

We thank Dr. T. Ishino and R. Ménard for providing GFP-*Plasmodium berghei* parasite strains. We also thank all of the members of CEPIA, at the Institut Pasteur, for providing us with *Anopheles* mosquitoes, as well as H. Kuhn for assisting us with histological work. We are grateful to L. Réna for his generous gift of anti-CD4 and anti-CD8 mAbs, to E. Schneider for histamine measurements in brain tissues, and to UCB for providing levocetirizine. We thank R. Ménard and S. Pied for their critical readings of the manuscript before publication.

This work was supported by the Institut Pasteur, Sanofi-aventis, and the Ministry of Research Initiative for Fighting against Parasitic Diseases. W. Beghdadi was supported by the Fondation Mérieux.

The authors have no conflicting financial interests.

Submitted: 25 July 2007

Accepted: 4 January 2008

REFERENCES

- Demeure, C.E., K. Brahimi, F. Hacin, F. Marchand, R. Peronet, M. Huerre, P. St-Mezard, J.F. Nicolas, P. Brey, G. Delespesse, and S. Mecheri. 2005. *Anopheles* mosquito bites activate cutaneous mast cells leading to a local inflammatory response and lymph node hyperplasia. *J. Immunol.* 174:3932–3940.
- Depinay, N., F. Hacin, W. Beghdadi, R. Peronet, and S. Mecheri. 2006. Mast cell-dependent down-regulation of antigen-specific immune responses by mosquito bites. *J. Immunol.* 176:4141–4146.
- Kurtzhals, J.A., C.M. Reimert, E. Tette, S.K. Dunyo, K.A. Koram, B.D. Akanmori, F.K. Nkrumah, and L. Hviid. 1998. Increased eosinophil activity in acute *Plasmodium falciparum* infection—association with cerebral malaria. *Clin. Exp. Immunol.* 112:303–307.
- Nyakeriga, M.A., M. Troye-Blomberg, S. Berczyk, H. Perlmann, P. Perlmann, and G. ElGhazali. 2003. Immunoglobulin E (IgE) containing complexes induce IL-4 production in human basophils: effect on Th1-Th2 balance in malaria. *Acta Trop.* 86:55–62.
- Furuta, T., T. Kikuchi, Y. Iwakura, and N. Watanabe. 2006. Protective roles of mast cells and mast cell-derived TNF in murine malaria. *J. Immunol.* 177:3294–3302.
- Bhattacharya, U., S. Roy, P.K. Kar, B. Sarangi, and S.C. Lahiri. 1988. Histamine & kinin system in experimental malaria. *Indian J. Med. Res.* 88:558–563.
- Maegraith, B., and A. Fletcher. 1972. The pathogenesis of mammalian malaria. *Adv. Parasitol.* 10:49–75.
- Srichaikul, T., N. Archarith, T. Srisawasakul, and T. Viriyapanich. 1976. Histamine changes in *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 70:36–38.
- Perlmann, P., H. Perlmann, G. ElGhazali, and M.T. Blomberg. 1999. IgE and tumor necrosis factor in malaria infection. *Immunol. Lett.* 65:29–33.
- Hill, S.J., C.R. Ganellin, H. Timmerman, J.C. Schwartz, N.P. Shankley, J.M. Young, W. Schunack, R. Levi, and H.L. Haas. 1997. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 49:253–278.
- Hofstra, C.L., P.J. Desai, R.L. Thurmond, and W.P. Fung-Leung. 2003. Histamine H4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 305:1212–1221.
- Bryce, P.J., C.B. Mathias, K.L. Harrison, T. Watanabe, R.S. Geha, and H.C. Oettgen. 2006. The H1 histamine receptor regulates allergic lung responses. *J. Clin. Invest.* 116:1624–1632.
- Bury, T.B., J.L. Corhay, and M.F. Radermecker. 1992. Histamine-induced inhibition of neutrophil chemotaxis and T-lymphocyte proliferation in man. *Allergy.* 47:624–629.
- Elenkov, I.J., E. Webster, D.A. Papanicolaou, T.A. Fleisher, G.P. Chrousos, and R.L. Wilder. 1998. Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H2 receptors. *J. Immunol.* 161:2586–2593.
- Shevach, E.M. 2002. CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat. Rev. Immunol.* 2:389–400.
- Bissonnette, E.Y. 1996. Histamine inhibits tumor necrosis factor alpha release by mast cells through H2 and H3 receptors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 14:620–626.
- Idzko, M., A. la Sala, D. Ferrari, E. Pantler, Y. Herouy, S. Dichmann, M. Mockenhaupt, F. Di Virgilio, G. Girolomoni, and J. Norgauer. 2002. Expression and function of histamine receptors in human monocyte-derived dendritic cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109:839–846.
- Burns, A.R., R.A. Bowden, Y. Abe, D.C. Walker, S.I. Simon, M.L. Entman, and C.W. Smith. 1999. P-selectin mediates neutrophil adhesion to endothelial cell borders. *J. Leukoc. Biol.* 65:299–306.
- Van de Voorde, J., and I. Leusen. 1983. Role of the endothelium in the vasodilator response of rat thoracic aorta to histamine. *Eur. J. Pharmacol.* 87:113–120.
- Majno, G., S.M. Shea, and M. Leventhal. 1969. Endothelial contraction induced by histamine-type mediators: an electron microscopic study. *J. Cell Biol.* 42:647–672.
- Svenjoo, E., and G.J. Grega. 1986. Evidence for endothelial cell-mediated regulation of macromolecular permeability by postcapillary venules. *Fed. Proc.* 45:89–95.
- Enwonwu, C.O., B.M. Afolabi, L.O. Salako, E.O. Idigbe, and N. Bashirelah. 2000. Increased plasma levels of histidine and histamine in falciparum malaria: relevance to severity of infection. *J. Neural Transm.* 107:1273–1287.
- Belnoue, E., M. Kayibanda, J.C. Deschemin, M. Viguier, M. Mack, W.A. Kuziel, and L. Renia. 2003. CCR5 deficiency decreases susceptibility to experimental cerebral malaria. *Blood.* 101:4253–4259.
- Medana, I.M., and G.D. Turner. 2006. Human cerebral malaria and the blood-brain barrier. *Int. J. Parasitol.* 36:555–568.
- Schilling, L., and M. Wahl. 1994. Opening of the blood-brain barrier during cortical perfusion with histamine. *Brain Res.* 653:289–296.
- Kernode, A.G., A.J. Thompson, P. Tofts, D.G. MacManus, B.E. Kendall, D.P. Kingsley, I.F. Moseley, P. Rudge, and W.I. McDonald. 1990. Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. Pathogenetic and clinical implications. *Brain.* 113:1477–1489.
- Theoharides, T.C. 1990. Mast cells: the immune gate to the brain. *Life Sci.* 46:607–617.
- Bauer, P.R., H.C. Van Der Heyde, G. Sun, R.D. Specian, and D.N. Granger. 2002. Regulation of endothelial cell adhesion molecule expression in an experimental model of cerebral malaria. *Microcirculation.* 9:463–470.
- Finley, R.W., L.J. Mackey, and P.H. Lambert. 1982. Virulent *P. berghei* malaria: prolonged survival and decreased cerebral pathology in cell-dependent nude mice. *J. Immunol.* 129:2213–2218.
- McEver, R.P. 1992. Leukocyte-endothelial cell interactions. *Curr. Opin. Cell Biol.* 4:840–849.
- Carlos, T.M., and J.M. Harlan. 1994. Leukocyte-endothelial adhesion molecule. *Blood.* 84:2068–2101.
- Kimura, S., K.Y. Wang, A. Tanimoto, Y. Murata, Y. Nakashima, and Y. Sasaguri. 2004. Acute inflammatory reactions caused by histamine via monocytes/macrophages chronically participate in the initiation and progression of atherosclerosis. *Pathol. Int.* 54:465–474.
- Ciprandi, G., M.A. Tosca, C. Cosentino, A.M. Riccio, G. Passalacqua, and G.W. Canonica. 2003. Effects of fexofenadine and other antihistamines on components of the allergic response: adhesion molecules. *J. Allergy Clin. Immunol.* 112:S78–S82.
- de Blic, J., U. Wahn, E. Billard, R. Alt, and M.C. Pujazon. 2005. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr. Allergy Immunol.* 16:267–275.
- Alonso, A., S.S. Jick, and M.A. Hernan. 2006. Allergy, histamine 1 receptor blockers, and the risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 66:572–575.
- Lachapelle, J.M., J. Decroix, A. Henrjean, P.P. Roquet-Gravy, A. De Swert, H. Boonen, M. Lecuyer, E. Suys, G. Speelman, and N. Vastesaeger. 2006. Desloratadine 5 mg once daily improves the quality of life of patients with chronic idiopathic urticaria. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 20:288–292.
- MacDonald, S.M., J. Bhisutthibhan, T.A. Shapiro, S.J. Rogerson, T.E. Taylor, M. Tembo, J.M. Langdon, and S.R. Meshnick. 2001. Immune mimicry in malaria: *Plasmodium falciparum* secretes a functional histamine-releasing factor homolog in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98:10829–10832.
- Amani, V., A.M. Vigário, E. Belnoue, M. Marussig, L. Fonseca, D. Mazier, and L. Réna. 2000. Involvement of IFN-gamma receptor-mediated signaling in pathology and anti-malarial immunity induced by *Plasmodium berghei* infection. *Eur. J. Immunol.* 30:1646–1655.

39. Lou, J., Y. Gasche, L. Zheng, B. Critico, C. Monso-Hinard, P. Juillard, P. Morel, W.A. Buurman, and G.E. Grau. 1998. Differential reactivity of brain microvascular endothelial cells to TNF reflects the genetic susceptibility to cerebral malaria. *Eur. J. Immunol.* 28:3989-4000.
40. Kossodo, S., C. Monso, P. Juillard, T. Velu, M. Goldmani, and G.E. Grau. 1997. Interleukin-10 modulates susceptibility in experimental cerebral malaria. *Immunology* 91:536-540.
41. Baptista, J.L., G. Vanham, M. Wery, and E. Van Marck. 1997. Cytokine levels during mild and cerebral falciparum malaria in children living in a mesoendemic area. *Trop. Med. Int. Health.* 2:673-679.
42. Saeftel, M., A. Krueger, S. Arriens, V. Heussler, P. Racz, B. Fleischer, F. Brombacher, and A. Hoerauf. 2004. Mice deficient in interleukin-4 (IL-4) or IL-4 receptor alpha have higher resistance to sporozoite infection with *Plasmodium berghei* (ANKA) than do naive wild-type mice. *Infect. Immun.* 72:322-331.
43. Edvinsson, L., and B.B. Fredholm. 1983. Characterization of adenosine receptors in isolated cerebral arteries of cat. *Br. J. Pharmacol.* 80:631-637.
44. Wahl, M., and L. Schilling. 1993. Regulation of cerebral blood flow—a brief review. *Acta Neurol. Suppl. (Wien)* 59:3-10.
45. Newton, C.R., N. Peshu, B. Kendall, F.J. Kirkham, A. Sowunmi, C. Waruiru, I. Mwangi, S.A. Murphy, and K. Marsh. 1994. Brain swelling and ischaemia in Kenyans with cerebral malaria. *Ann. Dis. Child.* 70:281-287.
46. Belnoue, E., M. Kayibanda, A.M. Vigario, J.C. Deschemin, N. van Rooijen, M. Viguier, G. Snounou, and L. Renia. 2002. On the pathogenic role of brain-sequestered alphabeta CD8+ T cells in experimental cerebral malaria. *J. Immunol.* 169:6369-6375.
47. Grau, G.E., P.F. Piguet, H.D. Engers, J.A. Louis, P. Vassalli, and P.H. Lambert. 1986. L3T4+ T lymphocytes play a major role in the pathogenesis of murine cerebral malaria. *J. Immunol.* 137:2348-2354.
48. Yanez, D.M., D.D. Manning, A.J. Cooley, W.P. Weidanz, and H.C. van der Heyde. 1996. Participation of lymphocyte subpopulations in the pathogenesis of experimental murine cerebral malaria. *J. Immunol.* 157:1620-1624.
49. Favre, N., C. Da Laperouse, B. Ryffel, N.A. Weiss, B.A. Imhof, W. Rudin, R. Lucas, and P.F. Piguet. 1999. Role of ICAM-1 (CD54) in the development of murine cerebral malaria. *Microbes Infect.* 1:961-968.
50. Shimizu, T., J. Nishihira, H. Watanabe, R. Abe, T. Ishibashi, and H. Shimizu. 2004. Ceftirizone, an H1-receptor antagonist, suppresses the expression of macrophage migration inhibitory factor: its potential anti-inflammatory action. *Clin. Exp. Allergy* 34:103-109.
51. Delahaye, N.F., N. Collet, D. Puthier, L. Flori, R. Houlgatte, F.A. Iraqi, C. Nguyen, G.E. Grau, and P. Rihet. 2006. Gene-expression profiling discriminates between cerebral malaria (CM)-susceptible mice and CM-resistant mice. *J. Infect. Dis.* 193:312-321.
52. Kaul, D.K., X.D. Liu, R.L. Nagel, and H.L. Shear. 1998. Microvascular hemodynamics and in vivo evidence for the role of intercellular adhesion molecule-1 in the sequestration of infected red blood cells in a mouse model of lethal malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 58:240-247.
53. Wilson, N.S., G.M. Behrens, R.J. Lundie, C.M. Smith, J. Waithman, L. Young, S.P. Forehan, A. Mount, R.J. Steptoe, K.D. Shortman, et al. 2006. Systemic activation of dendritic cells by Toll-like receptor ligands or malaria infection impairs cross-presentation and antiviral immunity. *Nat. Immunol.* 7:165-172.
54. Kownatzki, E. 1984. Clearance of histamine from the peritoneal cavity of rats. *Agents Actions.* 15:249-253.
55. Nakornchai, S., and P. Konthiang. 2006. Potentiation of antimalarial drug action by chlorpheniramine against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* in vitro. *Parasitol. Int.* 55:195-199.
56. Ohtsu, H., S. Tanaka, T. Terui, Y. Hori, Y. Makabe-Kobayashi, G. Pejler, E. Tchougounova, L. Hellman, M. Gershenstein, N. Hirasawa, et al. 2001. Mice lacking histidine decarboxylase exhibit abnormal mast cells. *FEBS Lett.* 502:53-56.
57. Inoue, I., K. Yanai, D. Kitamura, I. Taniuchi, T. Kobayashi, K. Niimura, T. Watanabe, and T. Watanabe. 1996. Impaired locomotor activity and exploratory behavior in mice lacking histamine H1 receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93:13316-13320.
58. Kobayashi, T., S. Tonai, Y. Ishihara, R. Koga, S. Okabe, and T. Watanabe. 2000. Abnormal functional and morphological regulation of the gastric mucosa in histamine H2 receptor-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 105:1741-1749.
59. Hogquist, K.A., S.C. Jameson, W.R. Heath, J.L. Howard, M.J. Bevan, and F.R. Carbone. 1994. T cell receptor antagonist peptides induce positive selection. *Cell.* 76:17-27.
60. Natarajan, R., V. Thathy, M.M. Mota, J.C. Hafalla, R. Menard, and K.D. Vernick. 2001. Fluorescent *Plasmodium berghei* sporozoites and pre-erythrocytic stages: a new tool to study mosquito and mammalian host interactions with malaria parasites. *Cell. Microbiol.* 3:371-379.
61. Ishino, T., Y. Orito, Y. Chinzei, and M. Yuda. 2006. A calcium-dependent protein kinase regulates *Plasmodium* ookinete access to the midgut epithelial cell. *Mol. Microbiol.* 59:1175-1184.
62. Serviere, J., D. Dubayle, and D. Menetrey. 2003. Increase of rat medial habenular mast cell numbers by systemic administration of cyclophosphamide. *Toxicol. Lett.* 145:143-152.
63. Schneider, B.S., L. Soong, N.S. Zeidner, and S. Higgs. 2004. *Aedes aegypti* salivary gland extracts modulate anti-viral and TH1/TH2 cytokine responses to sindbis virus infection. *Viral Immunol.* 17:565-573.

