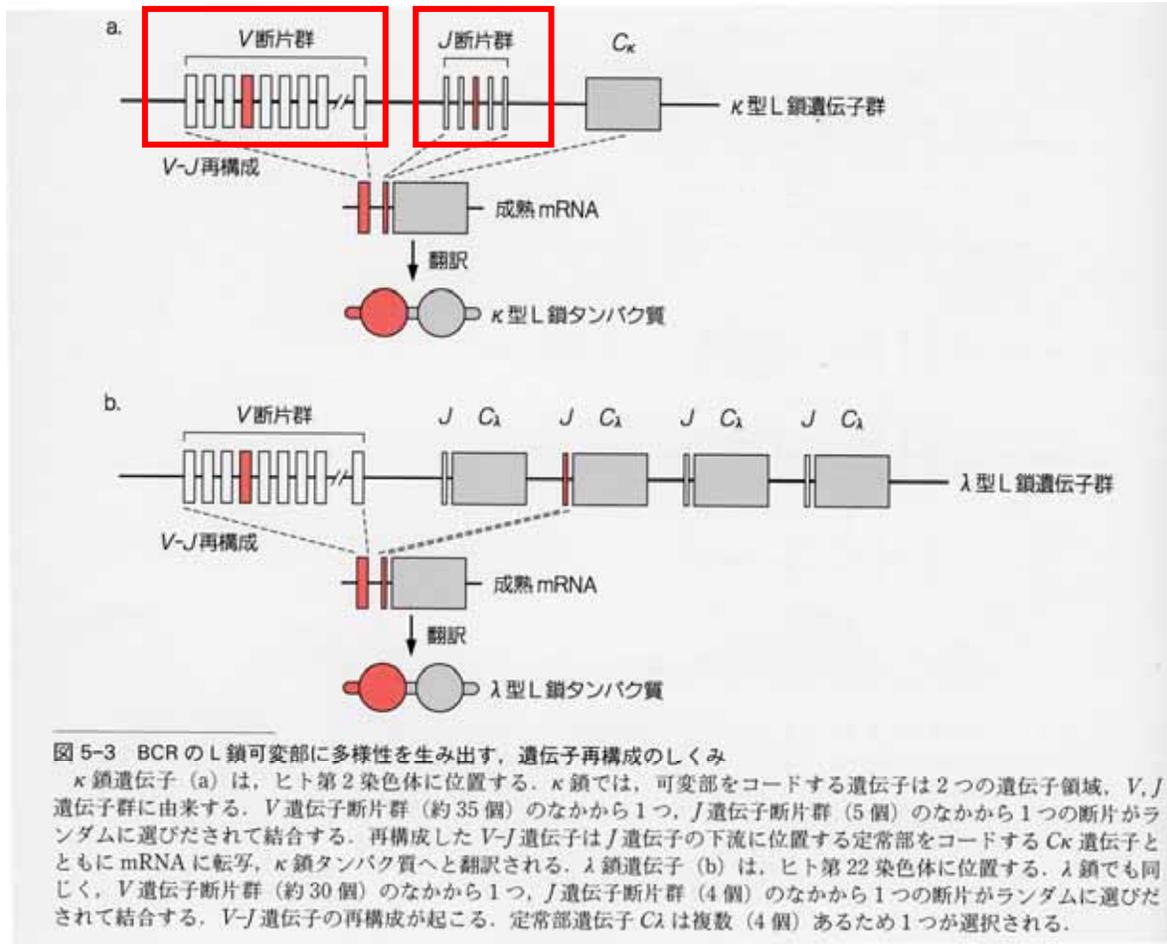
H 鎖遺伝子は、ヒト第 14 染色体に位置する。可変部をコードする遺伝子は 3 つの遺伝子領域、V、D、J 遺伝子群に由来し、それぞれは複数の短い遺伝子断片の集合からなっている。B 細胞の分化過程において、V 遺伝子断片群（約 50 個）のなかから 1 つ、D 遺伝子断片群（約 30 個）のなかから 1 つ、J 遺伝子断片群（6 個）のなかから 1 つの断片がランダムに選びだされて結合する。それぞれの遺伝子断片は染色体上の離れた位置に存在し、遺伝子断片間の結合は、その間の DNA（図中点線で囲んだ部分）が特別な機構によって切り取られることで成立する（図 5-4 参照）。こうして、再構成した V-D-J 遺伝子は J 遺伝子の下流に位置する定常部をコードする C_μ 遺伝子（IgM の H 鎖定常部遺伝子）とともに mRNA に転写され、最終的に H 鎖タンパク質へと翻訳される。

