

正 誤 表

「免疫生物学（原書第7版 第1刷）」

下記の箇所に誤りがございました。謹んでお詫びし訂正いたします。

頁	該当箇所	誤	正
5	下から 12 - 13 行目	その成熟型である単球 monocyte は、血液中を循環し…	単球 monocyte の成熟型である。単球は、血液中を循環し…
14	図 1.11 最下段図 図内	エフェクター細胞クローンからの活性化特異的リンパ球の増殖と分化	エフェクター細胞クローン形成のための活性化特異的リンパ球の増殖と分化
17	1 行目	<u>贈幅</u>	<u>増幅</u>
35	14 行目	<u>発展途上国</u>	<u>先進国</u>
41	24 行目	ウイルスやある種の <u>細胞</u>	ウイルスやある種の <u>細菌</u>
49	図 2.10 キャプション 2 行目	<u>酸化酵素</u> NADPH	NADPH <u>オキシダーゼ</u>
64	8 行目, 「～を有している」の後		*補足のため訳注を追加いたします。 [訳注:原書第5版では他成分に合わせ C2 についても C2a を小フラグメント, C2b を大フラグメントと表記していた。そのように表記している論文もあるが, この原書第7版では慣例に従い大フラグメントを C2a と表記している。]
66～80	図 2.28, 図 2.29, 図 2.36, 図 2.41, 図 2.42, 図 2.43		下記別紙参照 (訂正箇所は赤字で表記)

70, 71	図 2.32, 図 2.33, 図 2.34	C3b, Bb	C3bBb
70, 71	図 2.32, 図 2.33, 図 2.34	C3b2, Bb	C3b2Bb
72	7 行目	C3 転換酵素 (C4b <u>2b</u>)	C3 転換酵素 (C4b <u>2a</u>)
91	図 2.50 キャプション 12 行目	リンパ節では <u>適応性</u> 免疫応答が始まる (左下).	リンパ節では <u>適応</u> 免疫応答が始まる (左下).
91	図 2.50 キャプション 17 行目	ショックや凝固因子の <u>激減による</u>	ショックや凝固因子の <u>激減を伴う</u>
98	図 2.57 キャプション下から 11 行目	CD94 は NKG2 <u>D</u> が	CD94 は NKG2 が
99	下から 4 行目	MHC クラス分子	MHC クラス <u>b</u> 分子
99	図 2.59 キャプション 4 行目	これらのレセプターは CD3 ζ 鎖のホモ二量体, もしくは Fc レセプター γ 鎖	これらのレセプターは CD3 ζ 鎖, もしくは Fc レセプター γ 鎖のホモ二量体
101	下から 4 行目	ある特定の環境 (腹腔および <u>胸腔</u>)	ある特定の環境 (腹腔および <u>胸腔</u>)
102	26 行目	<u>抗原</u> 遺伝子	<u>抗体</u> 遺伝子
147	図 4.4 キャプション最後の行	D 遺伝子切断の一部は <u>わずか数塩基</u> 長しかない.	D 遺伝子切断の一部は <u>わずか6塩基</u> 長しかない.
163	図 4.18 キャプション 3 行目	この長い一次転写産物は, <u>転写終止</u> とポリ A の付加(AAA), そしてスプライシングによって修飾を受ける. C μ 遺伝子の 3' 側にある領域 (pA1) で <u>転写が終止し</u>	この長い一次転写産物は, <u>切断</u> とポリ A の付加(AAA), そしてスプライシングによって修飾を受ける. C μ 遺伝子の 3' 側にある領域 (pA1) で <u>切断後,</u>
173	図 4.27 キャプション 17 行目	<u>付着末端</u> を形成するような DNA の切れ込みは <u>ついで,</u>	<u>互い違いに配列された</u> DNA の切れ込みは <u>ついで,</u>
199	図 5.13 キャプション右側下から 2 行目	MH <u>定常部</u>	MHC 領域
199	図 5.14 右側の図内	<u>MIK</u> B	<u>MIC</u> B
248	19 行目	前炎症誘発性反応	炎症誘発性反応
265	図 7.7b	<u>後期</u> プレ B 細胞	<u>大型</u> プレ B 細胞
269	図 7.11 キャプション下から 5 行目	4/9	5/9