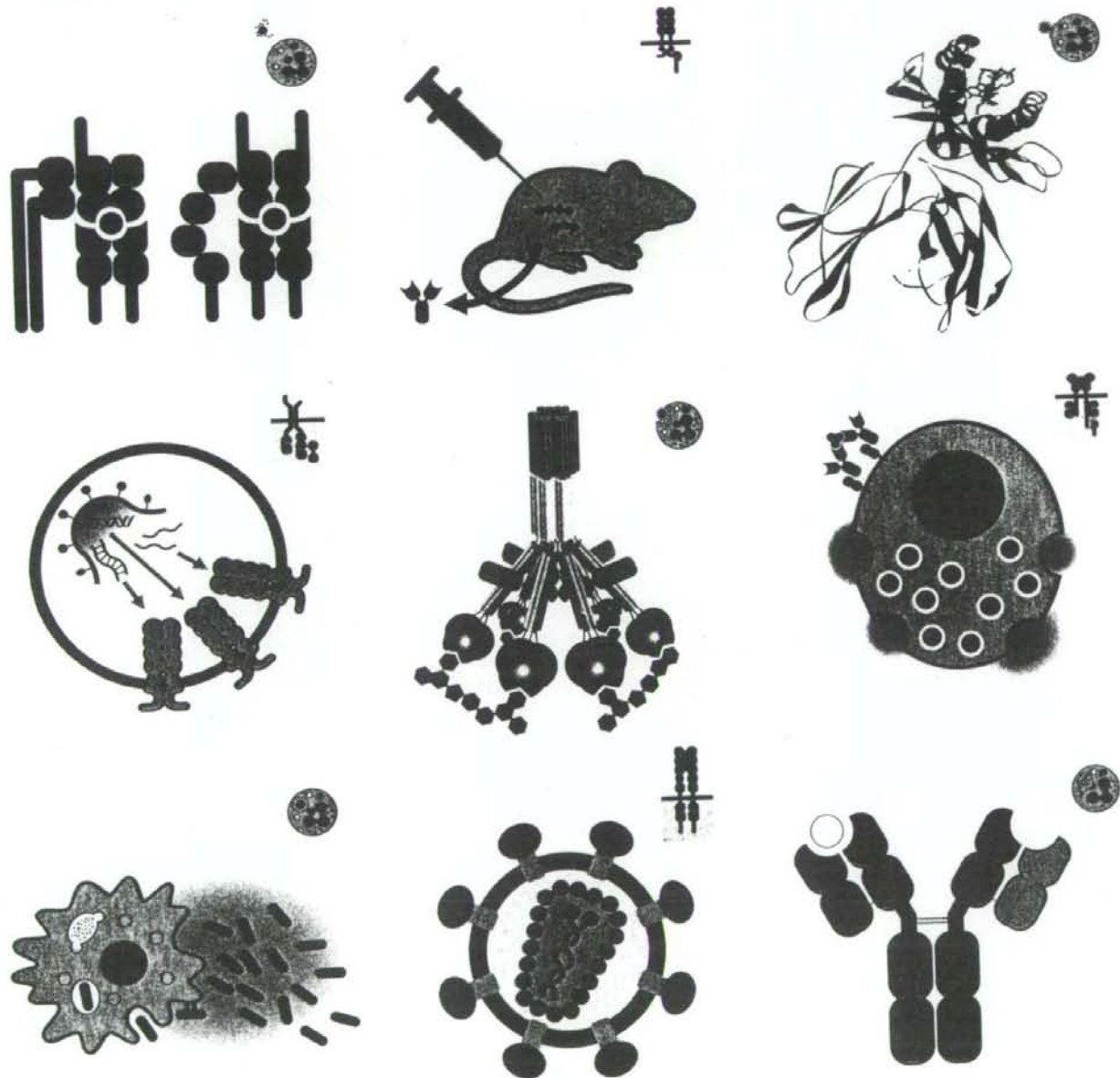
免疫

Immunity

The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease

感染症と炎症性疾患における免疫応答

Anthony L. DeFranco Richard M. Locksley Miranda Robertson 監訳 笹月健彦



メディカル・サイエンス・インターナショナル

■ 監訳者

笹月健彦 国立国際医療センター 名誉総長

■ 訳者 (翻訳章順)

- 熊ノ郷 淳 大阪大学微生物病研究所感染症分野 教授 (第 1 章)
斉藤 隆 理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター 副センター長 (第 2 章)
竹内 新 理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター免疫シグナル研究グループ 研究員 (第 2 章)
高津聖志 富山大学大学院医学薬学研究部免疫バイオ・創薬探索研究講座 客員教授 / 東京大学 名誉教授 (第 3 章)
平井嘉勝 富山大学大学院医学薬学研究部免疫バイオ・創薬探索研究講座 客員講師 (第 3 章)
西村泰治 熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医療科学部門感染免疫学講座免疫識別学分野 教授 (第 4 章)
鈴木春巳 国立国際医療センター研究所臨床病理研究部 部長 (第 5 章)
高木 智 国立国際医療センター研究所地域保健医療研究部 部長 (第 6 章)
網田武志 東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究所免疫学 教授 (第 7 章)
小笠原康悦 東北大学加齢医学研究所加齢生体防御学研究分野 教授 (第 8 章)
菅村和夫 東北大学大学院医学系研究科病理病態学講座免疫学分野 教授 (第 9 章)
清水裕子 慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター 助教 (第 10 章)
北 潔 東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻生物医化学教室 教授 (第 11 章)
野村尚史 京都大学再生医科学研究所生体機能学研究部門生体機能調節学分野 助教 (第 12 章)
土肥多恵子 国立国際医療センター研究所消化器疾患研究部 部長 (第 13 章)
西村孝司 北海道大学遺伝子病制御研究所疾患制御研究部門免疫制御分野 教授 (第 14 章)
脇田大功 北海道大学遺伝子病制御研究所 ROYCE' 健康バイオ研究部門 特任助教 (第 14 章)

□本書のオンラインリソースについて

本書に掲載されている 367 点の図は、Oxford University Press Online Resource Centre (<http://www.oup.com/uk/orc/bin/9780199206148/>) または New Science Press のウェブサイト (<http://www.new-science-press.com/browse/immunity/resources/>) より、無料でダウンロードすることができる。

Authorized translation of the original English edition,

"Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease"
by Anthony L. DeFranco, Richard M. Locksley and Miranda Robertson

Copyright©2007 New Science Press Limited

First published in Great Britain in 2007 by New Science Press Ltd, London
All rights reserved.

©First Japanese Edition 2009 by Medical Sciences International, Ltd., Tokyo

Printed and Bound in Japan

初期応答と恒常性に関わる 特殊なリンパ球

適応免疫を担うリンパ球は、感染に対して効果的な防御ができるような細胞集団になるために、数日間のクローン増殖と分化を経る必要がある。しかし種々の特殊なリンパ球は、抗原に出会ってすぐに反応し、エフェクター分子を産生できる能力を備えている。これらの細胞は損傷した細胞、あるいは微生物、ウイルスなどに保存された構成分子を検出するために比較的多型性のない受容体をもっている。そして感染に対し、迅速な反応を起こすという点で重要な役割を担っている。

- 8-0 概要：特殊なリンパ球集団
- 8-1 ナチュラルキラー細胞と免疫系におけるその役割
- 8-2 ナチュラルキラー細胞シグナル伝達経路
- 8-3 NKT細胞
- 8-4 $\gamma\delta$ T細胞
- 8-5 上皮細胞間リンパ球と他の特殊なT細胞
- 8-6 B1細胞
- 8-7 辺縁帯B細胞

特殊なリンパ球集団は急速な免疫応答を引き起こす際の機能によって分類できる

二次リンパ組織に存在するナイーブTおよびナイーブB細胞は、病原体によってもたらされた多種類の抗原を認識できる受容体を発現する。しかし、これらTおよびB細胞のクローン増殖とエフェクター細胞への分化は数日間を要するため、宿主の防御には遅れてしまう。そのため迅速な防御は、自然免疫系に関わる分子や食細胞が担当している。これらは、感染後数分から数時間以内に活性化される(第3章参照)。特殊なリンパ球集団は組織内に存在しており、食細胞の活性化が起こる自然免疫からT細胞、B細胞が働く適応免疫までの間の、感染に対する応答能力によって機能的に分類できる(図8-1)。休止状態では、これらのリンパ球はリンパ節を循環せず、血中や脾臓内、組織内、特に上皮近傍に局在している。これら特殊なエフェクター細胞群(特殊なリンパ球集団)には、T細胞やB細胞のように多型性のある抗原受容体をもたないナチュラルキラー細胞(natural killer cell: NK細胞)や、T細胞受容体をもつNKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、腸上皮細胞間リンパ球(intraepithelial lymphocyte: IEL)、粘膜関連インバリアントT細胞(mucosal-associated invariant T cell: MAIT細胞)、そしてB細胞抗原受容体をもつB1細胞、脾臓辺縁帯B細胞(marginal zone B cell)などがある。これらNKT細胞やB1細胞などのもつT、B細胞抗原受容体は抗原提示細胞によって発現された内在性抗原に対して、発生初期や胎生期、周産期に形成されることが多い。なかでも特殊なT細胞群は通常のT細胞とは異なり、古典的MHCクラスIやII分子とは相互作用せず、一般的に非古典的MHCクラスI分子と相互作用する。NK細胞の活性化は活性化受容体と抑制性受容体からのシグナルの総和によって決定され、NK活性化受容体やNK抑制性受容体は、炎症や創傷後に通常変化する古典的および非古典的MHC分子と相互作用する。B1細胞や辺縁帯B細胞は、通常のB細胞とは異なり、T細胞の補助なしでも限られた範囲内の微生物抗原に対して反応し、抗体を分泌する形質細胞へと素早く分化できる状態にある。これら種々の細胞群は異なる分化経路から生じる。しかし、迅速に発揮できるエフェクター機能については自然免疫エフェクター細胞と共通しており、再編成した抗原受容体を用いる点やMHCやMHC様分子との相互作用については、適応免疫エフェクター細胞と共通した部分がある。

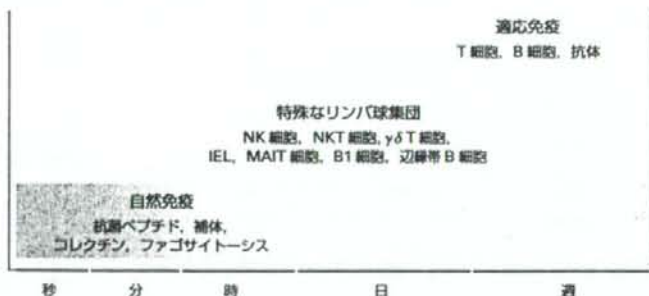


図8-1 特殊なリンパ球集団は自然免疫と適応免疫の橋渡し的な反応をする。感染に対する自然免疫応答は、血清によるオプソニン化、食細胞によって、数秒から数分以内で引き起こされる。これに対して、特異的なT細胞、B細胞による適応免疫は、始まるまで4~7日かかる。特殊なリンパ球は上皮内や血液中に存在し、感染のシグナルに対して数時間から数日の間、つまり自然免疫と適応免疫との間に反応する。

