

第4話 自己寛容が成立する仕組み

自己寛容とは

獲得免疫系を表す概念のひとつに**自己寛容**という言葉がある。自分の成分を攻撃しないということである。前回学んだように、抗原レセプターは遺伝子再構成という仕組みによって、ランダムにいろいろなものがつくられる。そのときに、自分の成分に反応する抗原レセプターもできてしまうのである。そういう細胞を自己反応性細胞という。この細胞は危険なので、きちんと除去する必要がある。除去された結果、自己寛容という状態になる。

自己寛容は主に発生過程で起こる

自己反応性細胞の除去は、主に免疫細胞の形成過程で起こる。免疫細胞の形成過程では、まず始めにいろいろな抗原レセプターをもつ細胞がつくられる(図1)。前述のようにその中には自己反応性細胞もできてしまうが、そのような細胞は、図のように分化の途中で除去されるのである。こうして、「多様性はあるが、自己には寛容」である細胞集団ができあがる。

自己抗原に反応する細胞は失格

もう少し具体的に、T細胞の場合でみていこう。T細胞は、胸腺という組織でつくられる。心臓の上側に位置する、指先ほどの大きさの臓器だ。前回の復習になるが、T細胞はT細胞レセプターを用いて抗原とMHC分子の上に乗った抗原をMHC分子とセットで認識する。胸腺の中でT細胞レセプターを出したばかりの細胞の中には、MHC

ととりあえずいろいろなものをいっぱいつくってみる。自分を攻撃するものもできてしまう。

その中から自分を攻撃するものはとりのぞく。

どんな物でも攻撃できるけど、自分自身は攻撃しないという細胞集団ができる。

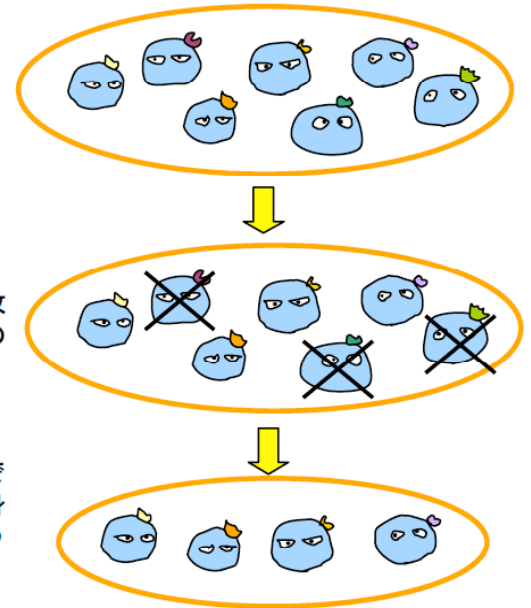


図1 免疫細胞の生成過程で起こる自己反応性細胞の除去

と自己抗原のセットにピタッとくっつくようなT細胞受容体を出しているものもいる。危険な、自己反応性T細胞である。

さて、胸腺の中には胸腺上皮細胞という細胞があって、MHCと自己抗原のセットを出している(図2)。自己反応性T細胞がそのMHC-自己抗原セットに出会うと、ピタッとくっついて強い刺激がはいる。胸腺の幼若なT細胞は、強い刺激を受けると死ぬようにプログラムされているので、自己反応性T細胞は胸腺内で死んでしまうのである。この過程は、「負の選択」と呼ばれる。

B細胞でも負の選択は起こる。B細胞は骨髄でつくられる。B細胞レセプターを細胞表面に出したばかりの時期に、そのあたりにある抗原にくっつくと、刺激が入って死んでしまうのである。

自己寛容は末梢でも起こる

上記の、分化過程で起こる免疫寛容を

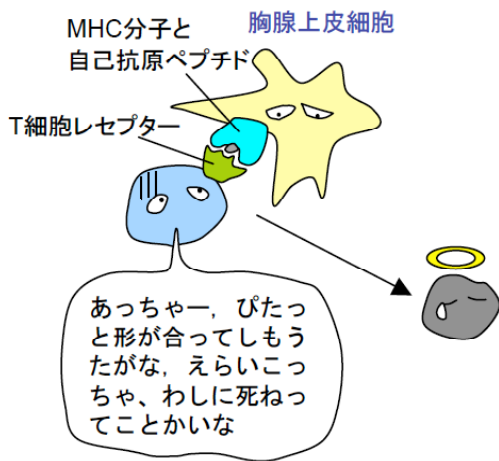


図2 胸腺で起こる負の選択のメカニズム

中枢性寛容と呼ぶ。この中枢性寛容は優れたシステムではあるが、残念ながら完璧ではない。自己反応性細胞の一部は、末梢へと漏れこんでしまうのだ。そこはよくしたもので、末梢でも自己反応性細胞を除去するメカニズムがある。除去するというより、無力化するシステムである。**末梢性寛容**とよぶ。仕組みをみていこう。