278	図 7.20 キャプション 14 行目	pT α 3	pT α : β
281	図 7.22		下記別紙参照
282	15 行目	<u>γ</u> 鎖遺伝子断片が	<u>δ</u> 鎖遺伝子断片が
299	6 行目	<u>中心</u> リンパ組織で	<u>中枢</u> リンパ組織で
302	図 7.38 キャプション 3 行目	CCL21, CCR7 に対するレセプターをもつ樹状細胞は	CCL21 に対するレセプター, CCR7 をもつ樹状細胞は
306	下から 3 行目	自己 <u>抗体</u>	自己 <u>抗原</u>
324	図 8.1 左から 3 段目	感染マクロファージの活性化, B 細胞による抗体産生 <u>と</u> 促進	感染マクロファージの活性化, B 細胞による抗体産生 <u>の</u> 促進
327	2 行目	エフェクターT 細胞とそれらの <u>抗原</u>	エフェクターT 細胞とそれらの <u>標的</u>
353	下から 2 行目	その Notch リガンドは	その Notch <u>の</u> リガンドは
357	下から 10 行目	<u>LAF-1</u>	<u>LFA-1</u>
361	図 8.34 1 列目, 最下行	インターロイキン 7 (IL-17)	インターロイキン <u>1</u> 7 (IL-17)
362	図 8.35 上から 2 段目	<u>ホモ</u> 二量体レセプターとコモン β 鎖	<u>ヘテロ</u> 二量体レセプターとコモン β 鎖
371	図 8.43 キャプション下から 5-11 行目	これらの新しいマクロファージは, TNF- α , <u>LT-α</u> やその他の血管内皮細胞上のサイトカインに導かれて感染局所の組織へと移行する. …(略)…マクロファージは遊走活性を持つケモカイン (CXCL2) は, マクロファージが	これらの新しいマクロファージは, TNF- α , <u>LT-β</u> やその他の血管内皮細胞上のサイトカインに導かれて感染局所の組織へと移行する. …(略)…マクロファージは遊走活性を持つケモカイン (CCL2) は, マクロファージが
371	図 8.43 左から 2 番目の図	慢性感染を起こしている細菌を殺し, 放出された細菌は新しいマクロファージによって破壊される.	慢性感染を起こしている細胞を殺し, 放出された細菌は新しいマクロファージによって破壊される.
371	図 8.43 右から 1 番目	CXCL2	CCL2
372	19 行目	CXCL2	CCL2
383	19 行目	連結	連関
388	下から 6 行目	5 版索引では	[削除]
426	17 行目	TNF- β	TGF- β

432	最下行	抗原特異的をもっている	抗原特異性をもっている
448	図 10. 23 キャプション 3-4 行目	トランスジェニックマウスを感染させ、	トランスジェニックマウスに LCMV を感染させ、
448	図 10. 23 図内	IL-7	IL-7R
449	図内上から三段目右側	「多くのエフェクター細胞は短命でアポトーシスによって死滅する」	「一部の活性化細胞とエフェクター細胞のいずれか一方、またはその両方は長命の記憶細胞になる」
449	図内上から四段目左側	「一部の活性化細胞とエフェクター細胞のいずれか一方、またはその両方は長命の記憶細胞になる」	「多くのエフェクター細胞は短命でアポトーシスによって死滅する」
464	2 行目	パイエル板には胚中心内に多くの	パイエル板には胚中心を持つ多くの
478	下から 7 行目	興味深いことに、宿主側に対する炎症反応の誘導が、病原体の侵入に補足的もしくは必須条件として作用する。また、M 細胞から取り込まれた細菌は、マクロファージのような炎症細胞や近傍の上皮細胞の基底膜側に発現する <u>TLR に認識されない。</u>	興味深いことに、宿主側に対する炎症反応の誘導が、 <u>逆に</u> 病原体の侵入に補足的もしくは必須条件として作用する。また、M 細胞から取り込まれた細菌は、マクロファージのような炎症細胞や近傍の上皮細胞の基底膜側に発現する <u>TLR と自由に相互作用する。</u>
479	図 11. 20 キャプション右側 2 行目	線毛 (糸状の突起物)	線毛 (糸状の突起物)
480	22 行目 (項目名)	粘膜免疫系は多種多様な抗原に対する免疫応答防御免疫のホメオスタシスを維持しなければならない	粘膜免疫系は多種多様な抗原に対する防御免疫とホメオスタシスとの <u>バランス</u> を維持しなければならない
481	図 11. 22 最下段図	投与物質	経口投与した物質
489	7 行目	<u>捕捉した抗原を保持したまま腸管管腔から腸間膜リンパ節へと</u>	<u>腸管管腔から捕捉した抗原を保持したまま腸間膜リンパ節へと</u>
509	図 12. 7 キャプション 10 行目	IKK γ = γ subunit of the kinase (I κ B キナーゼ γ サブユニット)	IKK γ = γ subunit of the kinase <u>IKK</u> (I κ B キナーゼ γ サブユニット)
509	図 12. 7 2 列目・8 行目	NEMO (IKK) 欠損	NEMO (IKK γ) 欠損
525	図 12. 15 最上段図	TT 細胞	T 細胞