特殊なリンパ球集団は自己または外来のリガンドによって活性化する

一般的に特殊なリンパ球集団を刺激するリガンドの多様性は、通常の T, B 細胞を活性化するリガンドの多様性に比べ実質少ない。これは、特殊なリンパ球上に発現する受容体が限られた多様性しかもたないことに起因する。これらのリンパ球を刺激するリガンドは多くの場合、保存された微生物抗原と自己リガンドの両方があることが知られている(図 8-2)。これら特殊なリンパ球を活性化するリガンドの多くは、糖鎖、糖脂質、非ペプチド抗原であり、通常の T 細胞に認識されることはない。また、これら自己リガンドのいくつかは、ウイルス感染、DNA 損傷、炎症性サイトカインへの曝露、間質微小環境の変化などによって起こる細胞の損傷や炎症により誘導される。

したがって特殊なリンパ球集団は、微生物の侵入に対して、および微生物の侵入の結果として起こる細胞の活性化や損傷に対して直接反応することができる。そして感染の場合と同様、細胞損傷においても免疫系の監視役として、免疫応答を増強することができる。これらの特殊なリンパ球は、共通の自己リガンドに反応するために、常に活性化した細胞上に誘導される典型的な細胞表面マーカー群を発現する。そして活性化に際して、組織内に存在しエフェクター機能を急速に発現する典型的なメモリー細胞のようにふるまう機能をもっている。つまり、特殊なリンパ球が細胞表面マーカーを発現することはもったもなしと考えられる。これらのリンパ球は共通して、活性化の閾値を調節するいろいろな抑制性受容体を発現している。抑制性受容体は、細胞の損傷や病原体の侵入のない状況下で特殊なリンパ球が不用意に活性化することを防いでいる。

知られる多様性しかもたない受容体を持つ特殊なリンパ球

細胞	組織分布	自己リガンド	外来リガンド	機能
NK 細胞	血液, BM, 脾臓, 肝臓, LN*	MHC クラス I, MHC クラス I 様	ウイルス MHC 様タンパク質	細胞傷害活性, IFN- γ 分泌
NKT 細胞	血液, BM, 脾臓, 肝臓	iGb3/CD1d	α プロテオバクテリアのグリコシルセラミド, マイコバクテリア PIM	細胞傷害活性, 迅速なサイトカイン分泌
$\gamma\delta$ T 細胞	扁平上皮	不明, ストレス誘導性	?	細胞傷害活性, 上皮増殖因子分泌
	血液, 脾臓 (ヒト V δ 2)	細胞内リン酸化抗原	細菌リン酸化抗原, 環境内アルキルアミン	細胞傷害活性, IFN- γ 分泌
	血液, 脾臓 (ヒト非 V δ 2)	?	不明, CMV 感染細胞	細胞傷害活性, IFN- γ 分泌
	肝臓/脾臓 (ヒト V δ 1)	MICA/MICB/ULBP	?	抗腫活性
腸 IEL	腸性上皮	? (マウス TL 補助刺激)	?	細胞傷害活性, 上皮増殖因子分泌
MAIT 細胞	腸固有層	不明, MR1 提示リガンド	不明, MR1 提示リガンド	不明, 腸内 IgA の抑制
B1 細胞	腸膜腔	酸化リボタンパク質	細菌抗原多糖誘導体	抗腫活性, アポトーシス細胞の除去
辺縁帯 B 細胞	脾臓	酸化リボタンパク質	細菌抗原多糖誘導体	抗腫活性, アポトーシス細胞の除去

図 8-2 自己(内在性)および外来のリガンドを認識する特殊なリンパ球の一覧 BM: 骨髄, CMV: サイトメガロウイルス, iGb3: イソグロボトリヘキシシルセラミド, LN: リンパ節, MICA および MICB: MHC クラス I 関連分子 A および B, MR1: MHC クラス I 関連遺伝子の産物, PIM: ホスファチジルイノシトールマンノシド, TL: 胸腺白血球抗原, ULBP: UL16 結合タンパク質, *は活性化後を示す。

8-1 ナチュラルキラー細胞と免疫系におけるその役割



図8-3 NK細胞の活性化と免疫系におけるNK細胞の役割 病原体が組織内に侵入すると、支持細胞(間質細胞)からIL-15やIFN- α/β 、マクロファージからIL-12とTNFといったサイトカインが分泌される。これらのサイトカインはNK細胞を活性化し、これによってNK細胞は細胞傷害活性を増強し、IFN- γ を放出する。さらにこのNK細胞により産生されたIFN- γ はマクロファージを活性化して、微生物の排除能を増強させる。

NK細胞は自己MHCクラスIを欠く細胞を傷害する

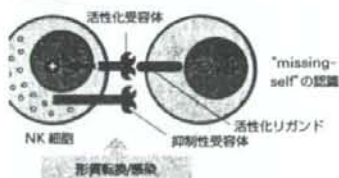


図8-4 NK細胞の標的細胞認識機構 NK細胞は、活性化受容体と抑制性受容体の2つの受容体を利用して標的細胞を認識する。NK細胞は、標的細胞上のMHCクラスIの発現が低下したりして抑制性受容体からのシグナルが入らない場合、また、細胞損傷が起こるなどして活性化受容体からのシグナルが強くなった場合に活性化する。

ナチュラルキラー細胞は細胞内病原体、特にウイルスの感染に対する初期防御に関わっている。ナチュラルキラー細胞(natural killer cell: NK細胞)はT細胞と同じ骨髄前駆細胞から分化する。そして、最も重要な2つのエフェクター機能である細胞傷害活性と炎症性サイトカインIFN- γ の分泌をCD8 T細胞と共有している。NK細胞は、IL-2R β 鎖(CD122)のような活性を調節する膜貫通型タンパク質の発現によって同定され、その分化や生存には、IL-2R β 鎖を含む受容体に対するIL-15の反応性が必須である。NK細胞の活性化を調節する分子群は後述していく。マウスではC型レクチンであり、そのうちの1つNK1.1(CD161)はNK細胞マーカーとして広く用いられている。T細胞とは異なり、NK細胞は抗原に対して可変性のある受容体をもたない。そして胸腺で成熟する代わりに、直接血流に入り遊走している。NK細胞は血中で、自然細胞傷害(natural cytotoxicity: 前感染なしに起こる細胞傷害)として知られる自然免疫防御能を発揮すると考えられている。自然細胞傷害性は、ウイルスや腫瘍の排除に特に重要と考えられている。NK細胞は、適応免疫応答により産生された抗体によって起こる免疫反応、すなわち免疫応答の後期においても働いている。これは、抗体が結合した細胞を傷害する過程であり、抗体依存性細胞性細胞傷害(ADCC: 6-3節参照)と呼ばれる。

NK細胞は、一部の腫瘍細胞を*in vitro*で殺傷する能力をもつ細胞として発見された。腫瘍に対して自然免疫を誘導していると考えられ、非常に興味深いまだ研究課題は残っている。NK細胞について現在明らかになっているのは、この細胞が感染に対する免疫において重要であるということである。NK細胞はウイルス感染症、特に、生活していると気づかない間に自然に感染しているような病気から個体を守っている。実際、正常なT細胞やB細胞が存在するにもかかわらず、NK細胞のみが欠損している珍しい免疫不全患者では、重篤なウイルス感染症、特にヘルペスウイルス(herpesvirus)感染症に罹患することが報告されている。ヘルペスウイルスは大型のDNAをもつウイルスで、CD8 T細胞による認識を回避するための様々な機構をもっている。通常は潜伏感染しており、免疫機能が低下したときに再活性化する(第10章参照)。NK細胞受容体が、こういったウイルスに感染した細胞を認識できるよう進化し続けていると考えられる現象はいくつか報告されている。

NK細胞は、他の細胞によって分泌されるサイトカインによって集められ活性化される

NK細胞は血液中を循環しており、血液を濾過する臓器、すなわち脾臓、肝臓、肺、骨髄に存在している。炎症反応がなければ、通常リンパ節や他の組織には存在しない。しかし、感染が起こるとNK細胞は、感染部位で骨髄細胞や感染した非造血系組織から分泌されるサイトカインやケモカインによって動員され活性化される。I型インターフェロン(IFN- α/β)、インターロイキン15(IL-15)、IL-12は特に重要である。直接的な抗ウイルス活性をもち、ウイルスに感染すると多くの細胞から産生されるI型インターフェロン(3-16節と3-17節参照)は、NK細胞を活性化する作用があり、NK細胞の細胞傷害活性とサイトカイン産生を誘導できる。一方、IL-15は骨髄前駆細胞からNK細胞が分化するときに必要なサイトカインであり、成熟NK細胞の生存維持や活性化も誘導する。(活性化樹状細胞やマクロファージによって産生される)IL-15とIL-12は協調して、NK細胞が大量にIFN- γ を分泌するよう促す。他の炎症性サイトカイン(IL-1, IL-6, IL-18, TNFなど)は感染局所でマクロファージや間質細胞から産生され、NK細胞依存性の反応を増強している。NK細胞から分泌されたIFN- γ は逆に、マクロファージを活性化して局所の抗ウイルス状態を誘導する。炎症反応でリンパ節に集められたNK細胞はIFN- γ を産生し、T細胞のTh1タイプへの分化を促進する。NK細胞の活性化とその働きは図8-3に図示する。NK細胞によるIFN- γ 産生はTGF- β によって負に調節されているものの、炎症反応が起こると休止状態からすぐに活性化される。

NK細胞は活性化受容体と抑制性受容体の両方を発現している

ウイルス感染細胞や腫瘍細胞に対して細胞傷害活性が発揮されるためには、NK細胞とその標的細胞との直接的な接触が必要であり、さらにNK細胞は、異常細胞と正常な健康細胞とを区別する信頼性の高い機構を備えていなければならない。この2つの要件を満たすためには、2つの受容体セットが必要である。1つは抑制性受容体で、もう1つは活性化受容体である。抑制性受容体は、自己のMHCクラスIや正常細胞が構成的に発現する表面分子と結合する

ことで、細胞傷害活性を抑制する。これに対し、活性化受容体は細胞の損傷やウイルス感染によって発現誘導された表面分子と結合し、細胞傷害活性を促進する。これらの受容体の多くは複数の遺伝子にコードされており、それらの遺伝子群は主に2つの遺伝子ファミリー(下述)に大別され、それぞれゲノム上でクラスターを形成している。NK細胞による細胞傷害活性は、活性化受容体と抑制性受容体からのシグナルのバランスによって決定される。すなわちNK細胞は、自己MHCクラスIの発現が低下している腫瘍細胞やウイルス感染細胞を、“missing-self(消えてしまった自己)”，つまり非自己細胞として認識して殺傷したり[訳注：この場合、抑制性受容体は結合すべき自己MHCがないので、細胞傷害活性を抑制するシグナルが入らない]、細胞の損傷などで誘導された抗原を発現する標的細胞を“induced-self(誘導された自己)”あるいは“ウイルスにコードされた抗原”として、つまり異常細胞として認識して殺傷したりする[訳注：この場合、活性化受容体が発現の亢進した表面リガンドと結合して、細胞傷害活性を促進する強いシグナルが入る](図8-4)。

NK細胞の主要な活性化受容体と抑制性受容体は、免疫グロブリンスーパーファミリー(2-2節参照)、あるいはC型レクチンファミリー(2-5節参照)に属している。それぞれのファミリーに属する主な受容体ファミリーについては次節で詳しく述べる。ここでは主に2つの受容体ファミリーについて概説するが、ヒトNK受容体のKIRファミリー(KIR family)は、マウスNK受容体のLy49ファミリー(Ly49 family)と機能的に相同である。両ファミリーともに、抑制性受容体によるシグナル伝達は、受容体の細胞内ドメインに存在するITIMモチーフによって誘導され、活性化受容体によるシグナル伝達は、活性化受容体と会合している膜アダプタータンパク質によって誘導される(図8-5)。

NK細胞は宿主のMHCクラスIに特異的な、多重性と多型性に富む受容体群を発現している
抑制性受容体のKIR、Ly49ファミリーは多型性に富む種々のMHCクラスI分子を認識する。実際にすべての細胞はMHCクラスIを発現するので、抑制性受容体による細胞傷害活性の抑制機構は、NK細胞が正常細胞を破壊しないようにする最も重要なメカニズムの1つである。特筆すべきことに、抑制性KIRと抑制性Ly49分子は、ヒトでは免疫グロブリンスーパーファミリーであり、マウスではC型レクチンファミリーであるため構造的に異なるファミリーに属してはいるが、その発現、リガンドとの結合性、制御機構についてはほとんど共通している。したがって、ヒトとマウスが同じように進化を遂げてきた収斂進化の一例である。

生体のほとんどの細胞は、親から受け継いだMHCクラスIのすべてを発現しているが、各々のNK細胞は、MHCクラスIに結合する抑制性受容体を一部しか発現していない。この一部の抑制性受容体は細胞によって異なる。一般的に、個々のNK細胞は1~5種類のKIRまたはLy49を発現しており、異なるMHCに結合する特異性をもったレパートリーを形成している。この多様性を調節する正確なメカニズムは不明であるが、骨髄内で分化する間にプレNK細胞(NK前駆細胞)の段階で生じる。驚くべきことに、NK細胞の最大10%が宿主のMHCクラスIと結合できるKIRおよびLy49を発現していないようであるが、これらの細胞は機能的に免疫寛容になっていて、宿主への傷害性はもたない。また、次節で述べるようにNK細胞の活性化を制限する別の受容体も存在する。重要なことは、NK細胞の活性化の閾値が宿主MHCクラスIの発現レベルによって精巧に調整されているという点である。このため、MHCクラスIの発現を阻害することで適応免疫応答の主たる細胞群である活性化CD8 T細胞の攻撃を回避するウイルスに対して、NK細胞は即座に反応することができる。