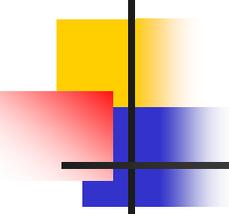


H鎖可変部

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

L鎖

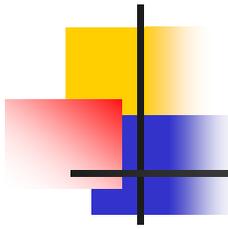




型L鎖可変部

- V断片 35個
- J断片 5個

- $35 \times 5 = 175$



ひとつのBCRの可変部

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

- H型と 型L鎖の組み合わせ

L鎖

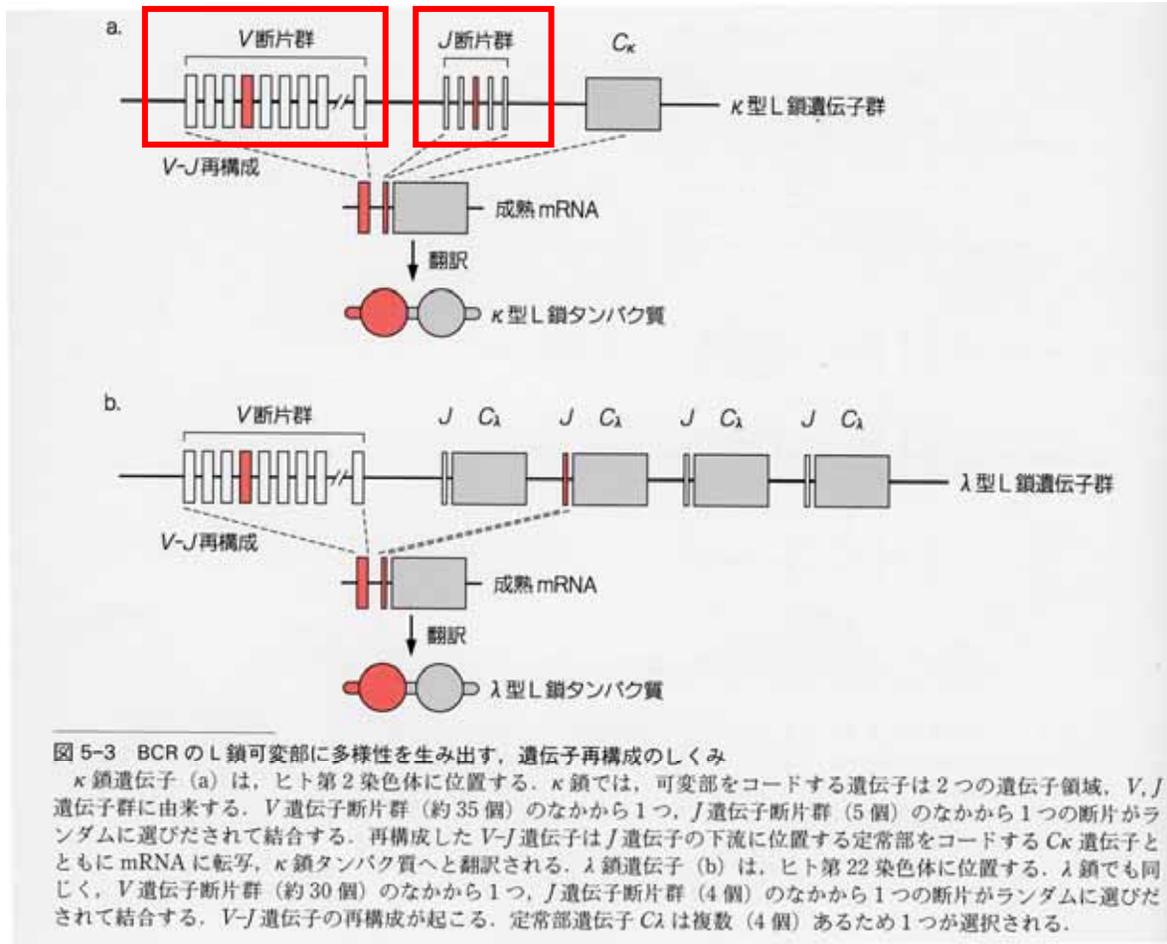
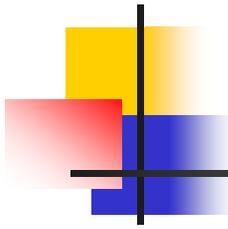