525	図 12.15 キャプション右側下から4行目	末梢の抗原提示細胞は T 細胞を活性化させ、MHCb 分子を認識する.	末梢の抗原提示細胞は MHCb 分子を認識する T 細胞を活性化させる.
577	下から4行目	30,000 万人	30,000 人
580	図 13.23 タイトル	セリアック病において、組織トランスグルタミナーゼ (tTG) に対する特異的 T 細胞が存在しないのにそれに対する自己抗体が産生される機序の <u>仮説</u>	セリアック病において、組織トランスグルタミナーゼ (tTG) に対する特異的 T 細胞が存在しないのにそれに対する自己抗体が産生される機序の <u>仮説</u>
581	図 13.25 3列目・5行目	リポオキシナーゼインヒビター	リボキシナーゼインヒビター
586	図 13.28 3列目	皮内腫瘍	皮内膿瘍
589	3行目	FMF の病態は	FMF の病因は
600	下から22行目	最も重要なエフェクター	最も重要なエフェクター
602	図 14.2		
	(1列目・5行目)	末梢性免疫寛容	末梢性アネルギー
	(2列目・3行目)	消去, 編纂	消去, 編集
	(2列目・5行目)	副刺激が存在しないとき,	補助刺激が存在しないとき,
616	図 14.18 左下の図内	H1 特異的ヘルパーT 細胞は DNA 特異的 B 細胞を活性化し、ヌクレオソームをプロセッシングして H1 ペプチドを提示する	H1 特異的ヘルパーT 細胞はヌクレオソームをプロセッシングして H1 ペプチドを提示する DNA 特異的 B 細胞を活性化する
630	図 14.32 4列目, 最後の行	<i>Fas</i> あるいは <i>FasL</i> 変異 (APLS)	<i>Fas</i> あるいは <i>FasL</i> 変異 (ALPS)
631	23行目	このグループには、CTLA-4 の変異 (14-20 項参照), 抑制性 Fc レセプター, B 細胞の CD22 のような抑制シグナルを伝える ITIM (6-20 項参照) と関連するレセプターなどがある.	このグループには、CTLA-4 (14-20 項参照), 抑制性 Fc レセプター, B 細胞の CD22 のような抑制シグナルを伝える ITIM (6-20 項参照) と関連するレセプターの変異などがある.
636	4行目	この疾患はリケッチアの一つであるライム病ボレリアの感染に続発する自己免疫疾患で	この疾患はライム病ボレリアというスピロヘータの感染に続発する自己免疫疾患で

676	9 行目	一種類だけ失った <u>T 細胞</u> は	一種類だけ失った <u>腫瘍</u> は
676	図 15.14 3 列目	腫瘍細胞の表面抗原に対する抗体はエンドサイトーシスと抗原の分解を誘導しうる, <u>抗原喪失変異体による免疫系の選択</u>	腫瘍細胞の表面抗原に対する抗体はエンドサイトーシスと抗原の分解を誘導しうる, <u>免疫系による抗原喪失変異体の選択</u>
677	5 行目	TGF- β は炎症性 T 細胞応答や細胞性免疫を抑制する傾向があり, 腫瘍増殖抑制に必要とされる.	TGF- β は腫瘍増殖抑制に必要とされる炎症性 T 細胞応答や細胞性免疫を抑制する傾向がある.
799	コロニー刺激因子の行 7 列目	骨粗鬆症	大理石病

2011 年 4 月 28 日

株式会社南江堂

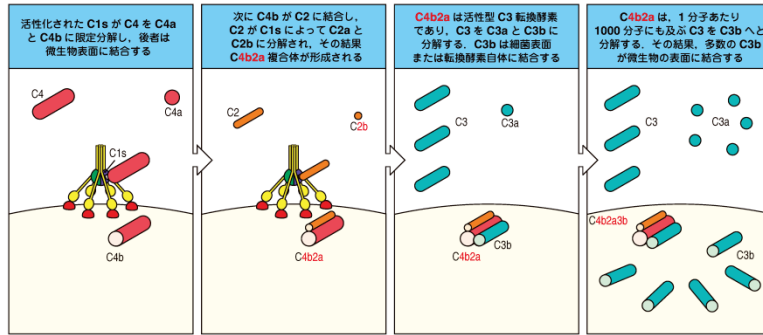


図 2.28 古典経路による補体の活性化によってC3転換酵素が生成し、これにより病原体表面に多数のC3b分子の沈着が起こる

反応過程の概略のみをここに示してある。詳細は本文を参考のこと。C1sによってC4が限定分解されるとC4b分子上の反応基が露出されて、病原体表面と共有結合する。このC4bはついでC2に結合し、そのC1sによる限定分解をさらに促進する。その結果生ずる大きなC2aフラグメントが、C3転換酵素複合体のプロテアーゼ活性部分であり、多くのC3分子を分解してC3bフラグメントを生成する。C3bは病原体表面に付着結合する。他方、小さいC3aフラグメントの方は炎症性メディエーターとして機能する。