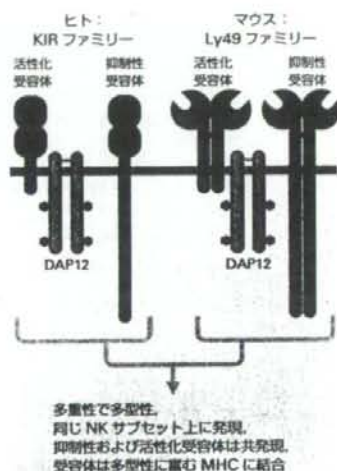


図8-5 KIRとLy49ファミリー受容体
KIRファミリーは免疫グロブリン関連受容体であるのに対し、Ly49ファミリーはC型レクチン関連受容体である。それにもかかわらず、この2種類の受容体は重要な機能を共有している。それぞれのファミリーには活性化受容体と抑制性受容体がある。活性化受容体にはDAP12(マウスではDAP12とDAP10)が会合しており、この分子がシグナルを伝達する。ここでは、KIR分子は2つの免疫グロブリンドメインをもっているものを示しているが、他のKIR分子は3つの免疫グロブリンドメインをもっている。

用語解説

CD161: NK1.1を参照。
KIRファミリー：免疫グロブリンスーパーファミリーに属する受容体ファミリー。ヒトNK細胞に発現している。ほとんどは抑制性受容体で、古典的MHCクラスI分子を認識する。したがって、NK細胞の正常細胞への傷害を抑制する働きをもつ。
Ly49ファミリー：C型レクチンファミリーに属する受容体ファミリー。マウスNK細胞に発現している。ほとんどは抑制性受容体で、古典的MHCクラスIを認識する。したがって、NK細胞の正常細胞への傷害を抑制する働きをもつ。

NK細胞：ナチュラルキラー細胞を参照。
NK1.1：C型レクチンファミリーに属する受容体で、多型性に富むNKRP1ファミリーのメンバー。マウス6番染色体上のNK受容体内にコードされている。この受容体は、マウスでは活性化受容体と抑制性受容体の両方があることが知られており、NK受容体別に特異的にコードされているC型レクチンのリガンドと結合できる。ヒト(CD161)では、ある1つのNKRP1抑制性受容体がC型レクチン相関分子と結合する。

自然細胞傷害：宿主の事前の操作なしに、NK細胞によってウイルス感染細胞や癌細胞が傷害される過程。
ナチュラルキラー細胞(NK細胞)：細胞傷害活性をもつリンパ球。抗原特異的な受容体はもっていないが、樹状細胞や腫瘍細胞を抽出し、これらに傷害を誘導することができるインバリアント受容体を持っている。ヘルペスウイルス100種類以上のメンバーからなるファミリーで、エンベロープ(外膜)を有し、二本鎖DNAをもつウイルス。細胞体においても不顕性感染していることがよくある。

NK細胞活性化受容体は様々なリガンドを認識する

NK細胞の主たる活性化受容体は、傷害により誘導された自己分子やウイルス産物を認識するものと考えられている。傷害により誘導されたリガンドのうち重要なものは、非古典的MHCクラスI分子(4-4節参照)のサブセットである。このサブセットを認識する受容体は、NKG2Dとして知られるC型レクチンであり、すべてのNK細胞に発現している。これらリガンドの発現は特にDNAの傷害など細胞のいろいろなストレスにより調節されており、ストレスを受けると、結果として細胞表面にリガンドの発現が誘導される。また、ヒトやマウスで主として抑制性受容体として知られるKIRとLy49ファミリーの一部も、活性化受容体として機能する。これらのうちいくつかは抑制性受容体よりも低親和性でMHCクラスIと結合し、感染時にMHCのペプチド収容溝に結合したペプチドの変化によって影響を受ける可能性がある。その他の分子は、MHC分子に類似したウイルス遺伝子産物と直接的に結合すると考えられる。これら擬似分子は自身とNK細胞上の抑制性受容体との結合を促進し、その結果NK細胞の活性化を阻害する。しかし、この結合は抑制性受容体に変異を起こす確率を高め、抑制性受容体を活性化受容体に進化させるものと考えられている。また別の活性化受容体にはNKp30, NKp44, NKp46があり、特にNKp46はウイルスの赤血球凝集素を認識し、インフルエンザに対する防御に関与している。図3-23にあるように、CD16は低親和性Fc γ RⅢ受容体であるが、標的細胞に結合した抗体によって活性化し、さらに抗体のFc領域がNK細胞上のCD16と結合することでADCC(抗体依存性細胞性細胞傷害)を引き起こす。最後に、CD94/NKG2C, CD94/NKG2E, CD244のような活性化受容体は細胞の損傷やストレスによって変化した広範に発現するリガンドを認識する。

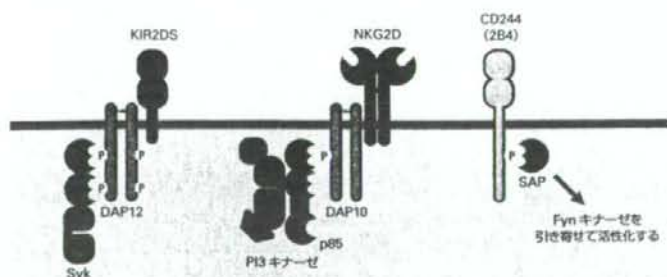
NK細胞活性化受容体は保存されたシグナル伝達経路を共有する

他のシグナル伝達経路のように、活性化受容体は細胞外でリガンドと結合し、アダプタータンパク質を介して細胞内へ強いシグナルを伝達する(図8-6)。T細胞受容体のように、NK細胞活性化受容体は膜貫通ドメイン内の電荷をもつアミノ酸によってアダプターと会合しており、この会合は受容体の細胞表面への輸送にも関わっている。KIRとLy49ファミリーの一部の活性化受容体は、DAP12と呼ばれるアダプターを介してシグナルを伝える。DAP12は細胞内ドメインにITAMモチーフをもっている。CD16, NKp30, NKp44, NKp46もITAMをもったアダプターを介してシグナルを伝達する。ITAMを用いる受容体は、SykやZAP-70チロシンキナーゼの経路を通じてNK細胞を活性化する。SykとZAP-70の遺伝子を破壊したマウスの解析から、NK細胞はそのマウスにおいても保持され、機能の一部は正常であることが判明したことで、他のシグナル伝達経路が存在することが明らかとなった。その1つが活性化受容体NKG2Dを介した経路である。NKG2Dは、マウスではDAP12およびDAP10を介してシグナルを伝達し、ヒトではDAP10のみを介してシグナルを伝達する。

NKG2DはすべてのNK細胞で発現しており、一部の $\gamma\delta$ T細胞、CD8T細胞でも発現が認められる。NKG2Dは非古典的MHCクラスI分子、すなわちマウスではRAE-1, H60, MULT1(murine ULBP-like transcript-1)、ヒトではMICA/BとULBP(マウスRAE-1の相同分子)と結合する。NKG2Dは高親和性でこれらのリガンドと結合し、DAP10を介してシグナルを伝達する。1つのNKG2Dホモ二量体は4つのDAP10鎖と会合している。DAP10は、細胞内ドメインにYXXMモチーフをもっており、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)のサブユニットp85を引き寄せ、この酵素を活性化させる。

NK細胞の第三の活性化経路は、他の活性化シグナルを反応に用いて、NK細胞依存性の細胞傷害活性とサイトカイン分泌を増強させるために重要と考えられている。この経路を用いる最もよく知られている受容体はCD244(2B4ともいう)である。CD244は6つの類似したタンパク質からなるファミリー中の1つで、すべてのNK細胞に発現しているCD48と結合する。

図8-6 NK細胞活性化受容体のシグナル伝達経路 NK細胞の主な3つの活性化経路を示す。ヒト活性化受容体であるKIR2DS5は、ITAMをもったアダプタータンパク質DAP12と会合しており、これを介して活性化シグナルを伝達する。DAP12はSykやZAP-70を引き寄せることができる。図8-5に示したように、KIR2DS5と似た働きをもつLy49(細胞内領域が短くDAP12と会合している)はC型レクチンである。NKG2Dは非古典的MHCクラスI分子であるMICA/B, ULBP(ヒト), RAE-1, MULT-1, H60(マウス)を認識する。これらNKG2Dのリガンドは、成体組織中の感染細胞や異常細胞で発現している。NKG2Dはアダプタータンパク質DAP10と会合しており、DAP10はPI3キナーゼ(ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ)を引き寄せ、シグナルを伝達する。CD244(2B4とも呼ばれる)は、広く発現している糖タンパク質CD48を認識する。CD244はSAPアダプタータンパク質を引き寄せ、SAPはFynキナーゼを引き寄せてシグナルを伝達する。この経路はNK細胞活性化シグナルの増強に関わっていると考えられている。



用語解説

NKG2DはC型レクチンファミリーに属する活性化受容体で、すべてのNK細胞で発現している。ほかにも、一部の $\gamma\delta$ T細胞、エフェクターCD8T細胞に発現が見られる。NKG2Dによるシグナル伝達は、NKG2Dと

非共有結合で会合しているアダプタータンパク質DAP10(マウスではDAP10とDAP12の両方)を介して行われる。DAP10には、細胞内ドメインにITAMモチーフはないがその代わりにYXXMモチーフをもつ

ている。YXXMモチーフは、補助刺激分子として知られるCD28やICOSに存在している。

CD48は免疫グロブリンスーパーファミリーに属しており、広範に発現している細胞表面の糖タンパク質である(2-3節参照)。CD244および関連した受容体の細胞内ドメインにあるモチーフはTXYXXV/Iであり、SH2を含むアダプタータンパク質ファミリーの一群を引き寄せる。このアダプタータンパク質ファミリーで最もよく知られているものに、X染色体から発現されるSH2D1A(SAPともいう)がある。SAP依存性のシグナル伝達機構の詳細は十分にはわかっていないが、ヒトでSAP遺伝子に機能喪失変異があるとX連鎖リンパ増殖性疾患が引き起こされ、その患者はエプスタイン-バーウイルス(Epstein-Barr virus:EBV)感染によって致死となるか、EBVにより引き起こされたリンパ腫で死に至ることが多い。

付加的な抑制性シグナルはNK細胞の活性化を制御する

前節で述べたように、個々のNK細胞は抑制性受容体の一部しか発現していない。したがって、すべてのNK細胞が、細胞上に存在する多型性をもったMHCクラスIを認識できるとは限らない。これを補うために、NK細胞が宿主MHCクラスI対立遺伝子を認識するため、ほかのものよりも不規則な機構として抑制性受容体CD94/NKG2Aによる機構が存在する。CD94/NKG2Aは多型性のない非古典的MHCであるHLA-E分子、マウスではこれに相当するQa-1分子を認識する。HLA-EやQa-1は古典的MHCクラスI α 鎖を細胞膜へと導くリーダーペプチドに結合する。MHCクラスIの発現分布は、HLA-EやQa-1の存在および量に完全に依存する。これは、HLA-EやQa-1がMHCクラスIの細胞表面での発現や安定性のために必要なペプチド、CD94/NKG2Aリガンドを奪うためである。KIRやLy49メンバーのように、CD94/NKG2Aシグナルは細胞内ドメインにあるITIMモチーフを介して伝達される。ITIMモチーフは、典型的にはSHP-1やSHP-2といったチロシンホスファターゼを動員し、NK細胞の活性を減弱させる(図8-7)。もっと広範な抑制性シグナルはマウスNK細胞で見られるKLRG1受容体を介して伝達される。KLRG1はカドヘリンと結合するが、カドヘリンはがん化に伴って細胞が形質転換を起こしている間に発現が抑制されることが多い。このようにNK細胞応答は、活性化と抑制性のシグナルのバランスによって決定されている。これらの受容体の主なファミリーを図8-8にまとめる。

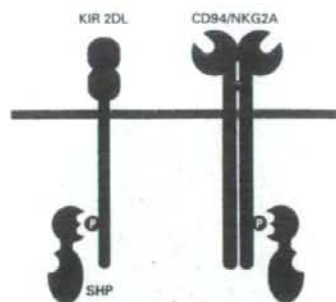


図8-7 NK細胞抑制性受容体のシグナル伝達経路 ヒト抑制性受容体であるKIR2DLは、その細胞内ドメインにITIMをもつ受容体ファミリーであり、多型性をもったMHCクラスIを認識し、チロシンホスファターゼを通じて抑制性シグナルを伝達する。図8-5に示すように、これに相当するマウスLy49受容体はC型レクチンである。ヒトおよびマウスにおいて、CD94/NKG2Aは非古典的MHC分子であるHLA-E(ヒト)、Qa-1(マウス)を認識する。これらの分子は古典的MHCクラスI分子由来のリーダーペプチドと結合したときに発現する。また、これらの分子はITIMに結合するチロシンホスファターゼを通じて抑制性シグナルを伝達する。

