

### 第3回 抗原識別系

#### <抗原と抗体>

- **抗原 (antigen: Ag)** … 生体に投与すると免疫応答を誘導できる、即ち**免疫原性 (immunogenicity)**を有する物質。抗原の特異性は、抗原表面の立体構造で決まるが、これを**抗原決定基 (エピトープ epitope)**とよぶ。
- **抗体 (antibody: Ab)** … 抗原に特異的に結合する蛋白質で、**免疫グロブリン (immunoglobulin: Ig)**ともよばれる。
- **抗体分子の基本構造** … 2本の重鎖 (heavy chain: H鎖) と2本の軽鎖 (light chain: L鎖) が左右対称に全体としてY字型の単量体 (**モノマー: monomer**) を構成 (図1)。Ig分子は蛋白分解酵素のパパインによって、抗原結合能を有する2つの先端部 **Fab (Fragment antigen binding)** と、結晶化するY字の基部 **Fc (Fragment crystalized)** に分断される。IgのFabは抗原の種類を見分ける部分である一方、Fcは細胞表面Fcレセプターと結合したり補体活性化に関与する抗体の機能発現に関わる部分である。
- **抗体の特異性** … ある抗原に対する抗体が別の抗原とは結合しないという特異的な関係はY字の2つの先端部に**可変領域 (variable region: V領域)**とよばれるアミノ酸配列に多様性のあるポケットのような立体構造があり、特定の抗原を相補的に結合できることによる。一方、可変領域以外の部分ほどの抗体でもほぼ共通なので、**定常領域 (constant region: C領域)**とよばれる。
- **モノクローナル抗体 (monoclonal antibody)** … 一種類の抗原決定基 (エピトープ) のみと反応する純粋な単一の抗体で、一種類の抗体産生細胞のみから細胞培養技術によって人工的につくられる。物質の分子構造の解析や微量物質・細胞表面抗原の同定・測定に利用される。これに対し、動物に抗原を注射して得られる血清 (**抗血清 antiserum**) には、その抗原分子上の複数の抗原決定基に対する多様な抗体が含まれるので、これを**ポリクローナル抗体 (polyclonal antibody)**とよぶ。

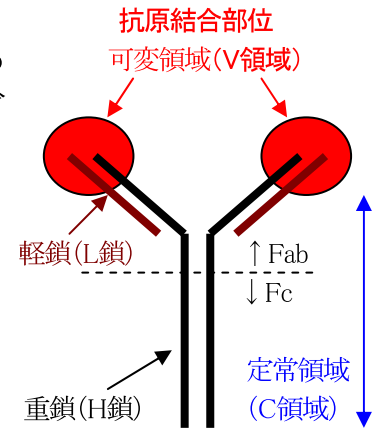


図1. 免疫グロブリンの基本構造

#### <抗体の種類と機能>

- **抗体の種類** … 重鎖 (H鎖) の定常領域の5つの種類 [ $\gamma$  (ガンマ),  $\alpha$  (アルファ),  $\mu$  (ミュー),  $\delta$  (デルタ),  $\epsilon$  (イプシロン)] によって、それぞれ **IgG, IgA, IgM, IgD, IgE** の5つのクラスに**アイソタイプ (isotype)**として分類される。
- **IgG** … 単量体として存在し、分子量15万で5種類のIg中最小。血清Igの約80%を占め、半減期 (血中濃度が半減する時間) は3週間で最も安定。補体結合性 (古典経路活性化)、オプソニン活性 (食細胞による貪食促進)、ウイルスや毒素の中和作用などがある。またIgGは胎盤通過性があり、母体内の胎児の感染防御に寄与する。
- **IgA** … 血清Igの10~20%を占め、その約80%は単量体として存在する。一方、唾液、鼻汁、乳汁などの分泌液には2量体の**分泌型IgA (secretory IgA: sIgA)**が存在し (図2)、粘膜免疫の主体を担う。sIgAは**J鎖 (joining chain)**で2分子が連結され、粘膜上皮細胞が付加する**分泌成分 (secretory component: SC)**は、sIgAの粘膜下から管腔側への輸送と蛋白分解酵素からの保護に役立つ。
- **IgM** … 血清Igの3~10%を占め、J鎖で5量体に束ねられており (図3)、分子量が90万と最大である。免疫一次応答で初期抗体としてIgGより先に出現するが、半減期は5日と減少するのも早い。10個の抗原結合部位をもつため、細菌などの多価抗原に効率よく結合して高い凝集能を示し、補体結合性もIg中最強のため、免疫応答初期の異物処理に役立つ。なお胎盤通過性はないので、新生児臍帯血にIgMの上昇があれば、子宮内感染を疑う。
- **IgE** … 単量体として存在し、血清Ig中最も微量 (IgGの100万分の1) である。好酸球、好塩基球、肥満細胞への結合能が強く、寄生虫排除に寄与する反面、I型アレルギー (即時型過敏反応) の原因にもなる。