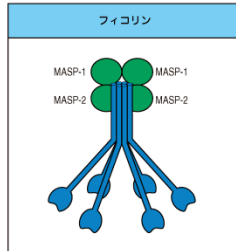
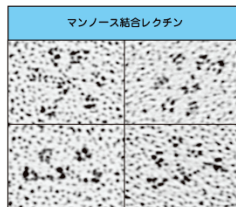
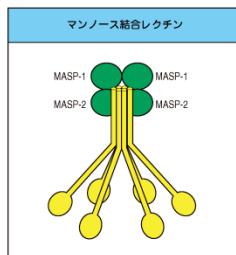
なっている。このためマンノース結合レクチンは、宿主細胞上では活性化されず病原体表面に結合することによって補体活性化を引き起こすことができるのである。この章の最後に述べるように、マンノース結合レクチンは正常血漿中では低値を示すが、自然免疫応答の一部として誘導される急性期反応の際に、肝臓からの産生が増加する。

マンノース結合レクチンは、C1qのように2-6個の頭部をもつ構造をなし、2種類のプロテアーゼ前駆体と複合体を作っている。マンノース結合レクチン複合体(MBL複合体)の場合は、セリンプロテアーゼであるMASP-1とMASP-2である(図2.30)。MASP-2はC1rやC1sときわめて類似しており、MASP-1も、MASP-2ほどではないが、類似している。四つの酵素は、共通の前駆体から遺伝子重複によって生じたものと思われる。MBL複合体が病原体の表面に結合すると、MASP-2は活性化され、C4とC2を切断する。MASP-1の補体活性化における機能はまだ明らかになっていない。試験管内の実験においてはMASP-2と同様、効率的にC2を切断することができるため、補体活性化を開始できなくても増強することはできるだろう。このように、レクチン経路は古典経路と同様な方法で補体活性化を開始し、C2aとC4bの複合体からなるC3転換酵素を形成する。マンノース結合レクチンやMASP-2を欠損する患者は幼児期に感染にかかりやすく、宿主防御にレクチン経路が重要な役割を果たしていることを示唆している。レクチン経路欠損者が感染にかかりやすい時期は、胎盤や初乳を経由した母親由来の抗体が消失した後、小児の適応免疫が十分に発達するまでの時期に相当し、幼児期において自然免疫が特に重要なことを物語っている。

全体の形や機能の面でMBL、C1qと関連する分子はフィコリン ficolin である。この分子もまた病原性微生物表面上の糖鎖に結合し、コレクチンと同様にMASP-1、MASP-2との結合、活性化により補体を活性化する(図2.30参照)。ヒトにおいてはL、M、H-ficolinの3種類が存在する。フィコリンは、コラーゲン様の柄に結合したレクチンドメインをもたず、その代わりにフィブリノーゲン様のドメインをもつという点においてコレクチンとは異なる。このフィブリノーゲン様のドメインが糖鎖と結合し、N-アセチルグルコサミンを含むオリゴ糖と結合するというフィコリンの特異性を決定している。自然免疫系の活性化分子により補体系を活性化する現象を議論するうえで、われわれはMBLを基本型としたが、フィコリンは血漿中にMBLよりも高濃度に存在するため実際にはMBLよりも重要な役割を果たしている可能性がある。

補体活性化の古典経路における蛋白		
原型の成分	活性化型	活性化成分の機能
C1 (C1q/ C1r ₂ C1s ₂)	C1q	病原体表面に直接結合したり、間接的に病原体に結合した抗体に結合して C1r を活性化する
	C1r	C1s を限定分解して活性化プロテアーゼにする
	C1s	C4 と C2 を限定分解する
C4	C4b	病原体に共有結合し、オプソニン化する C2 を結合し、C1s による限定分解を受けさせる
	C4a	ペプチド性炎症伝達物質 (弱い)
C2	C2a	古典経路の C3/C5 転換酵素の酵素活性を担う： C3 と C5 を限定分解する
	C2b	血管に働きかける C2 キニンの前駆体
C3	C3b	多くの分子が病原体表面に結合し、オプソニンとして働く。第二経路を活性化することにより、補体活性化を増幅する。
	C3a	ペプチド性炎症伝達物質 (中等度)

図 2.29 古典経路による補体活性化に関する蛋白群



2-15 補体活性化は主にそれが開始された膜表面に限られる

補体活性化の古典経路とレクチン経路は、病原体の表面に結合する蛋白によって開始される。誘導される酵素カスケードにおいて、活性化のプロセスはこの同じ場所で行われ、C3 活性化も病原体の表面で起こり、血漿中や宿主の細胞表面では起こらない。これは、C4b が主に病原体の表面に共有結合することによって達成されている。C4 が切