図 5-3 BCR の L 鎖可変部に多様性を生み出す、遺伝子再構成のしくみ

κ 鎖遺伝子 (a) は、ヒト第 2 染色体に位置する。κ 鎖では、可変部をコードする遺伝子は 2 つの遺伝子領域、V、J 遺伝子群に由来する。V 遺伝子断片群 (約 35 個) のなかから 1 つ、J 遺伝子断片群 (5 個) のなかから 1 つの断片がランダムに選ばれて結合する。再構成した V-J 遺伝子は J 遺伝子の下流に位置する定常部をコードする Cκ 遺伝子とともに mRNA に転写、κ 鎖タンパク質へと翻訳される。λ 鎖遺伝子 (b) は、ヒト第 22 染色体に位置する。λ 鎖でも同じく、V 遺伝子断片群 (約 30 個) のなかから 1 つ、J 遺伝子断片群 (4 個) のなかから 1 つの断片がランダムに選ばれて結合する。V-J 遺伝子の再構成が起こる。定常部遺伝子 Cλ は複数 (4 個) あるため 1 つが選択される。

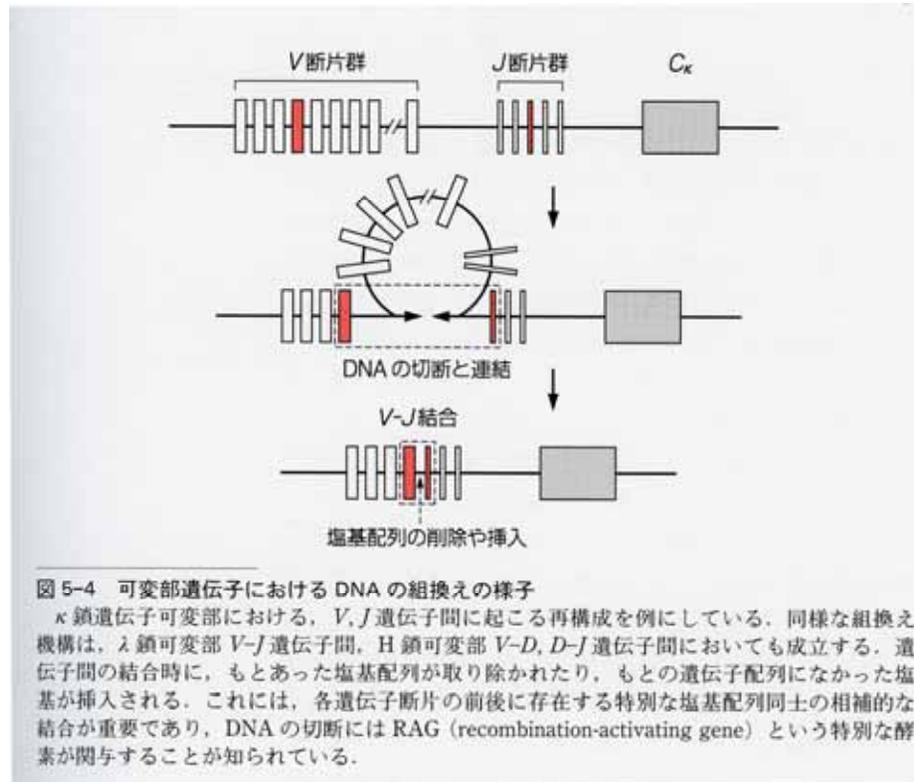


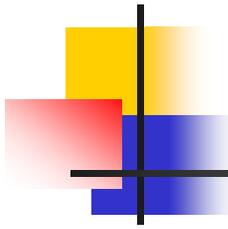
抗体の鎖をコードする遺伝子群

- V断片 30個
- J断片 4個

- $30 \times 4 = 120$

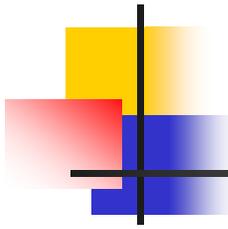
結合部多様性





遺伝子の再編成

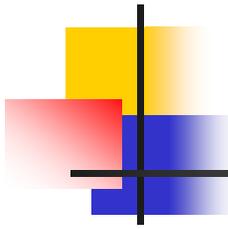
- 100%の効率で起こらない。
- 遺伝子の再編成に成功して免疫反応にかかわることのできるB細胞はごくわずか。
- 90～95%の細胞がその分化過程でアポトーシスを経て死滅する。