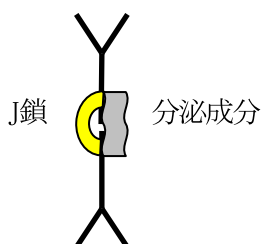


図2. 分泌型IgA (2量体)

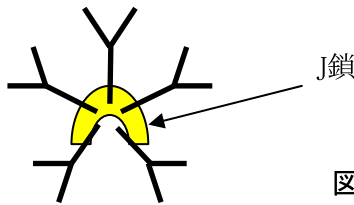


図3. IgM (5量体)

- ・沈降反応(precipitation reaction)・・・試験管内で水溶性の蛋白抗原や多糖抗原を抗体(抗血清)と反応させると、抗原抗体複合体を生成して白濁・沈澱する反応。抗原分子は通常複数の抗原決定基をもち、一方IgGは2個、IgMは10個の抗原結合部位をもち、さらに複数の種類の抗体が存在すると格子状の結合物をつくり不溶性となり沈降する。
- ・凝集反応(agglutination)・・・赤血球や細菌のような粒子状の抗原物質が抗体と結合して架橋され、大きな凝集塊を形成する反応。粒子状の抗原を凝集原、抗体を凝集素(アグルチニン agglutinin)とよぶが、凝集反応が起こるためには凝集原も凝集素も多価である必要がある。生体内では、凝集反応によって異物を局所にとどめ拡散を防ぎ、補体や白血球による排除を促進するが、血液型不適合の輸血では、血管内で赤血球が凝集して血流が途絶し、組織の壊死をまねく。
- ・交差反応(cross reaction)・・・ある抗原で免疫して得られた抗血清や抗体が、他の種類の抗原とも反応すること。または、二つの異なる抗原分子間で共通ないし類似する抗原決定基があると、一種類の抗体が両方に反応すること。血球や微生物など多くの成分からなる複雑抗原は、同一の抗原成分をもつことがあるので、交差反応を示すことがある。例えば、A群β溶血性連鎖球菌(溶連菌)のM蛋白は心筋に同一の抗原決定基をもつため、溶連菌による咽頭炎の後に産生された抗体が、数週間後に心筋を傷害して心炎、関節炎など(リウマチ熱)を続発することがある。

<受容体、MHC、TCR>

- ・受容体(レセプター receptor: R)・・・結合相手の物質(リガンド ligand)を結合し細胞内に情報(シグナル)を伝達する分子。細胞表面に存在する細胞膜受容体と、細胞膜を通過するステロイドホルモンなど脂溶性物質を結合する細胞内受容体がある。
- ・Fcγレセプター(FcγR)・・・IgGのFc部分を結合する受容体。FcγRI (CD64)、FcγRII (CD32)、FcγRIII (CD16)の3種類がある(数字の対応関係が偶然ですが規則的です)。好中球、好酸球、マクロファージ、B細胞、NK細胞などに発現され、食細胞による貪食・殺菌・抗原提示能の促進、NK細胞による抗体依存性細胞傷害などに関与する。
- ・Fcεレセプター(FcεR)・・・IgEのFc部分を結合する受容体。好酸球、好塩基球やマスト細胞に発現されるFcεRIにはIgE抗体が結合し、それに抗原が結合してFcεRどうしが架橋されると細胞が活性化され、ヒスタミンなどの化学伝達物質が放出される。なお、B細胞に発現されるFcεRIIは、B細胞の機能を調節する別の受容体である。
- ・ポリIgレセプター・・・粘膜上皮細胞に発現され、粘膜下で産生されたポリマーのIgAを結合すると、IgAは粘膜上皮細胞に取り込まれ管腔側に移動し、ポリIgレセプターの一部が分泌成分(secretory component: SC)として二量体のIgAに結合したまま分泌される(図2)。SCはIgAを蛋白分解酵素から保護する。
- ・主要組織適合抗原複合体(major histocompatibility antigen complex: MHC)・・・移植の際、「組織片の拒絶・適合性を決定する主要な抗原性を有する」ことから命名されたが、ヒトのMHCはHLA (human leukocyte antigen)とよばれ、これは個体ごとに異なる遺伝的多様性を示す。よって他個体に移植すれば、抗原性を発現しT細胞から非自己と認識され拒絶される。一方、MHCはT細胞の抗原認識において抗原提示を仲介するが、MHCクラスIとMHCクラスIIに大別され、以下のような対応関係がある。

抗原の種類	抗原情報の提供細胞	MHCの種類	主な認識細胞
内因性抗原	→ あらゆる有核細胞	→ MHCクラスI	→ Tc (CD8 陽性)
外来性抗原	→ 抗原提示細胞	→ MHCクラスII	→ Th (CD4 陽性)

- ・T細胞レセプター(T cell receptor: TCR)・・・T細胞の表面に発現される抗原受容体。抗原とMHCの複合体を結合する。T細胞の分化と活性化、あるいは細胞死を決定するシグナルを細胞内に伝達する。