図 2.30 自然免疫系の補体活性化分子はセリンプロテアーゼと共に、補体の C1 複合体と類似した複合体を形成する

マンノース結合レクチン (MBL) は 2~6 個の糖鎖結合頭部が、中央のコラーゲン様基の周りに集まった形をしている。この構造は電子顕微鏡で容易に区別でき (中)、C1q の構造と非常に類似している。この複合体に二つの MBL 結合性セリンプロテアーゼ (MASP-1 と MASP-2) が結合している。MASP 蛋白の結合の様子はまだ明らかではないが、C1r と C1s が C1q と相互作用する方法

と似たような方法で MBL と相互作用していると思われる。MBL が細菌表面に結合すると、これらのセリンプロテアーゼ MASP-2 が活性化され、C4 と C2 を分解することにより補体系が活性化される。フィコリン (下) はその全体の構造が MBL に類似しており、MASP-1 や MASP-2 と結合し、微生物表面上の糖分子と結合すると C4 や C2 を活性化できる。フィコリンの糖結合性ドメインは MBL に存在するようなレクチンドメインではなく、フィブリノゲン様ドメインである。(写真は K.B.M. Reid の厚意による)

とによって進化したことはほぼ明白である。このことは、補体系において特にはっきりと示されている。補体系では、成分が明らかにされ、機能的な相同蛋白が進化的に関連していることがわかるからである。

2-18 細胞表面結合型 C3 転換酵素は病原体表面に大量の C3b 分子を沈着させ、C5 転換酵素活性を生じる

C3 転換酵素の形成は、三つの補体活性化の経路が収斂する事柄である。なぜかという点、古典経路とレクチン経路の両方にかかわる転換酵素 C4b2a と第二経路の転換酵素 C3bBb は同一の活性をもち、それら転換酵素が引き金となって活性化される後の反応も同一であるからである。どちらの転換酵素も、C3 を C3b と C3a に分解する。C3b は、チオエステル結合によって病原体表面上の近傍分子に共有結合する。結合し得なかったものは、加水分解によって不活化されてしまう。C3 は血漿中で最も量の多い補体成分 (1.2 mg/ml) であり、1 分子の活性化 C3 転換酵素につき 1000 分子にも及ぶ C3b が生成して、その近傍に結合し得る (図 2.34 参照)。つまり、補体活性化に伴う最も大きな効果は、大量の C3b 分子を病原体表面へと沈着させることにあるといえる。C3b は共有結合により病原体表面を覆うことになり、これが貪食細胞による病原体貪食と破壊のためのシグナルとなる。

カスケード反応の次のステップは、C5 転換酵素の形成である。古典経路とレクチン経路において、C5 転換酵素は、C3b が C4b2a に結合して C4b2a3b を形成することによって生成される。同様に、第二経路の C5 転換酵素は、C3b が C3 転換酵素に結合し、C3bBb を生成することによって作られる。C5 は、これらの C5 転換酵素複合体中の、C3b 上の結合部位に結合することによって捕捉され、C2a や Bb 部分にあるセリンプロテアーゼ活性によって分解が促される。C5 は、それが C4b2a または C3bBb という C5 転換酵素複合体中の C3b に結合した場合にのみ分解され得るので、この C5b と C5a を生成する反応は、C3 分解反応に比べてはるかに限局的にしか起こらない。このように、三つの経路による補体活性化は、最終的には、病原体表面における大量の C3b 分子の結合と、より少量の C5b 分子の生成、および C3a と C5a フラグメントの放出を引き起こす (図 2.36)。

2-19 補体が付着した病原体の貪食細胞による貪食は、補体レセプターを介して行われる

補体の最も重要な作用は、貪食細胞による病原体の貪食と破壊を促進することである。これは、貪食細胞上の補体レセプター complement receptor (CR) によって病原体に付着した補体成分を特異的に認識することによってなされる。これらの補体レセプターは、補体成分によってオプソニン化された病原体に結合する。病原体のオプソニン化は C3b とその分解産物の主要な作用である。C4b もオプソニンとして働くが、C4b よりはるかに大量の C3b が生成されるのでその役割は比較的小さい。

6 種類の補体レセプターが知られており、その機能と分布を図 2.37 に記した。最もよくわかっているのが、C3b レセプター、CR1 (CD35) で、マクロファージと好中球に発現されている。C3b が CR1 に結合するだけでは貪食作用を刺激することはできないが、マクロファージを活性化する他の免疫メディエーターが存在すると貪食作用を誘導する。例えば、小さい方のフラグメントである C5a も、マクロファージの CR1 に結合した細菌の消化を促進することができる (図 2.38)。C5a はマクロファージ上に発現する別のレセプターで 7 回膜貫通型の C5a レセプター C5a receptor にも結合することができる。このタイプのレセプターは G 蛋白と呼ばれる GTP 結合性蛋白に連動するこ