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

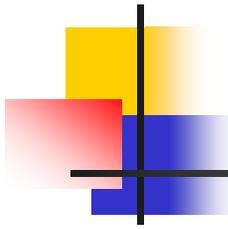
- 無限に近い抗原の種類に対応できる。



12月19日の誕生花

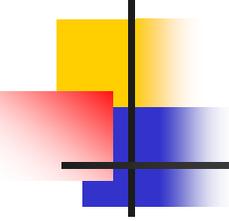
スノーフレイクの花言葉【純粹】

- 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るとうまくいくでしょう。



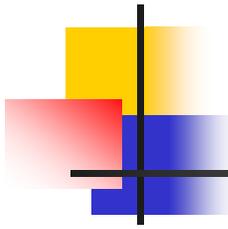
C. クローン選択説

- 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。



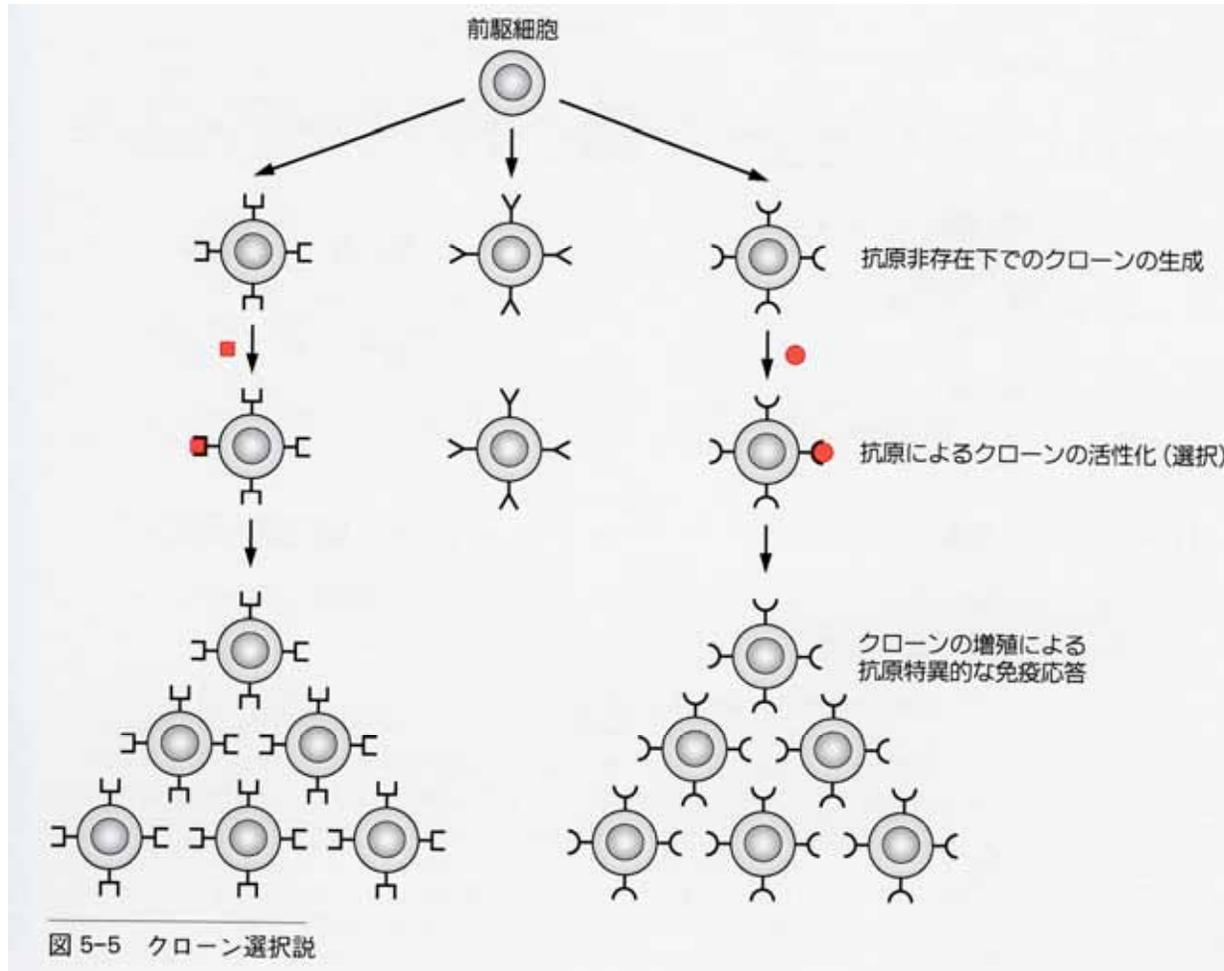
クローン選択説

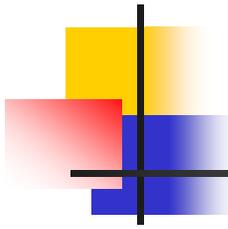
B細胞クローンは、前駆細胞(幹細胞)から生じ、外来からの抗原の侵入に先駆けて用意されていること。

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





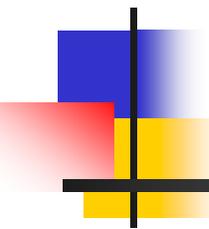
D. 抗体のクラススイッチ

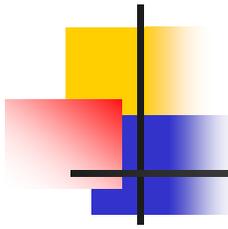
B細胞はIgMのBCRを発現する。
膜表面にはIgMとIgDの両方のBCRが現れる。

