

## 第5回 細胞内情報伝達・リンパ球の選択

### <細胞内情報伝達・細胞内シグナル伝達(intracellular signal transduction)>

ホルモン、サイトカイン等のリガンドが、対応する受容体や接着分子に結合すると、その細胞の増殖、分化、機能等を調節するシグナルが細胞内に伝達される。以下の基本因子(1~5)がいくつか組み合わせられて構成されるが、各因子が上流のシグナルを受けて活性化になり、下流にシグナルを伝達するという反応を繰り返しながら情報伝達が進行する。

- 1) **GTP 結合蛋白(G 蛋白:G protein)**…受容体が刺激されると、GTP を結合して活性化する蛋白で、アデニル酸シクラーゼ(AC)やホスホリパーゼ C(PLC)を活性化する。G 蛋白共役型受容体は、細胞膜7回貫通型という特徴があり、感覚や情報伝達を担う神経系、内分泌系に多く、アセチルコリン(ムスカリン)受容体やアドレナリン受容体が代表である。ケモカインなどの走化性因子の受容体も **G 蛋白共役7回膜貫通型受容体**に属し、免疫系の感覚器とも例えられる。
- 2) **セカンドメッセンジャー(second messenger)**…受容体と機能蛋白の間を仲介する因子で、下記の cAMP、IP<sub>3</sub>、Ca<sup>2+</sup>、DG など。蛋白合成を介するシグナル伝達経路(時間単位で進行)とくらべ反応が急速に進行する(秒、分単位)。なお、ホルモン、サイトカイン等の細胞間情報伝達物質をファーストメッセンジャー(first messenger)とよぶことがある。
  - ・アデニル酸シクラーゼ(AC)→**サイクリック AMP(cAMP)**→**プロテインキナーゼ A(PKA)**を活性化。
  - ・ホスホリパーゼ C(PLC)→**イノシトール3リン酸(IP<sub>3</sub>)**→小胞体から **Ca<sup>2+</sup>放出**→種々の Ca 結合蛋白を活性化。  
→**ジアシルグリセロール(DG)**→**プロテインキナーゼ C(PKC)**を活性化。
- 3) **蛋白リン酸化/脱リン酸化**…蛋白の機能はそのアミノ酸残基が可逆的にリン酸化されて活性化ないし抑制されるものが多いが、リン酸化はプロテインキナーゼ(protein kinase)、脱リン酸化はプロテインフォスファターゼによる。
  - ・**チロシンキナーゼ(tyrosine kinase)**…標的蛋白のチロシンをリン酸化する酵素。例) JAK ファミリーと総称される一群のチロシンキナーゼは、多くのサイトカイン受容体からのシグナル伝達を担い、転写因子の STAT をリン酸化して、その核への移行と活性を調節する(JAK-STAT 系)。
  - ・**セリン/スレオニンキナーゼ**…セリンまたはスレオニンをリン酸化する酵素。例) 細胞分裂促進物質(**マイトジェン mitogen**)で活性化されるキナーゼは MAP キナーゼ(mitogen-activated protein kinase: MAPK)とよばれる。
- 4) **転写因子(transcription factor)**…シグナルを細胞質から核内へ伝達し、標的遺伝子の転写開始部位(プロモーター)に結合して遺伝子発現を制御する蛋白。
  - ・NFAT(nuclear factor of activated T cell)…T 細胞活性化に重要な転写因子。Ca<sup>2+</sup>依存性のプロテインフォスファターゼであるカルシニューリン(シクロスポリン A など免疫抑制剤の作用点)によって活性化される。
  - ・NFκB、STAT…種々のサイトカイン遺伝子の発現に重要。プロテインキナーゼによって活性化される。
- 5) **蛋白分解酵素・プロテアーゼ(protease)**…TNF-α 受容体や Fas 受容体からのシグナル伝達では、**カスパーゼ(caspase)**とよばれる一群の蛋白分解酵素が次々と連鎖的に活性化され、最終的に caspase-activated DNase(CAD)とよばれる酵素により核 DNA が断片化され、アポトーシスが実行される。

### ・T 細胞レセプター(T cell receptor: TCR)を介する細胞内シグナル伝達 (シンプル免疫学 図 2-15)

TCRは抗原の種類を識別する部分であるリガンド結合鎖(α・β 鎖)と、シグナルを細胞内に伝達する CD3 分子の複合体である。各種細胞が T 細胞に抗原を提示する際、両細胞の接着面には「抗原+MHC」と TCR を中心に接着分子 LFA-1、CD4、CD8 などが同心円状に集合して神経系のシナプスのような構造を形成するが、これを**免疫シナプス**とよぶ。CD4(Th 細胞に発現)は MHC クラス II 分子と結合し、CD8(Tc 細胞に発現)は MHC クラス I 分子と結合して、TCRとMHCの結合を安定化する**補助受容体(co-receptor)**としてはたらく。細胞内では、チロシンキナーゼ群が活性化され、PLCに始まるCa<sup>2+</sup>動員の経路、Rasに始まるMAPキナーゼ経路が活性化され、転写因子のリン酸化・脱リン酸化が進み、細胞の増殖、分化、機能、サイトカイン産生、アポトーシスなどが制御される。

### <細胞死>

- ・**壊死・ネクロシス(necrosis)**…本来は細胞・組織・器官など生体の一部の死をさすが、細胞死の形態として、細胞内小器官の膜の崩壊、細胞の膨化、細胞膜の破壊が生じ、内容物がまき散らされ、炎症を引き起こす。**高温、低酸素**など非生理的な状況で細胞が生命活動を維持できなくなったときに起こる**受動的な細胞死**とされ、アポトーシスの対語として用いられることが多い。
- ・**アポトーシス(apoptosis)**…あらかじめ遺伝的プログラムに組み込まれている細胞死という意味から**プログラム細胞**