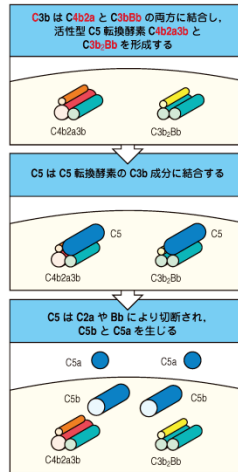


図 2.36 補体成分 C5 は、C5 転換酵素複合体中の C3b 分子と結合すると分解される

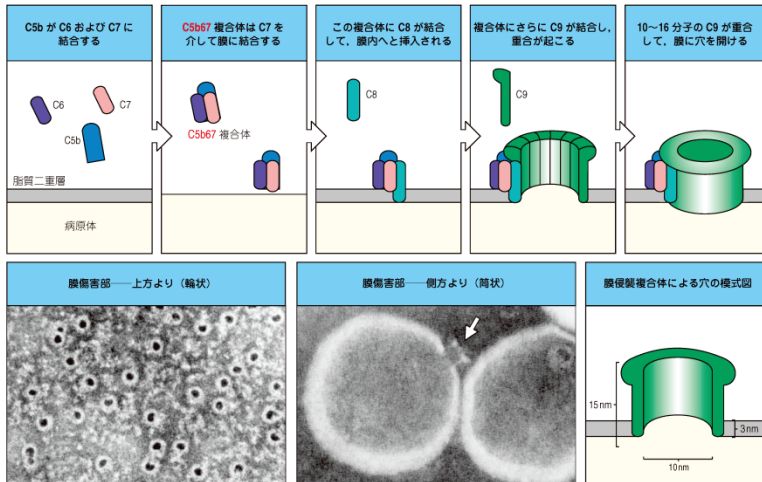
上図に示すように、C3b が古典経路や MB レクチン経路の C3 転換酵素 C4b2a と結合し C4b2a3b が形成されたり、C3b が第二経路の C3 転換酵素 C3bBb と結合し C3bBb が形成されると、C5 転換酵素が生じる。C5 はこれらの複合体の C3b に結合する (中)。下図は、C5 が活性化酵素 C2a もしくは Bb によって切断され、C5b と炎症性メディエーター C5a が生ずる過程を示している。C3b、C4b と異なり、C5b は細胞表面に共有結合しない。C5b の産生は、補体最終成分の結合を開始する。

体成分との結合を開始し膜上へ進入する。まず、C5b フラグメント1分子がC6の1分子に結合し、こうしてできたC5b67複合体は次にやはり1分子のC7に結合する。この反応の結果、構成分子の立体構造変化が起こり、C7の疎水性領域が露出されて同領域が脂質二重層へと挿入される。同様の疎水性領域は、その後のC8とC9成分が複合体に結合した際にも露出され、それによって脂質二重層へと挿入されるようになる。C8はC8β、C8αγの二つの蛋白からなる複合体である。C8βがC5bに結合し、C5b67複合体に結合することによってC8αγが脂質二重層へと挿入されるようになる。最後に、C8αγによって10～16分子のC9の重合が誘導され、それらが全体として膜侵襲複合体と呼ばれるリング状の構造を形成する。膜侵襲複合体の構造の模式図、および実際の電子顕微鏡像を図2.41に示してある。それらは疎水性の外側面によって脂質二重層に組み込まれているが、内腔面は親水性である。この円筒構造の内径は約100Åあり、水や塩類が自由に通過し得る。この脂質二重層の破壊により細胞のホメオスタシス維持能力が失われるとともに、膜を介するプロトン勾配が破壊され、やがてリソソームなどの酵素類が侵入するにいたって、病原体はついに破壊されてしまう。

膜侵襲複合体の効果は、特に赤血球膜抗原に対する抗体によって補体系反応カスケードを誘導するような実験的条件ではきわめて強力なものであるが、実際の宿主の防御反応への関与になるとそれほどではないようである。現在わかっている範囲では、補体系

図 2.41 膜侵襲複合体の形成によって標的の細胞脂質二重層膜に穴が開けられる

膜侵襲複合体の形成過程とその形態が模式的に示されている。C5bが生成すると、それにC6、C7、C8が1分子ずつこの順序で会合していく。この結果、C7およびC8に立体構造の変化が起こって、それらの疎水性領域が露出され、細胞膜へと挿入される。これらの複合体は、それ自体である程度細胞膜に傷害を与えるのみならず、さらに疎水性領域が露出されてC9の重合を誘導する。一つの複合体につき、最終的には16分子までのC9分子が会合し、その結果、細胞膜に直径約100Åの穴が開けられることになる。この穴によって細菌の外膜は破壊され、やがて細菌は死んでしまう。赤血球膜に膜侵襲複合体によって形成された穴の電子顕微鏡像が、上下および側面の2方向から示してある。
(写真はS. BhakdiとJ. Tranum-Jensenの厚意による)