ヒトおよびマウスNK細胞の主要な受容体ファミリー

受容体	生物種	構造	多型性	多量性	活性化受容体	抑制性受容体	リガンドファミリー
KIR ^{**}	ヒト	Ig	あり	あり	あり	あり	MHCクラスI (MHC様ウイルス産物?)
Ly49	マウス	C型	あり	あり	あり	あり	MHCクラスI, MHC様ウイルス産物
CD94/NKG2A	ヒト/マウス	C型	なし	なし	なし	あり	HLA-E(ヒト), Qa-1b(マウス)
CD94/NKG2CとNKG2E	ヒト	C型	なし	なし	あり	なし	HLA-Eとストレスまたは病原体により発現誘導されたペプチド ^{**}
NKG2D	ヒト/マウス	C型	なし	なし	あり	なし	MICA/B, ULBP(ヒト) RAE-1, H60, MULT-1(マウス)
CD16	ヒト/マウス	Ig	あり	なし	あり	なし	IgG複合体
CD244	ヒト/マウス	Ig	なし	なし	あり	あり ^{**}	CD48
LILR	ヒト	Ig	なし	あり	なし	あり	MHCクラスI
NKp30, NKp44, NKp46	ヒト/マウス ^{**}	Ig	なし	なし	あり	なし	インフルエンザ赤血球凝集素?
CD226	ヒト	Ig	なし	なし	あり	なし	CD155, CD112
NKR-P1	ヒト ^{**} /マウス	C型	あり	あり	A/C/F	D	C型レクチン
KLRG1	マウス	C型	なし	なし	なし	あり	カドヘリン

^{**}KIR: KIRは2つか3つの細胞外免疫グロブリンドメインをもつサブセットで生じる。その細胞内ドメイン尾部は、アダプターを用いる活性化受容体の場合は通常短く(Sと略す)、抑制性受容体の場合は通常長い(Lと略す)。例えば、あるKIRはKIR3DLと表す。
^{**}細胞内ストレスタンパク質や一部の病原体(結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)やある種のウイルス)に由来するペプチドは特定されている。
^{**}CD244(2B4とも呼ばれる)は特定の状況下では抑制性受容体となりうるが、これはおそらく異なるアダプターを動員する能力と関係している。
^{**}マウスNK細胞はNKp46のみ発現する。
^{**}ヒトNK細胞は、抑制性受容体であるNKR-P1ファミリーのうち1つのメンバーのみを発現する。

図8-8 NK細胞の活性化受容体と抑制性受容体の一覧 C型: C型レクチンスーパーファミリー, Ig: 免疫グロブリンスーパーファミリー, LILR: 白血球免疫グロブリン様受容体

NKT 細胞は糖脂質抗原を検出するという特徴がある

ナチュラルキラー T 細胞 (natural killer T cell: NKT 細胞) は、ナチュラルキラー (NK) 細胞受容体と T 細胞受容体を共発現することから、このように呼ばれている。通常のリンパ球の多くは、組織エフェクター細胞へと成熟する間に様々な NK 細胞関連受容体を発現するが、ナイーブ細胞の場合はこれらの受容体を発現していない。一般的な T 細胞とは対照的に、標準的な NKT 細胞は糖脂質を提示する CD1d 分子によって胸腺で正の選択を受ける。CD1d は非古典的 MHC クラス I 分子であり、 β_2 ミクログロブリンがその構成分子となっている (4-4 節参照)。ヒトとマウスにおける NKT 細胞研究は、海綿のスフィンゴ糖脂質である α -GalCer (α -ガラクトシルセラミド) を結合させた CD1d 四量体を用いた染色による同定法によって劇的に研究が進んだ。 α -GalCer は内在性の天然リガンドを模倣している。CD1d 拘束性だが CD1d/ α -GalCer 四量体に反応しない NKT 細胞や、CD1d 非拘束性の NKT 細胞は少ないながらも存在するが、その特徴はよくわかっていない。そこで、特に断りのない限り、NKT 細胞という用語は CD1d/ α -GalCer 四量体で認識 (同定) される、いわゆる標準的な NKT 細胞に用いることとする。

NKT 細胞は胸腺で選択され、肝臓、脾臓、骨髄に多く存在する

NKT 細胞は骨髄細胞から発生した T 前駆細胞から分化する。この T 前駆細胞は、胸腺に入り CD4 CD8 (ダブルポジティブ) 皮質胸腺細胞に対して CD1d による抗原提示が行われ、選択を受けたものである。内在性の選択リガンドとして、iGb3 (isoglobotrihexosylceramide: イソグロボトリヘキソシルセラミド) が考えられている。iGb3 は、グリコシル化された膜脂質であるスフィンゴ糖脂質 (glycosphingolipid) のリソソーム分解産物である。したがって、NKT 細胞の分化は CD1d のリソソームへの移動、リソソームカテプシン、脂質輸送タンパク質 (サポシン)、スフィンゴ糖脂質分解酵素 (ヘキソサミニダーゼ) を必要とする (図 8-9)。これにより、1 つの保存された V_α - J_α の組合せをランダムに発現する珍しい細胞が選択される。 V_α - J_α の組合せは、マウスでは $V_\alpha 14$ - $J_\alpha 18$ であり、ヒトではその相同分子である $V_\alpha 24$ - $J_\alpha 18$ である。この組合せは、限られた数の保存された V_β 鎖 (マウスでは $V_\beta 8.2$ 、ヒトではその相同分子である $V_\beta 11$) のいずれともペアを作る。正しい受容体を発現する CD4 CD8 細胞は、NK1.1 非発現の CD4 前駆細胞として胸腺内で増殖し選択を受ける。そして組織へ遊走すると、いわゆる標準的な NKT 細胞は通常 CD4 と NK1.1 (CD161) を発現する。また、CD94/NKG2A および様々な Ly49 受容体ファミリー (マウス) や KIR ファミリー (ヒト) を発現する。

マウスでは、NKT 細胞は誕生時には存在しないが、5-6 週齢までに成体と同じレベルにまで組織内に集積する。近交系マウスの NKT 細胞は肝臓、脾臓、骨髄、胸腺それぞれの臓器において最大 100 万個存在しており、肝臓では肝リンパ球の最大 30% を占める。NKT 細胞の肝臓への集積は、NKT 細胞上の CXCR6 と肝臓洞内皮細胞上に発現する CXCL16 との相互作用に影響を受ける。NKT 細胞の数、分布、分化は、無菌状態による影響は受けにくい。

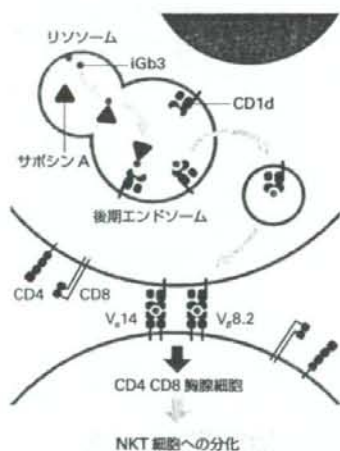


図 8-9 リソソーム膜スフィンゴ糖脂質の分解により、内在性 NKT リガンドは CD1d によって提示される CD4 CD8 ダブルポジティブ皮質胸腺細胞のリソソーム内で、膜上のイソグロボトリヘキソシルセラミドが β ヘキソサミニダーゼにより分解される。これに加え、iGb3 から N-アセチルガラクトサミンの末端が除去されることで iGb3 (イソグロボトリヘキソシルセラミド) が生成される。サポシン A はリソソーム膜から iGb3 を取り出し、後期エンドソーム区画内にある CD1d 分子への iGb3 の負荷を助ける。CD1d 上に負荷された iGb3 は膜へと輸送され、細胞表面上で CD4 CD8 胸腺細胞と相互作用し、 $V_\alpha 14/V_\beta 8.2$ 再編成を起こした受容体をもつ細胞を選択し、NKT 細胞へ分化させる。

用語解説

iGb3: スフィンゴ糖脂質のリソソーム分解産物。CD1d が、胸腺で選択される NKT 細胞に提示する抗原の 1 つと考えられる。

NKT 細胞: ナチュラルキラー T 細胞を参照。

α プロテオバクテリア: 代謝的に多様な大型細菌で、広く分布しており、グラム陰性菌に属する。リビド A や

脂質骨格鎖の発現パターンが各々であることから通常のリポ多糖 (LPS) とは異なっているため、典型的なグラム陰性菌の LPS よりも T 細胞受容体への刺激が数千倍低い。スフィンゴモナス (*Sphingomonas*) のような、このファミリーのいくつかは LPS が欠損しており、代わりにスフィンゴ糖脂質のファミリーを細胞外膜に発現

している。 α プロテオバクテリアには慢性感染を引き起こす多くの発生物が含まれており、細菌ではアグロバクテリウム (*Agrobacterium*) や根粒菌 (*Rhizobium*)、昆虫ではボルバキア (*Wolbachia*)、ヒトを含む脊椎動物ではバルトネラ (*Bartonella*)、ブルセラ (*Brucella*)、リクッチア (*Rickettsia*) などがあり、おそらくミトコン

末梢のNKT細胞の維持には、通常のエフェクター/メモリーT細胞の維持に古典的MHCの発現を必要としないのと同じように、CD1dの発現を必要としない。しかしIL-15には依存しており、IL-15受容体からのシグナルが必要である。活性化樹状細胞とマクロファージは肝細胞や辺縁帯B細胞と同様にCD1dを発現する。組織NKT細胞は通常NK1.1を発現するが、胸腺NKT細胞が血中や脾臓に移動したばかりだとNK1.1を発現しない。また、パイエル板に存在する数少ないCD1d拘束性の標準的なNKT細胞は、CD49d($\alpha 4$ インテグリン)を発現する特殊な細胞で、これもNK1.1を発現しない。CD1d欠損または $J_{\alpha}18$ 欠損マウスでは、NKT細胞は欠如している。

ヒトNKT細胞についてはほとんどわかっていない。非常によく保存されたTCRを発現するもの、 $V_{\alpha}24-J_{\alpha}18$ NKT細胞はマウスの場合に比べ優勢ではなく、また一般的にCD8を発現している。標準的でないNKT細胞に関しては、知られていないことがもっと多い。

NKT細胞は活性化するとすぐにサイトカインを放出し、Toll様受容体で検知できない細菌を防御することができる

組織NKT細胞は、活性化した状態の典型的なエフェクター/メモリーT細胞表現型を呈する。単離されたNKT細胞は本質的に自己反応性で、*ex vivo*においてCD1dと反応するが、このことから、抑制性および活性化NK細胞様受容体の組合せが*in vivo*においてNKT細胞の活性化を制御すると示唆される。*in vivo*での α -GalCerや抗CD3抗体の投与による刺激で、NKT細胞はIL-4やIFN- γ を90分以上急速に分泌する。この現象はNKT細胞欠損マウスでは見られない。これら両方のサイトカインの分泌能は、胸腺での分化の過程で獲得される。そして、このサイトカイン分泌能は通常のT細胞とは異なり、プライミングを必要としない。TCRを介した活性化は、結果として受容体の発現抑制を促し、そして強いシグナルは活性化誘導細胞死(5-15節参照)を引き起こす。受容体の再発現や骨髄由来前駆細胞からの再分化は、元のレベルまで戻するのに数日かかる。これは、エフェクター機能を獲得する間の過程であると考えられる。NKT細胞は特に活性化NK細胞と同様、直接あるいは間接的にIFN- γ の作用を受けやすい。ヒトCD4 NKT細胞はIL-4産生能が、ダブルネガティブ(CD4⁻CD8⁻)NKT細胞はIFN- γ 産生能がそれぞれ優れていることが知られている。

マクロファージや樹状細胞では、リポ多糖(LPS)で刺激されたTLR4シグナルが、リンソーム膜スフィンゴ脂質の分解を誘導して内在性のiGb3を生成する。iGb3はCD1d上に提示され、NKT細胞の活性化リガンドとなる。興味深いことに、一部の α プロテオバクテリア(α -proteobacteria)はLPSを含まない細胞壁をもつグラム陰性菌のファミリーであり、これらはLPSの代わりに細胞壁にグリコシルセラミドのファミリーを発現している。これらの α プロテオバクテリアは、細胞壁のグリコシルセラミドであるスフィンゴ糖脂質がCD1dに直接提示されることにより、マウス、ヒトNKT細胞を強力に活性化する。NKT細胞欠損マウスでは、このような細菌による感染を排除できない。すなわち、NKT細胞はTLR依存性の認識を逃れた微生物に対する防御を発揮していることを示唆している(図8-10)。NKT細胞は、おそらくNK細胞免疫の活性化を通じて、腫瘍に対する防御にも関与している。NKT細胞数と糖尿病のような自己免疫疾患とが反比例の関係にあることが指摘されている。糖尿病モデルであるNODマウスではNKTの機能は低下しており、それが補正されると糖尿病の発症は遅延する。NKT細胞のエフェクター機能が様々なヒト疾患、特に腫瘍に対する治療に利用できるかどうか、研究が進められている。しかし、ヒトにおいてNKT細胞の数が相対的に少ないことがこの研究の進展を難しくしている。

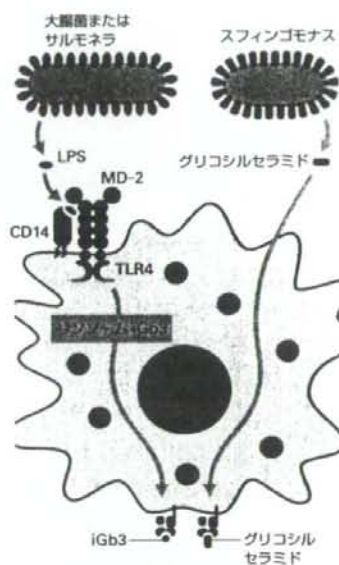


図8-10 NKT細胞は、直接あるいは間接的な経路を介してグラム陰性菌により活性化される。典型的なグラム陰性菌はリポ多糖(LPS)をもっており、TLR4を介して細胞を活性化する。このシグナルは、リンソームでのスフィンゴ糖脂質の分解を促し、iGb3の生成、CD1d分子へのiGb3の抗原提示を誘導する。スフィンゴモナス(*Sphingomonas*)などの一部の α プロテオバクテリアは、LPSを発現しない代わりにグリコシルセラミドを発現している。このグリコシルセラミドは直接CD1d分子へ結合し、抗原提示される。どちらの抗原もNKT細胞の活性化を引き起こす。