ここで鍵となるのは、抗原提示細胞の中に樹状細胞という食細胞である。この樹状細胞は、病原体を攻撃できる T 細胞には「働け」、自己反応性 T 細胞には「働くな」という指令を送っているのである。

樹状細胞は、自分の周りにあるものや食べたものが、病原体であるかどうかを見分ける分子をだしている (図 3 上段)。第 1 回で学んだ、病原体の

共通する成分にゆるく結合する自然免疫系の分子である。病原体を食べた樹状細胞はこれにより活性化される。活性化された樹状細胞は、病原体由来の抗原に結合できる T 細胞と出会ったとき、T 細胞レセプターからのシグナルに加えて刺激する因子を用いたシグナルを入れて、T 細胞に「働け」というシグナルを送る。

一方、病原体でなく、自己の成分を食べた樹状細胞は、活性化されない (図 3 下段)。自己抗原を出している樹状細胞と、自己抗原に結合できる T 細胞が出会ったとき、その T 細胞には、T 細胞レセプターからのシグナルは入るが、刺激シグナルの方が入らない。こういう時、T 細胞は麻痺状態 (アナジーという) になってしまうのだ。樹状細胞は、普段はこうして自己反応性 T 細胞をこつこつとアナジーに追いやっているのである。

これで、抗原特異性、多様性、自己寛容という、獲得免疫系の基本構造は学んだことになる。

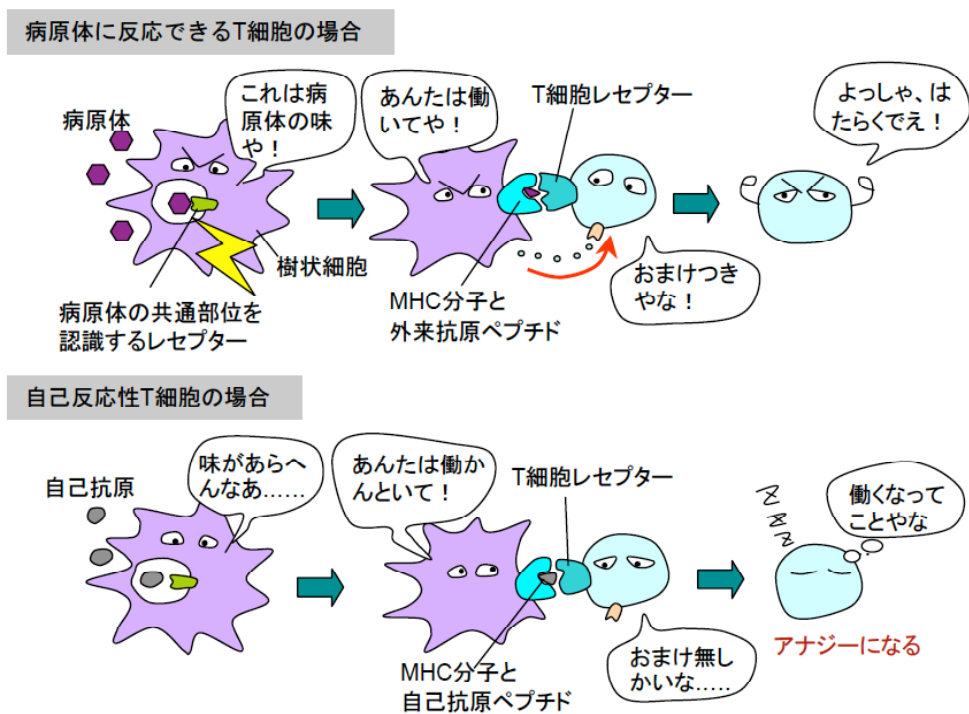


図3 リンパ節の中で起こる自己反応性T細胞無力化のメカニズム