の C5-C9 の欠損したヒトにおいては、性感染症である淋病の病原体 *ナイセリア* や一般的な細菌性髄膜炎に対して、わずかに抵抗力が落ちている程度である。したがって、感染に対する宿主防御に関しては、補体系の初期反応因子によるオプソニン化や炎症誘導活性の方が、はるかに重要な役割を果たしていると考えられる。膜侵襲複合体の形成は、ほんの少数の限られた病原体の破壊にだけ重要であって、むしろ第 14 章で示すように、免疫病理学的に重要な役割を果たしているようである。

2-22 宿主の細胞は補体系制御蛋白によって三つの経路の補体活性化による傷害効果から守られている

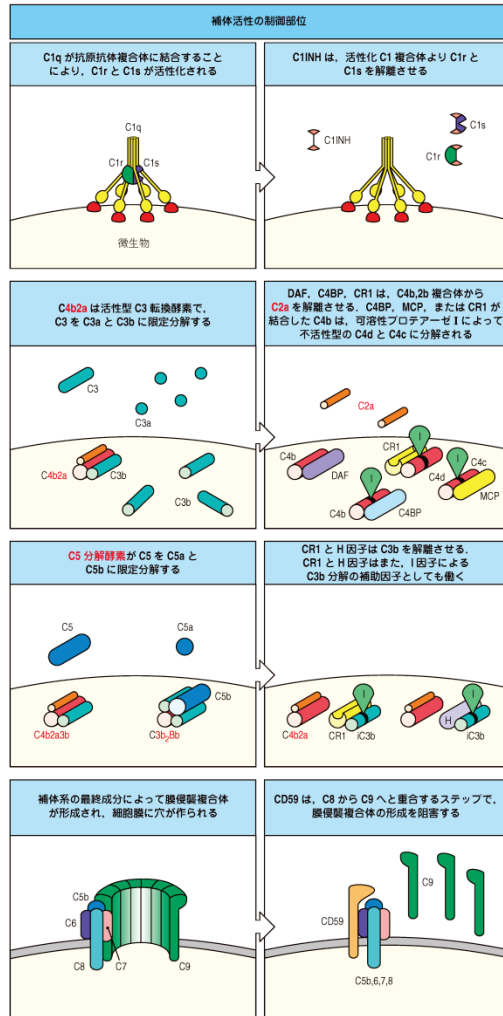
補体の破壊的な作用と誘導される酵素のカスケードによる急激な増幅活性化系が存在することから、一方でその制御不能な活性化を防ぐ機構があることは驚くべきことではない。すでに述べたように、補体のエフェクター分子は、血漿中に不活性化型として存在する *ザイモゲン* の連続的な活性化により産生される。これらの *ザイモゲン* の活性化は通常、病原体表面で起こり、一連のカスケード反応によって活性化された補体フラグメント群は、通常互いに結合するか、または加水分解によって急速に不活性化される。補体活性化のこの二つの特徴は、制御不能に陥る活性化に対する安全弁として機能している。それでもすべての補体成分は血漿中でゆっくりとではあるが自然に活性化されており、活性化された補体成分が時に宿主細胞に結合する。こうした潜在的な傷害作用をもつ事象は、図 2.42 に示すような一連の補体制御蛋白によって防御されており、それぞれは補体活性化カスケードの異なる段階に作用する。補体活性化第二経路ですでに述べた

古典経路、第二経路における制御蛋白	
蛋白 (略称)	補体系活性化の制御における役割
C1 イnhビター (C1INH)	活性化した C1r、C1s に結合し、C1q から活性化した MASP-2 に結合し、MBL から解離させる
C4b 結合蛋白 (C4BP)	C4b に結合し C2a を解離させる。I 因子による C4b 分解の補助因子
補体レセプター 1 (CR1)	C4b あるいは C3b に結合し、おのおの C2a あるいは Bb を解離させる。I 因子の補助因子
H 因子 (H)	C3b に結合し Bb を解離させる。I 因子の補助因子
I 因子 (I)	H、MCP、C4BP、CR1 などの補助因子の存在下で C3b、C4b を分解するセリンプロテアーゼ
崩壊促進因子 (DAF)	C3b から Bb を、あるいは C4b から C2a を解離させる膜蛋白
メンブランコファクター蛋白 (MCP)	I 因子による C3b や C4b の不活化を促進する膜蛋白
CD59 (プロテクチン)	同種、異種細胞において MAC (膜侵襲複合体) 形成を阻害する蛋白で、ほとんどの細胞の膜に広く発現される