ドリアの祖先も含まれる。 参考: 高橋, 2003年。
 スフィンゴ糖脂質: 細胞膜の重要な成分。スフィンゴリン-1結合した糖脂質。細胞膜の強い障壁からなる。
 ナチュラルキラーT細胞(NKT細胞): α T細胞受容体とNK細胞受容体の両方を発現していたT細胞。古典的MHCクラスII分子であるCD1d上に提示される。

$\gamma\delta$ T細胞は限られた機能的多様性をもつ抗原受容体を発現している

$\gamma\delta$ T細胞($\gamma\delta$ T cell)は、通常のCD4およびCD8 T細胞が発現している α および β TCR遺伝子産物とは異なり、細胞表面上に γ 、 δ 型のTCR遺伝子産物を発現している。この細胞は組織侵襲に対して早急な炎症反応と細胞傷害反応を示し、その後も組織損傷を抑制するような制御的な役割を担っている。 $\gamma\delta$ T細胞は血中を循環しているリンパ球の1~5%を占めるにすぎないが、選択的に上皮組織内に局在しており、そこではT細胞の50%以上を占める。末梢血中のほとんどの $\gamma\delta$ T細胞はCD4 CD8ダブルネガティブ細胞である。通常のCD8 T細胞ではCD8 $\alpha\beta$ ヘテロ二量体を発現していることが知られているが、腸上皮内 $\gamma\delta$ T細胞は典型的にCD8 $\alpha\alpha$ ホモ二量体を発現している。腸上皮細胞間リンパ球(IEL)については次節で述べる。 $\gamma\delta$ T細胞は、理論的には $\alpha\beta$ T細胞のように多くの組合せから生じるTCRレパートリーを発現する能力をもつが、実際は(理由は十分にわかっていないものの)機能的なTCRレパートリーを強制発現している。これらは、いろいろな微生物分子や非古典的MHCクラスI分子などのストレス誘導性の分子を認識する。

 $\gamma\delta$ T細胞は発生初期に分化し、環境抗原の多様性に反応するオリゴクローナルな集団として増殖する

$\gamma\delta$ T細胞は $\alpha\beta$ T細胞と共通の骨髄前駆細胞から分化するが、両細胞は早期の胸腺内分化、つまりダブルネガティブの未分化細胞の段階で分岐する。 $\alpha\beta$ T細胞では、TCR β 鎖が最初にプレTCR α 鎖と会合して受容体を構成し、成熟するに従ってこの受容体発現細胞は選択を受ける。一方 $\gamma\delta$ T細胞では、 $\alpha\beta$ T細胞と違ってプレ受容体を作るといった中間段階はなく、完全な形の $\gamma\delta$ ヘテロ二量体が発現し分化する。マウスやヒトにおいてTCR δ 遺伝子は、TCR α 遺伝子領域内のTCR V_{α} とTCR J_{α} の間に位置している(図7-2参照)。 V_{α} 遺伝子再編成は通常TCR δ 遺伝子の欠失として成功するが、このことは $\gamma\delta$ T細胞の分化に影響しない。なぜなら、 V_{α} 再編成は一般的に胸腺のT細胞分化の後期に起こるからである。それに対して、 V_{β} 、 V_{γ} 、 V_{δ} 遺伝子再編成はTCR δ 遺伝子の欠失が起こるより以前の早期に起こる。

$\gamma\delta$ T細胞や $\alpha\beta$ T細胞の運命は利用可能な遺伝子断片の数に相関する。マウスやヒトは相対的に少ない数の V_{γ} 遺伝子断片(マウスでは7個、4個は同じファミリー。ヒトでは6個、5個は同じファミリー)と V_{δ} 遺伝子断片(マウスでは約16個、ヒトでは8~10個)しかもっていない。これに対してヒツジ、ウシ、ニワトリでは $\alpha\beta$ 遺伝子よりも多くの $\gamma\delta$ 遺伝子をもっており、多数の $\gamma\delta$ T細胞が存在する。 $\gamma\delta$ T細胞は、分化においてIL-7とIL-7 α 鎖からのシグナルに依存する。

$\gamma\delta$ T細胞は、胎生期の胸腺で $\alpha\beta$ T細胞に先行して発生する。特異的V遺伝子が発現する細胞群が、プログラムされた一連の波のように順に発生することがマウスによって明らかになっている(図8-11)。これら $\gamma\delta$ TCRのほとんどは、発生時(生殖細胞系列)にすでにコードされていて、遺伝子再編成は、ターミナルデオキシヌクレオチルトランスフェラーゼ(TdT)の発現の前に行われる。TCRを発現する最初のサブセットは $V_{\gamma}5/V_{\delta}1$ または $V_{\gamma}6/V_{\delta}1$ であり、 $V_{\gamma}5/V_{\delta}1$ は皮膚の上皮組織内、 $V_{\gamma}6/V_{\delta}1$ は口腔内や子宮内にそれぞれ存在する。マウス皮膚上皮層にある $V_{\gamma}5$ 細胞は、*in situ*で樹状の突起をもつという特徴があることから、樹枝状表皮T細胞(dendritic epidermal T cell: DETC)として知られている。ヒトではマウスのDETCに相当する細胞は欠損しているが、皮膚の $\gamma\delta$ T細胞は表皮よりも主に真皮層に存在する。

マウスでは、 $V_{\gamma}5$ と $V_{\gamma}6$ の遺伝子再編成は誕生前に終わり、引き続き異なるV遺伝子断片

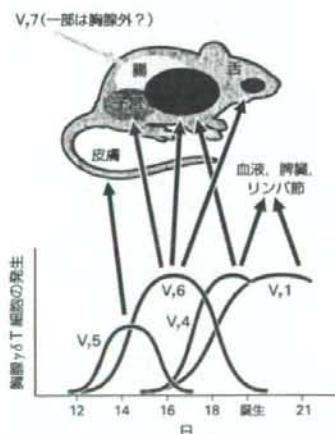


図8-11 哺乳類における $\gamma\delta$ T細胞の分化 胎生後期から周産期にかけて、異なるクラスの $\gamma\delta$ T細胞が順次プログラムされたとおりに発生し、粘膜炎に関与している。これらの細胞は適応免疫が十分発達するまでの間、全身のそれぞれの部分で防御に当たっている。

用語解説

$\gamma\delta$ T細胞: T細胞受容体(TCR)として α 、 β 鎖ではなく可変的な γ 鎖をもつT細胞。外来抗原や細胞の刺激により誘導される分子に対して限られた範囲で反応

する特殊なT細胞と考えられる。
リン酸化抗原: リン酸を含む小型の非ペプチド。ヒトV γ 9/V δ 2 T細胞を活性化することができる。一部のイゾ

ペンテニルピロリン酸は、天然のリン酸化抗原としてマイコバクテリアや細菌に含まれている。ホスホアンチゲンともいう。

を発現する $\gamma\delta$ T細胞が腸や血液、リンパ器官へと移動し、局在する。マウスとヒトにおいて、末梢の $\gamma\delta$ T細胞レパトリーの体内循環は、抗原曝露の機会を増やすことになる。誕生時には $\gamma\delta$ T細胞の受容体の多様性が最も多いが、成熟するに従って多様性は少ないが機能的特異性の高い細胞になる。

ヒトでは、 $V\gamma 9/V\delta 2$ T細胞は周産期に広く発達する細胞で、成人では血中の $\gamma\delta$ T細胞の主要な細胞群を占める。このことは、この細胞の活性化が、環境中のアルキルアミンやリン酸化抗原(phosphoantigen: ホスホアンチゲンともいう)と呼ばれるリン酸を含む小型の非ペプチドによって影響を受けることを反映していると思われる。イソペンテニルピロリン酸など活性化能の高いリン酸化抗原は細菌やマイコバクテリアに存在し、宿主の代謝にも関わっている。 $\gamma\delta$ T細胞がどのようにこれらの抗原を認識し、外来のものと自己リガンドとを区別するかについてはよくわかっていない。腸内 $\gamma\delta$ T細胞を含むヒト組織 $\gamma\delta$ T細胞は $V\gamma 2/V\delta 1$ TCRを発現していることが多い。

$\gamma\delta$ T細胞は即座に発揮されるエフェクター機能をもっている

$\gamma\delta$ T細胞は細胞表面上に提示された抗原によって活性化される。しかし $\alpha\beta$ T細胞とは異なり、 $\gamma\delta$ T細胞は古典的MHC分子によって提示されたペプチド抗原を認識しない。また、 $\gamma\delta$ TCR複合体は $\alpha\beta$ TCR複合体とは異なり、CD3 δ を含まず、TCR δ またはFceRI γ のホモ二量体を伴うCD3 γ とCD3 ϵ の二量体から成り立っている。 $\gamma\delta$ TCRを介したシグナルは $\alpha\beta$ TCRを介したシグナルよりも強く、 $\gamma\delta$ T細胞は補助刺激分子であるCD28の刺激なしで活性化できる。したがって、 $\gamma\delta$ T細胞はナイーブT細胞よりもむしろエフェクター/メモリー細胞に似た機能をもっている。

$\gamma\delta$ T細胞の活性化については十分に理解されていないが、*in vivo*においてこれらの細胞は、NKG2D/DAP10などのような活性化受容体とTCRとを介したシグナルの総和で活性化される。NKG2D/DAP10(8-2節参照)は、細胞の損傷や炎症、細胞の活性化によって誘導された非古典的MHC分子を認識する。一例を挙げると、ヒト組織において多く存在する $V\gamma 2/V\delta 1$ 発現細胞は、CD1cに提示された細菌やマイコバクテリアの抗原をTCRで認識するとともに、損傷によって誘導されたMICA/B分子をNKG2Dで認識し、活性化する。上皮内 $\gamma\delta$ T細胞は、細菌やマイコバクテリアの抗原や炎症により誘導された自己抗原など多様な環境抗原によって調節されていると考えられている。これらの抗原は、 $\gamma\delta$ T細胞が急速にエフェクター機能を発揮する引き金となりうる。このように $\gamma\delta$ T細胞は、宿主の応答を引き起こす一定のレベルに達した宿主抗原や細菌抗原に対して活性化する(図8-12)。

一般的に、上皮内 $\gamma\delta$ T細胞の活性化は炎症を促進するエフェクター機能を誘導する。特に、IFN- γ などのサイトカインの産生や、パーフォリンによる細胞傷害性の発現などがTCRやNKG2Dからの刺激によって起こる。また、細胞傷害性タンパク質グラニュリシンも分泌される。マイクロアレイの結果から、 $\gamma\delta$ T細胞はエフェクター転写産物を多く発現していることが明らかになっている。これは、タンパク質への翻訳を早急に行うためと考えられる。また、抑制性受容体も数多く共発現しており、 $\gamma\delta$ T細胞の活性化の閾値を高い状態に維持しておくことで不用意な組織破壊を防いでいるものと考えられている。

$\gamma\delta$ T細胞は免疫応答の後期に起こる組織修復に役割を果たしている

感染症に対する $\gamma\delta$ T細胞応答の動物モデルにおいて、組織 $\gamma\delta$ T細胞と動員された $\gamma\delta$ T細胞の役割の違いが示唆されている。組織 $\gamma\delta$ T細胞の初期応答は $\alpha\beta$ T細胞応答よりも高いピークとなり、 $\gamma\delta$ T細胞は炎症性サイトカイン、組織増殖因子により、初期の生体防御だけでなく組織統合性にも寄与する。逆に $\gamma\delta$ T細胞の二次応答では、動員された $\gamma\delta$ T細胞の反応が波のように続き、 $\alpha\beta$ T細胞が組織内に入ったあとでピークとなる。動員された $\gamma\delta$ T細胞は、IL-10のような制御性サイトカインを産生し、病原性抗原が排除されたあと炎症を限局させるのに働いているようである。 $\gamma\delta$ T細胞による初期応答が起こらないと病原体の排除に遅れをきたす。これに対し、 $\gamma\delta$ T細胞の二次応答が起これないと組織破壊が増長する。TCR $\gamma\delta$ 欠損マウスでは、上皮が正常状態を保つことができず上皮性腫瘍の発生が高まることから、 $\gamma\delta$ T細胞には、恒常性を保つ役割があると考えられている。

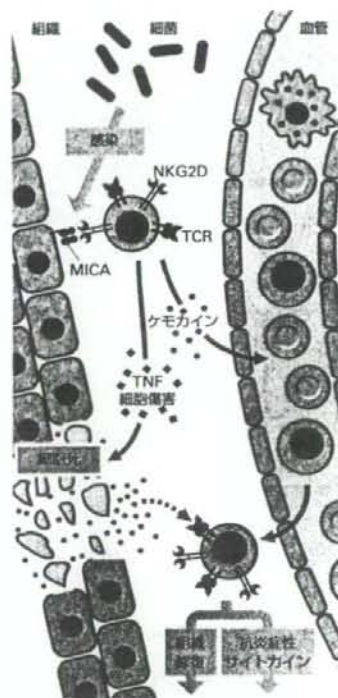


図8-12 遊定されている $\gamma\delta$ T細胞の免疫監視機構 上皮内 $\gamma\delta$ T細胞は細菌感染細胞、損傷を受けた宿主細胞を速やかに排除する。これら損傷を受けた細胞は、活性化受容体NKG2DのリガンドであるMICA、MICB、ULBPなどの非古典的MHC分子を発現する。また、これらの損傷細胞は、低分子のリン酸化抗原やヒートショックタンパク質(赤色と青色の小さい丸)などの細胞内産物を放出する。そしてそれらは組織マクロファージや樹状細胞によって抗原提示され、血中から炎症部位へと動員された $\gamma\delta$ T細胞を活性化する(図下方の $\gamma\delta$ T細胞)。組織内に侵入した $\gamma\delta$ T細胞もまた、NKG2Dリガンドと結合し活性化される(図上方の $\gamma\delta$ T細胞)。しかし一般に、これら動員された細胞は組織修復と炎症の終息に調与する。