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



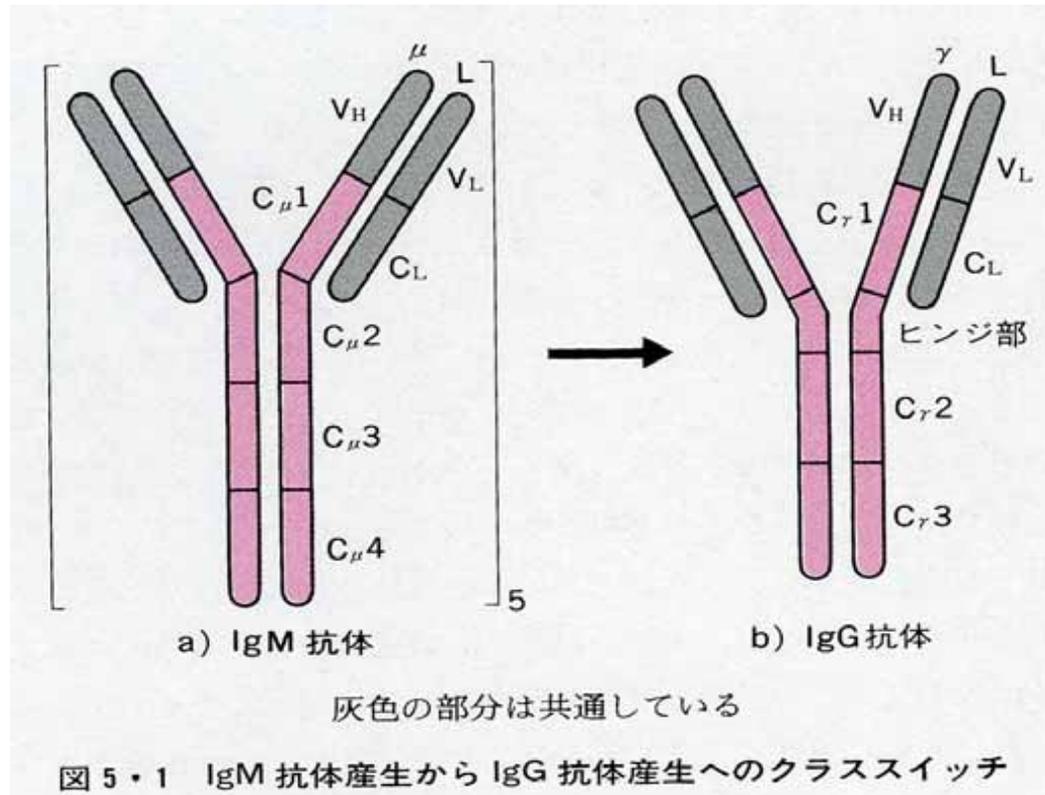


D. 抗体のクラススイッチ