図 2.42 補体系の活性を制御する蛋白群

図 2.43 補体活性化は、一連の蛋白により宿主細胞自身が巻き込まれて傷害を受けないように制御されている

これらの蛋白は、補体活性化カスケードにおいて複合体を解離させたり、共有結合した補体成分を酵素的に分解したりするなど、種々の反応過程において作用する。補体系カスケード反応が左側の図に模式的に示されており、その各過程での制御反応が右側の図に示してある。第二経路 C3 転換酵素も同様に、DAF、CRL、MCP、H 因子によって制御されている。



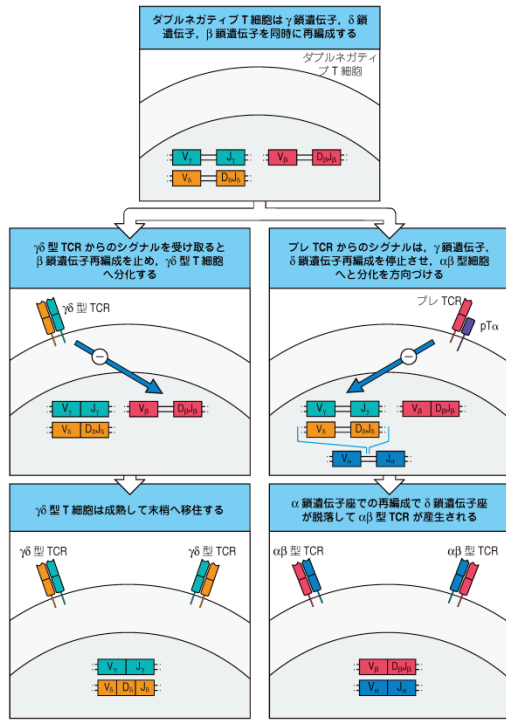


図 7.22 $\gamma\delta$ 型 TCR とプレ TCR からのシグナルが胸腺細胞の運命を決定づける

胸腺での T 細胞分化過程において、ダブルネガティブ (DN) 胸腺細胞の段階で γ 鎖遺伝子、 δ 鎖遺伝子、 β 鎖遺伝子が同時に再編成する (上)。機能的 β 鎖遺伝子再編成が起こり、プレ TCR を産生する前に $\gamma\delta$ 型 TCR が発現し、胸腺細胞が $\gamma\delta$ 型 TCR からのシグナルを受け取ると、 β 鎖遺伝子の再編成は停止して $\gamma\delta$ 型 T 細胞へ分化する。その後成熟して、 $\gamma\delta$ 型 T 細胞となって胸腺から末梢へと進走していく (左下)。 $\gamma\delta$ 型 TCR が完成する前に機能的 β 鎖遺伝子再編成が起こると、その β 鎖は pT α と会合してプレ TCR が発現する (中右)。この場合、プレ TCR からのシグナルを受け取ると、分化中の胸腺細胞は γ 鎖遺伝子、 δ 鎖遺伝子再編成を停止して、 $\alpha\beta$ 型細胞へと分化する。胸腺細胞は DN3 から DN4 の増殖期を経てダブルポジティブ細胞となると、 α 鎖遺伝子再編成が起こり $\alpha\beta$ 型 TCR を発現するようになる (右下)。 α 鎖遺伝子座の再編成は δ 鎖遺伝子座を欠落させるので、 $\gamma\delta$ 型 TCR は産生できなくなる。

T 細胞には 2 割ではあるが機能的 β 鎖遺伝子再編成が認められるのに対し、成熟型 $\alpha\beta$ 型 T 細胞ではそのほとんどで非機能的 γ 鎖遺伝子再編成のみみられる。

β 、 γ および δ 鎖遺伝子の再編成は、ほとんど同じ分化段階の胸腺細胞で起こる。T 細胞前駆細胞が $\gamma\delta$ 型か $\alpha\beta$ 型のどちらに分化するかは、pT α と会合してプレ TCR (β /pT α) (7-9 項参照) を作り出す機能的 β 鎖が産生される前に、機能的 γ 鎖と機能的 δ 鎖、つまりは機能的 $\gamma\delta$ 型レセプターが産生されるかどうかで決まる。 $\gamma\delta$ 型 TCR からのシグナルはプレ TCR のシグナルよりも強いため、前駆細胞を $\gamma\delta$ 型 T 細胞へ分化させる。一方、プレ TCR からの弱いシグナルは $\alpha\beta$ 型 T 細胞へ分化させる。Notch シグナルの強弱がこの二つの T 細胞分化に関与しているという報告もある。