上皮細胞間リンパ球は腸や肺の上皮に存在する

病理学者たちは、腸や肺の粘膜固有層近傍の極性をもった上皮細胞間に存在するリンパ球に長い間注目していた。これらの特殊なリンパ球は上皮細胞間リンパ球(intraepithelial lymphocyte: IEL)と呼ばれ、主に2つの細胞集団で構成されている。1つは通常の $\alpha\beta$ T細胞である。これは、腸や呼吸上皮内から移動しリンパ節で古典的MHC分子に提示された抗原によって活性化される。2度目に同じ抗原に曝されるのを待っており、他の組織におけるエフェクターメモリー細胞と同様である。 $\alpha\beta$ T細胞は特に、結腸の細菌のコロニー(腸内細菌叢)によって左右されるが、結腸のような高い抗原量のある領域に広く認められる。IELを構成するもう1つの細胞集団は、TCR $\gamma\delta$ 細胞、TCR $\alpha\beta$ 細胞からなる。TCR $\alpha\beta$ IELの表面にはCD8 $\alpha\alpha$ が発現しているという特徴がある。TCR $\gamma\delta$ IELはCD4 CD8ダブルネガティブもしくはTCR $\alpha\beta$ IELのようにCD8 $\alpha\alpha$ ホモ二量体が表面に発現している。これらの細胞は古典的MHC分子による選択や活性化には依存しないが、その代わりに非古典的MHC分子によって活性化されることが多い。また、これらは腸内細菌叢による局在に左右されない。これらの特殊なIELは小腸粘膜でより特徴的に見られ、肺や他の極性をもった上皮でも認められる。組織傷害に対する反応において、上皮障壁を守る役割をもっているようである。

IELは胎生期後期から周産期早期において肺と腸にすでに存在している。CD8 $\alpha\alpha$ TCR $\alpha\beta$ IELは、胸腺のCD8シングルポジティブ $\alpha\beta$ T細胞(休止状態におけるCD8 β 補助受容体を発現する)から分かれて発生する。しかし、 $\gamma\delta$ IELは胸腺欠損マウスでも生じることから、その正確な発生系譜は明らかになっていない。遺伝子操作したために通常の二次リンパ器官が分化しないようなマウスでも、IELの分化は正常である。また、リンパ組織インデューサー細胞が欠損し、これによって腸のバリエル板やリンパ濾胞が欠損した動物でも、IELは存在する。様々なIEL細胞集団の分化はIL-2、IL-7、IL-15の組合せに依存している。結果として、これらのサイトカインの受容体を介したシグナル伝達に関わるIL-2R γ_c やJAK3を欠損しているマウスでは、IELが存在しない。 β_2 ミクログロブリン欠損マウスでは $\alpha\beta$ TCR IELが欠損しており、 $\gamma\delta$ IELは存在している。したがって、古典的MHCクラスI(またはクラスII)の遺伝子の欠損は $\alpha\beta$ TCR IEL、 $\gamma\delta$ IEL両者に同時に影響を与えることはない。 $\beta 7$ インテグリン、CCR9/CCL25やTGF- β 機能の阻害をはじめ腸へのホーミングの障害や、c-Kit変異のような造血幹細胞への介入は、通常のT細胞と比較して選択的にIELを欠如させることになる。

マウスとヒトの小腸では、IELの密度は絨毛上皮細胞(腸細胞)100個あたり10~20個であり、約70%がCD8 $\alpha\alpha$ 細胞であり、約50%が $\gamma\delta$ TCR細胞である。これらの場所でのホーミングと分化は、局所でのケモカインの勾配とインテグリン/カドヘリンの発現に左右されると考えられる。他の粘膜組織におけるIELの局在、維持に関してはよくわかっていない。

上皮細胞間リンパ球は細胞傷害性をもつ

IELはエフェクターCD8 T細胞の機能と類似している。つまりこれら2つの細胞集団は、パーフォリン/グランザイムとFasリガンドに依存した機構によって細胞傷害活性を發揮し、また速やかにIFN- γ の分泌を誘導する。CD8 $\alpha\alpha$ $\gamma\delta$ IELと $\alpha\beta$ IELは類似した遺伝子発現プロファイルを示しており、機能的役割が共通していると考えられる。さらに、これらの活性化プロファイルに対して、休止状態のIELはPD-1やLy49ファミリーメンバーのような抑制性受容体を数多く発現する。この抑制機構は、上皮損傷に対する応答において細胞が急激な活性化反応を引き起こすため、静止状態を保つのに役立つようである。上皮の活性化や損傷は、上皮の補助刺激分子のリガンドが発現することが引き金となり、IELのエフェクター機能が発現される。上皮のリガンドは、TLやMICA/MICB/ULBPタンパク質のような非古典的

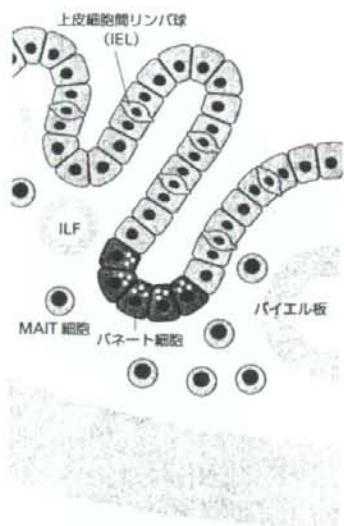


図8-13 小腸内T細胞 消化管内関連T細胞は、極性をもった上皮の基底膜の外側に向かって位置し、上皮細胞間に存在する上皮細胞間リンパ球(IEL)、粘膜固有層に存在するMAIT細胞、バリエル板内に存在するリンパ球、粘膜固有層にある孤立性リンパ濾胞(ILF)などがある。CD4リンパ球分化誘導細胞を胎生期に除去した変異では、バリエル板とILFは欠損するが、IELは存在する。

用語解説

IL-2: 免疫刺激T細胞; 非古典的MHCクラスIのCD8 $\alpha\alpha$ を発現するT細胞。
IEL: 上皮細胞間リンパ球と略称。
MAIT細胞: 粘膜固有層インバリアントT細胞を参照。
上皮細胞間リンパ球: 腸や肺の粘膜上皮にある上皮

細胞間に存在するT細胞。通常のメモリーT細胞($\alpha\beta$ TCR細胞)と $\gamma\delta$ TCRをもった特殊なT細胞からなる。 $\gamma\delta$ TCR細胞は非古典的MHC分子を認識する。粘膜固有層インバリアントT細胞(MAIT細胞): 粘膜固有層に見られるT細胞で機能はよくわかっていない。非古

典的MHCクラスI分子のMR1を認識するインバリアント受容体を発現する。

MHC I分子を含んでおり、これらはそれぞれCD8 $\alpha\alpha$ やNKG2Dのリガンドとして機能している。そして、刺激が入ったときには細胞の活性化の閾値が低下する。ヒトMICA/MICBは、NKG2Dのリガンドとしてだけでなく、V β 1 $\gamma\delta$ TCR細胞にも直接結合する可能性がある。V β 1 $\gamma\delta$ TCR細胞は、ヒトIELにおいて70~90%を占めている。Rae-1とH60タンパク質はマウスにおいて、MICA/MICBと似た役割をもっている。 $\gamma\delta$ TCRが活性化するとケモカインの分泌やNKG2Dのような活性化受容体の発現上昇が起こり、免疫応答を増強する。

IELが欠損した遺伝子改変マウスに感染が起こると、一般的に局所への病原体の侵入と拡散が防御されることはない。前節で述べたように、初期の炎症反応を弱める働きをする $\gamma\delta$ T細胞が動員されないと、上皮の傷害は悪化すると考えられる。ヒトのセリアック病(celiac disease)はコムギや他の穀物のグルテンタンパク質による腸の炎症反応であるが、 $\gamma\delta$ IELの強い浸潤を特徴とし、腸管上皮を破壊し続ける。セリアック病については第13章で解説する。

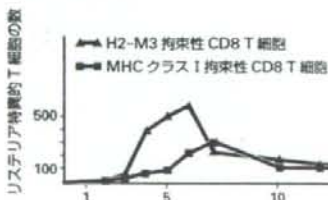
特殊なリンパ球集団は、微生物成分が抗原提示された非古典的MHCクラスI分子を認識する

本節とこれまで述べてきたことに加え、マウスとヒトの他のT細胞は相対的にまれにしか見られず、様々な非古典的MHC分子によって活性化される。マウスやヒトにおいて通常のTCRを発現する粘膜関連インバリアントT細胞(mucosal-associated invariant T cell: MAIT細胞)は β_2 ミクログロブリン依存性であり、単形性のMHC I様分子のMR1によって選択を受ける細胞である。構造学的研究から、MR1はMAIT細胞の活性化に必要なリガンドを提示すると示唆されており、これはおそらく、MAIT細胞が相手細胞表面上のMR1の発現と輸送の安定化に働くリガンドを必要とすることに関係している。MAIT細胞は、腸の共生フローラとMR1を発現している活性化B細胞に依存し、粘膜固有層で増加する。MAIT細胞欠損マウスでは腸におけるIgAレベルが高まっていることから、MAIT細胞には調節機能があることが示唆される。MAIT細胞の正確な役割は知られてはいないが、MHC-リガンド-TCRの認識がマウスからヒトまで保存されていることから、進化的に意味のある生物学的機能をもつと示唆される。面白いことに、少なくともマウスでは、一部のNKT細胞に似た変わったリンパ球集団が胸腺で選択される。そこでは、間質細胞上よりもむしろ造血細胞上に存在し、通常のT細胞の選択にも関連するリガンドによって選択が行われる。IELとMAIT細胞は腸の上皮組織に局在しており、図8-13に示してある。

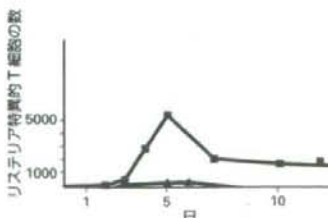
H2-M3は非古典的MHC I分子で、いくつかの近交系マウスにのみ存在している。H2-M3は、N-ホルミルメチオニンを含むペプチドを提示する。H2-M3上のペプチドは大きなアミノ末端をもち疎水性で、ペプチド収容溝(4-4節参照)で提示される。ミトコンドリアタンパク質由来のホルミル化されたペプチドは、H2-M3を特異的に認識するT細胞[H2-M3拘束性T細胞(H2-M3-restricted T cell)]の胸腺での選択に関わると考えられる。H2-M3はマクロファージ中に内包されており、ホルミルペプチドに結合すると速やかにその表面に発現する。リステリア(*Listeria*)がマクロファージに感染すると、膜貫通型タンパク質IemA(リステリアエビトープ)の細胞外ドメイン由来の六量体を含む、H2-M3結合タンパク質の産生が誘導される。リステリア感染C57BL/6マウスでは、IemA特異的、H2-M3拘束性のCD8 T細胞が、古典的MHCクラスI分子と結合したペプチドを認識する通常のCD8 T細胞よりも早い活性とエフェクター機能をもつ(図8-14)。通常のCD8 T細胞と同様にH2-M3拘束性CD8 T細胞は、リステリアに感染した標的細胞に対して細胞傷害性を発揮するとともに炎症性サイトカイン(特にIFN- γ)を分泌する。

図8-14 リステリアに感染したC57BL/6マウスにおけるH2-M3拘束性CD8 T細胞の活性化。通常のCD8細胞傷害性T細胞とH2-M3拘束性CD8細胞傷害性T細胞の活性化の反応速度。H2-M3拘束性CD8 T細胞は一次感染応答、二次感染応答とも同様の反応を示す(aとbとで縦軸のスケールが異なっていることに注意)。それに対して通常の $\alpha\beta$ CD8 T細胞では免疫記憶が存在し、二次感染は非常に強い反応が認められる。(Kerksink, K.M. et al. *J. Exp. Med.* 1999, 190:195-204より)

(a) 一次感染応答



(b) 二次感染応答



B1細胞は、感染前から存在する自然抗体と体腔を保護するT細胞非依存性抗体を産生する哺乳類は成熟B細胞による3つのタイプの免疫機構をもっており、それぞれが専門化された機能である。再循環する濾胞B細胞は、胚中心反応(第6章参照)に反応することができる集団である。辺縁帯B細胞は脾臓に存在し、血液感染に対して急速に抗体を産生する(次節で説明)。そしてB1細胞(B1 cell)は抗原に曝露される前に抗体を産生する。B1細胞は自然免疫系に関わる一要素として働き、限られた多様性をもつ自然抗体(natural antibody)を産生する。自然抗体は、病原体からの完全防御に通常必要となる高親和性抗体が産生される前に、感染に対する初期防御として産生される(図8-15)。感染による反応で、B1細胞は速やかにT細胞非依存性抗体応答を起こすこともでき、肺や腸の周囲の体腔を侵襲する感染性微生物に対する免疫防御に重要な役割を担っている。