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

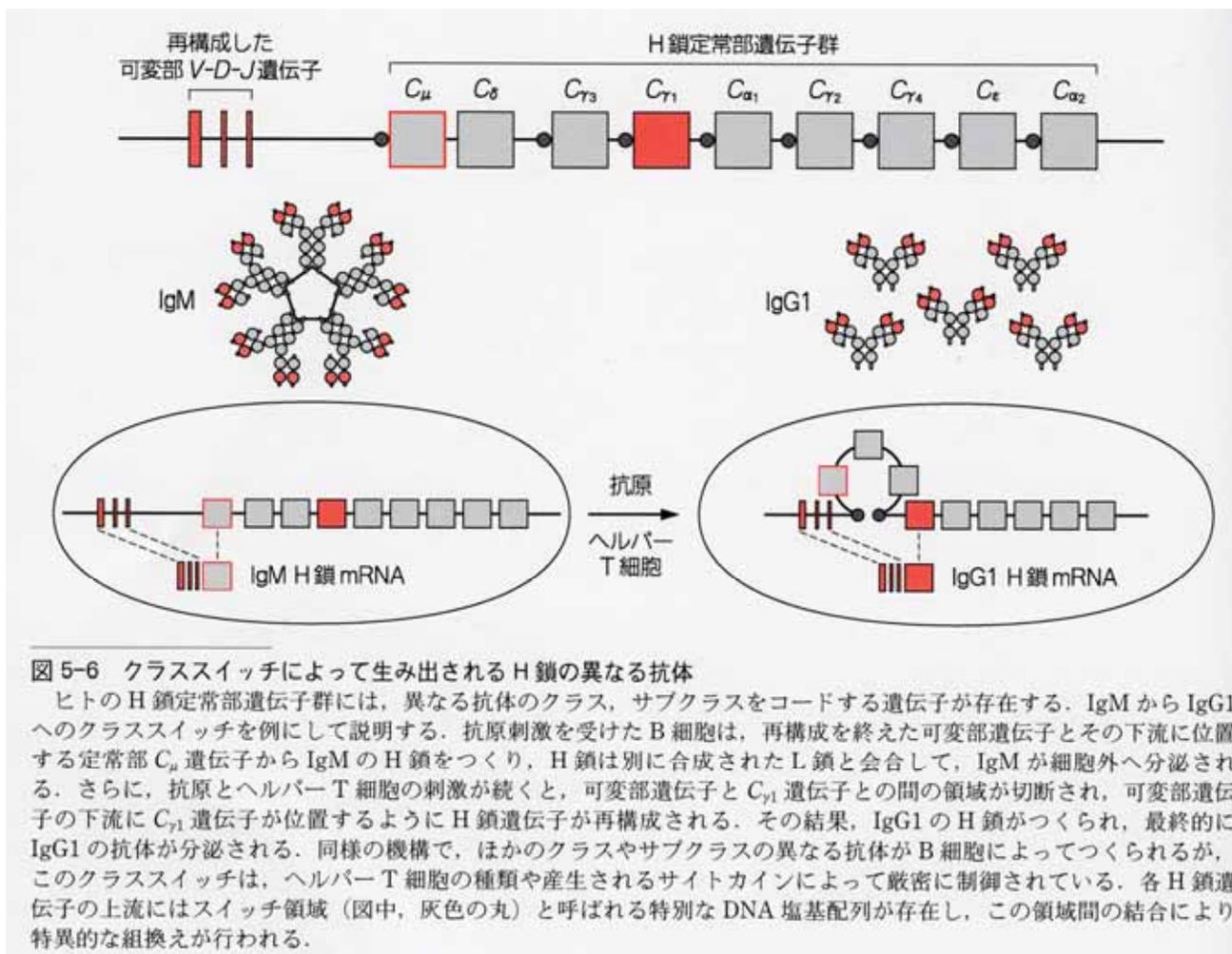


H鎖の定常部が変化する

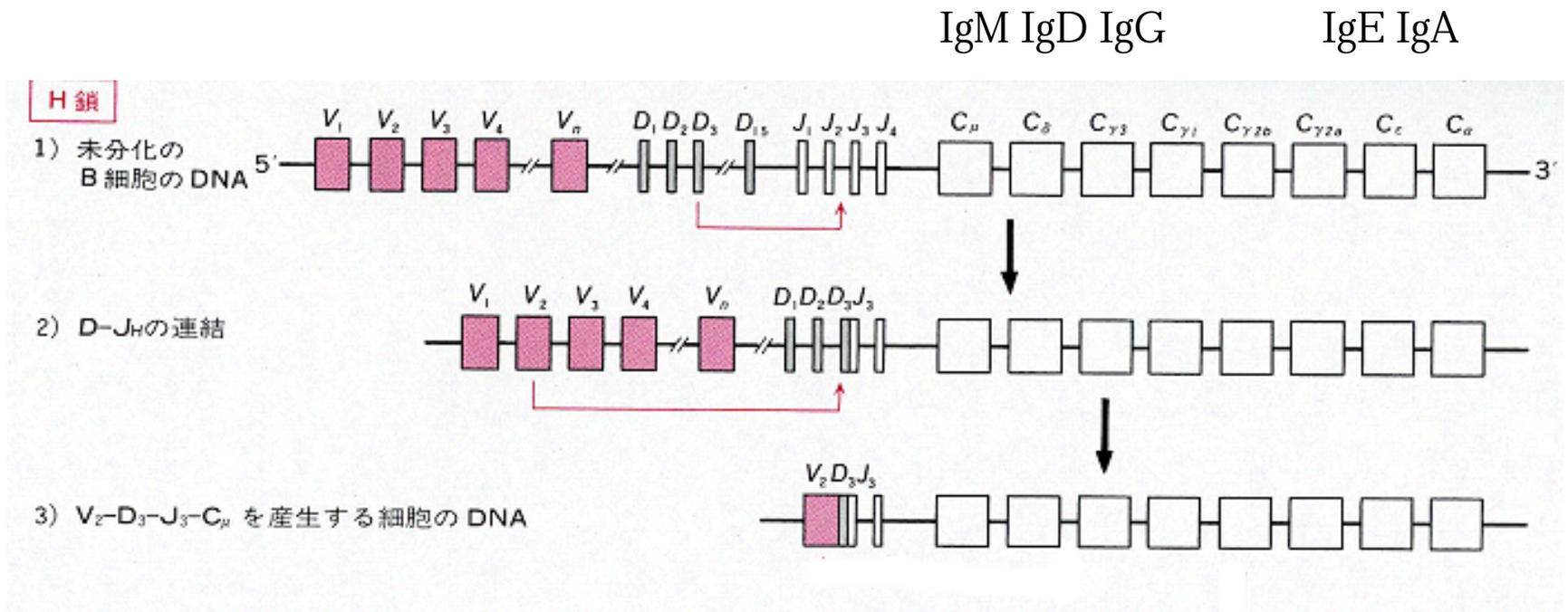
免疫グロブリン (Ig) の組成

	H鎖	L鎖
IgG	鎖	鎖 または 鎖
IgM	μ 鎖	
IgA	鎖	
IgE	鎖	
IgD	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