自然抗体は、すでにプログラムされた免疫グロブリン遺伝子のレパートリーからB1細胞により産生される

感染前の抗体産生における役割に一致して、B1細胞は胎生期から早期周産期の間に造血幹前駆細胞から分化する。その後、成熟B1細胞の自己再生によってその数は維持される。このときのB前駆細胞は、B1細胞の分化へと運命づけられ、他のB細胞とはいくつかの点で異なる分化をする。その重要な違いの1つは、(本章の初めの節で述べたように)B1前駆細胞は他のB細胞と比べて多様性の非常に少ない抗体を産生するという点である。これは、T細胞集団に極度に拘束されているからではなく、特に免疫グロブリンH鎖の2つの因子が原因である。つまり、D遺伝子断片に隣接したV_H遺伝子断片が優先的に使用されることが多いこと、そして結合部多様性の欠如が原因なのである。前者は、B1前駆細胞においてV_H遺伝子断片の末端に対しRAG-1/RAG-2リコンビナーゼの近づきやすさ(accessibility)が限定されていることが反映されていると考えられる。これに対して後者は、大部分がN領域の付加に関わるターミナルデオキシヌクレオチルトランスフェラーゼ(TdT; 7-2節参照)の発現がB1前駆細胞では欠如していることによる。そのためB1前駆細胞では、再編成されたH鎖にN領域が存在せず、結果として多様性が少なくなる。胎生期および周産期におけるV(D)J再編成のこれら2つの特徴は、D-隣接V_H遺伝子断片の変化によりB1細胞免疫グロブリン(自然抗体)のレパートリーの多様性を限られたものにしており、この抗体は親和性が低く多くの異なる抗原に結合できるため、結果的にB1細胞は効果的な自然抗体を産生できる。実際、これらの自然抗体は、肺炎レンサ球菌(*Streptococcus pneumoniae*)やインフルエンザウイルスをはじめ様々な病原体に対して免疫防御を行うのに重要である。

放射線照射で
B細胞を破壊



B1細胞と他のB細胞が正常の、
あるいは欠損した造血系を再構築

インフルエンザウイルスを感染



B1細胞	欠損	正常	欠損	正常
他のB細胞	欠損	欠損	正常	正常
生存率	40%	50%	50%	100%

図8-15 マウスを使ってインフルエンザウイルスに対する防御機構における自然抗体の役割を調べる実験。致死量の放射線を照射したマウスに骨髄およびB1細胞を移植し、造血系を再構築した。これはB1細胞を含み、濾胞B細胞、辺縁帯B細胞を含む血液細胞(骨髄)と、B1細胞を再構築するため腹腔内B細胞を移植した。腹腔内B細胞は、成熟B細胞が自己複製しB1細胞のソースとなる。B1細胞と骨髄はいろいろな割合で移植し、また、腹型IgMのみ産生できて分泌型IgMは産生できないような変異マウスの骨髄や、分泌型のIgG、IgA、IgEすべてが産生できない変異マウスの骨髄を用いて、造血系を再構築した。野生型マウスが致死とならない程度のインフルエンザウイルスの濃度で実験したところ、B1細胞や他のB細胞の欠損いかんで図に示すような生存率となった。自然抗体のIgM(B1細胞からのみ産生される)、または抗原誘導性IgM(濾胞B細胞、辺縁帯B細胞から産生される)が欠損すると、インフルエンザウイルスの感受性が高まる。このことは、再タイプのIgMが感染防御に働き、また補充し合って作用することを示している(データはBaumgarth, N. et al.: J. Exp. Med. 2000, 192: 271-280より)

用語解説

B1細胞：胎生期から早期周産期の間に発生するB細胞で、自然抗体を産生する生きたる細胞、T細胞非依存性抗体を産生する。

自然抗体：初期のIgMとIgA抗体。抗原に曝露される以前に生じたB1細胞から産生される。自然抗体は微生物やウイルス粒子に結合し、宿主の防御に関わる。

B1細胞は腹腔と胸腔中の細菌に対するIgMとIgAによる腸前線の反応に関わっている

自然抗体の産生に加えて、B1細胞は細菌細胞壁やウイルス粒子にある繰り返し構造をもつエピトープに対するIgM、IgA、IgG3(マウスでは)を産生する。これらの抗体応答はヘルパーT細胞を必要とせず、T細胞非依存性抗体応答(6-9節参照)と呼ばれる。B1細胞もまたTLRリガンドに対して活発に応答し、このことは、これらB細胞による抗体応答を促進すると考えられる。B1細胞は基本的に腹腔と胸腔内に存在している。そこは消化管や肺の抗原もしくはこれらの場所から身体に入っていく感染性物質に反応する場所である。B1細胞は $\alpha\text{M}\beta\text{2}$ インテグリン(CD11b/Mac-1; 通常マクロファージ上に発現される)とCXCR5の発現によって腹腔と胸腔内に誘導され局在する。ケモカインCXCL13はCXCR5と結合し、消化管、肺、二次リンパ器官のB細胞濾胞で産生される。B1細胞により誘導された抗体応答の重要性は以下の観察結果から明らかとなっている。すなわち、消化管の中に存在する約40%のIgA産生細胞はB1細胞由来である。また、マウス糞便中の細菌の約3分の2が、B1細胞により産生されたIgAによって表面を覆われているのである。このIgAは免疫刺激の結果であり、自然抗体ではない。B1細胞は脾臓にも少ないながら存在し、血液感染した細菌やウイルスに対して免疫応答を行う。ただし、次節で述べる辺縁帯B細胞はこの反応の典型的な細胞であり、重要なものである。

B1細胞は分化に抗原認識を必要とし、抑制性受容体CD5を発現している

上述したように、B1細胞により産生される抗体の多様性は前駆細胞のV(D)J再編成の機構によって制限される。この多様性は分化によってさらに制限される。つまり未成熟B細胞は自己抗原に反応して正の選択を受け、B1細胞の長期生存プール中に入って成熟するために選択される必要がある(図8-16)。この点に関して、B1細胞はNKT細胞(8-3節参照)に似ているが、B1細胞の場合は正に選択しうる多くの自己抗原がある。これに対してNKT細胞は、単に1つの脂質もしくは関連する脂質ファミリーに反応するものが選択される。興味深いことに、B1細胞の成熟と生存に必要な自己反応性のレベルは高く、未成熟B細胞が濾胞B細胞や辺縁帯B細胞になるために受けるクローン除去のレベルに相当する。そして、このことはB1細胞か濾胞B細胞、辺縁帯B細胞にあらかじめ運命づけられたB前駆細胞が、結果として違う特性をもつことにもなる。

B1細胞は抑制性受容体CD5の発現や膜型IgMの高発現、膜型IgDの低発現によって特徴づけられる。B1細胞、濾胞B細胞、辺縁帯B細胞それぞれに特異的な細胞表面タンパク質は次節にまとめる(図8-18参照)。CD5は抑制性受容体であり、BCRからのシグナルを抑制する。実際、正の選択に必要な自己抗原に反応する成熟B1細胞を抑制するのに必須である。なお、CD5はNK細胞に存在する抑制性受容体の相同分子である。おそらく最も重要なことは、細菌細胞壁上の糖鎖エピトープもしくはウイルス粒子のタンパク質エピトープの特性は、CD5や他のB1細胞の抑制性効果に打ち勝つほど十分に強いBCRシグナルを誘導するということである。そのため、これらのエピトープは迅速な抗体応答を引き起こす。強いBCRシグナルを受けると、他の多くのリンパ球のようにB1細胞は活性化のために二次シグナルを必要とする。このシグナルは、B1細胞上のTCRによる自然リガンドの直接的な認識によって起こる反応で産生される特定のサイトカインの形でたらされる。

図8-16 B1細胞への選択に関わる特異性 免疫グロブリン遺伝子導入マウスではたいてい、主たる3つのタイプのB細胞のうち1つへと分化誘導される。B細胞がどのタイプへ分化するかは、抗体の特異性の性質によって直接決まると考えられる。表に示す導入遺伝子は自己反応性抗体の特異性をもち、B前駆細胞をB1細胞へと分化誘導するものである。スミス(Smith)抗原に対する抗体は、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスの患者の免疫複合体に見られる(第12章参照)。B1細胞に見られるこれらの特異性のいくつかは免疫防御に関与している。例えば、ホスファチジルコリンは化学的にはホスホリコリンに類似して、一部の病原性細菌の細胞壁に存在する。snRNP: 核内低分子リボ核タンパク質

B1細胞への選択に関わる特異性

導入遺伝子	特異性
V _H 12/V _H 4	ホスファチジルコリン
SM610	Thy-1
4C8	マウス赤血球抗原
2-12H	スミス抗原(snRNP)

血液は辺縁帯の特殊な細胞を介して脾臓で濾過される

血液は辺縁帯の細胞を経て脾臓で濾過される。辺縁帯の機能は免疫細胞が残屑を除いたり、感染性物質を認識できるようにすることにある。辺縁帯の特殊な細胞が血液と接触し濾過を行うが、この細胞には、2種類のマクロファージと**辺縁帯 B 細胞**(marginal zone B cell; 図 8-17) (1-7 節参照)と呼ばれる特殊なタイプの B 細胞がある。辺縁帯 B 細胞は、再循環している濾胞 B 細胞と B1 細胞に続く、第三のナイーブ成熟 B 細胞である。これら3種類の B 細胞の独特な細胞表面の表現型は図 8-18 に示す。

辺縁帯 B 細胞は血中の感染性物質に反応することで急速な抗体反応を起こす

辺縁帯 B 細胞は、IgG3 も(マウスにおいて)産生可能であるが、感染性物質に対し急速に反応して通常は IgM を産生する。6-3 節で見たように IgM と IgG3 は効果的な補体の活性化因子であり、以下に示すようにその応答はこれらの細胞にとって重要である。免疫応答の早期に抗体産生を補うために、辺縁帯 B 細胞は抗原に出会う前に部分的に活性化した表現型を示している。本章で述べてきた休止期にある他の多くの細胞、および濾胞 B 細胞やほとんどの $\alpha\beta$ T 細胞とは異なり、活性化した表現型にもかかわらず多くの辺縁帯 B 細胞はナイーブ B 細胞である。その一方、いくつかはメモリー B 細胞である。前者はマウスに特徴的なものに対して後者はヒトに特徴的である。B1 細胞は胎生期の造血前駆細胞から発生するのに対し、辺縁帯 B 細胞と濾胞 B 細胞は共通の中間体から生じる(この中間体については移行期 B 細胞として 7-6 節で述べた)。これら2種類の成熟 B 細胞の系列選択は、Notch2 によって制御されている。Notch2 は辺縁帯 B 細胞への分化を促進し、BCR シグナル伝達によっても促進される。どのように辺縁帯 B 細胞への分化に寄与するのかはまだ詳しくわかっていないが、証拠として次の仮説が支持されている。すなわち、自身の構成物質への中程度の反応性が濾胞 B 細胞への分化を促進し、おそらくこれは Notch2 シグナル伝達を必要とし、このことが辺縁帯 B 細胞への分化を誘導する。一度分化が始まると、辺縁帯 B 細胞は辺縁帯で発現するリガンドである $\alpha\text{L}\beta 2$ および $\alpha 4\beta 1$ インテグリンが発現することによって、そして濾胞への遊走を誘導するケモカイン CXCL13 への反応が乏しくなることによって辺縁帯に存在することになる。

辺縁帯 B 細胞の局在は血中の抗原に反応するように最適化されている。そしてこれらの細胞は、抗原の性質に応じて T 細胞依存性応答や非依存性応答を起こすよう最適化されている(6-9 節参照)。辺縁帯 B 細胞は IgG と免疫複合体を作るように自由な形で抗原と接触する(下述)、あるいは抗原を血中で捕まえて辺縁帯に移動してきた免疫細胞の表面に結合すると考えられている。血中に入った細菌やウイルスは血中の未成熟樹状細胞によって速やかに捕捉される。これらの樹状細胞は、辺縁帯 B 細胞による急速な抗体の活性化のために捕まえたものを辺縁帯へと運んでくる。さらに辺縁帯 B 細胞へ抗原が運ばれると、これらの樹状細胞は TNF ファミリーである BAFF や APRIL を分泌し、それらは細菌の細胞壁あるいはウイルス粒子表面に存在するような特徴的な抗原に反応して B 細胞の活性化を大幅に促進させる(図 8-19)。

辺縁帯 B 細胞は、血中に存在する荚膜保有細菌(3-2 節参照)の多糖体に対して産生するよ

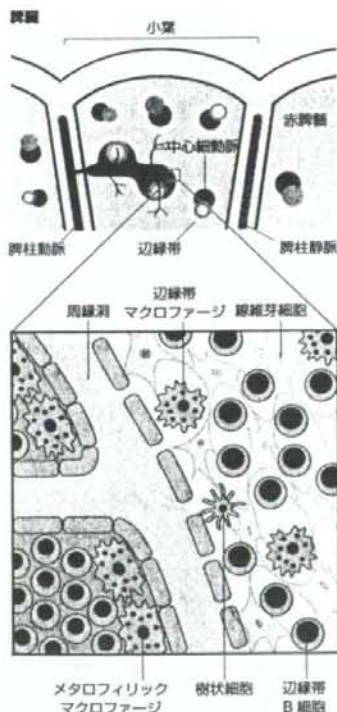


図 8-17 脾臓の辺縁帯 脾臓は老化した赤血球を除去したり、血中の感染物質を抽出する血液のフィルター役目を果たしている。解剖学的に見た脾臓断面を示す(上図)。中心動脈を通過して血液が流れ、周囲にはリンパ球が存在する白脾臓がある。中心動脈の分枝(中心動脈)の終点は赤脾臓が、周縁帯になる。辺縁帯はこれらに隣接しており、上皮層によって分けられている。脾臓内辺縁帯には多数のマクロファージと血液から侵入した樹状細胞がある。また、辺縁帯 B 細胞も存在する。

用語解説

辺縁帯 B 細胞: 脾臓の辺縁帯に存在する B 細胞。細菌の多糖体などに反応し、T 細胞非依存性抗体を急速に産生する。また、血中の抗原に対して早期の T 細胞依存性応答を起こす。