死(programmed cell death)ともよばれ、生理的条件下で細胞自らが積極的に起こす細胞死。形態的には核が凝縮して破片のようになるが、DNAもCADで分断される。アポトーシスを起こした細胞はマクロファージによって速やかに捕食されるので、内容物の漏出による炎症を伴わず、生体の恒常性を乱さないクリーンな細胞死と言える。アポトーシスの決定・実行過程において、カスパーゼの関与する経路と、ミトコンドリア(Bcl-2ファミリー)の関与する経路が重要である。免疫系では、Tc細胞やNK細胞による標的細胞傷害、成熟Th細胞の活性化後に誘導される細胞死、胸腺でのT細胞発生過程のポジティブセレクションとネガティブセレクションなどにアポトーシスが関与する。

- ・**パーフォリン(perforin)**…Tc細胞、NK細胞の細胞内顆粒に含まれる補体第9成分(C9)に似た分子で、脱顆粒されると標的細胞の膜に孔を形成する。
- ・**グランザイム(granzyme)**…細胞傷害性細胞の顆粒中にある細胞傷害誘導因子。脱顆粒されてパーフォリンを介して標的細胞内に導入されると、細胞内のカスパーゼ(caspase)経路を活性化してアポトーシスを誘導する。
- ・**Fas**…細胞表面に発現される細胞死プログラムのスイッチ分子。Tc細胞などに発現されるFasリガンド(Fas ligand:FasL)が標的細胞上のFas分子に結合すると、細胞内でカスパーゼ経路が活性化され、アポトーシスが誘導される。

### <リンパ球の選択>

- ・**レパトア・レパートリー(repertory)**…無数に存在する抗原に対応するためのT細胞とB細胞の抗原受容体の多様性。以下の「**抗原受容体の遺伝子再編成**」と「**自己成分に対する免疫寛容**」によって個体ごとに形成される。
- ・**遺伝子再編成(gene rearrangement)**…外来性抗原は $10^{15}$ の多様性があるとされ、この膨大さに対応するには個体側で一つ一つに対する抗原受容体を準備する必要がある。しかしヒトの遺伝子(ゲノム genome)は $10^5$ しかないので、すべての抗原受容体をつくるのは理論的に不可能である。すなわち、蛋白質の設計図である遺伝子DNAからは、通常は1:1に対応する蛋白質がつくられる。ところがT細胞抗原受容体(TCR)やB細胞抗原受容体(BCR:免疫グロブリン=抗体)の可変領域の遺伝子は、V・D・J各領域にそれぞれ遺伝子が複数個ずつ存在し、リンパ球の分化過程で各領域からそれぞれ1個ずつ選ばれて連結されるという、他の細胞に存在しない**遺伝子再編成という機構**を備えており、一つ一つのリンパ球に固有の遺伝子がつくられる。さらに抗体可変領域の遺伝子は、B細胞増殖の過程で**突然変異を起こして**多様性を増す。その結果、どのような抗原にも対応しうる膨大な多様性(イディオタイプ idiotypic)の抗体がつくられる( $10^{16}$ とも試算される)。これは免疫系だけに存在する特殊な遺伝子発現機構で、抗体遺伝子に関しては1974年利根川進博士が解明し、この従来の常識を覆す発見に対し1987年ノーベル賞が授与された。
- ・**免疫寛容(トレランス tolerance)**…抗原特異的な免疫反応が失われた状態。遺伝子再編成の機構からは、自己と反応するリンパ球もつくられるが、自己成分に対して免疫反応が起きないように、自己反応性T細胞は胸腺における分化過程(教育)でアポトーシスにより除去される(**中枢性免疫寛容**)。一方、成熟リンパ球でみられるものを**末梢性免疫寛容**とよぶが、例えば抗原特異的なリンパ球クローン(1個の細胞に由来する遺伝子型が同一の細胞集団)の免疫応答後の除去、感作されている抗原に対して不応答性となる状態(**アナジー・アネルギー anergy**)、IL-10やTGF- $\beta$ による免疫抑制が挙げられる。免疫寛容が失われたり、形成されない場合、免疫系が自己組織を傷害して**自己免疫疾患**を引き起こす。
- ・**B細胞レパートリーの選択**…1個のB細胞はそのBCRと同じ特異性をもつ抗体しか産生しないので、無数ともいべき抗原に対する無数のB細胞が個体内に用意されることになる。まずB細胞は骨髄で**遺伝子再編成**を起こした後、リンパ節や脾臓に移動し細胞増殖しながら**突然変異**により多様性を増す。ここで抗原提示細胞と結合できるB細胞だけが生き残り、自己抗原と反応するB細胞はアポトーシスを起こして消去される。外来性抗原に対しては、B細胞レパートリーの中からその抗原と特異的に反応するB細胞が選択され、クローンを拡大(クローン増殖)して免疫応答を形成する。
- ・**T細胞レパートリーの選択(中枢性免疫寛容)**…1個のT細胞は1種類のTCRしかもたないので、膨大な数の抗原に対応するT細胞(TCR)が個体内に準備されている。しかし自己成分に反応するT細胞が存在すると自己が傷害されるので、この自己反応性T細胞は胸腺における分化過程(教育)で、以下の2段階の正・負の選択を受けて死滅させられる。
  - ・**正の選択(positive selection)**…まず自己のMHCにうまく結合できるT細胞のみを生き残らせる。
  - ・**負の選択(negative selection)**…次にMHCに結合した自己抗原に対して反応するT細胞を消去する。
 これによって「自己」のMHCに結合でき、しかも「非自己」の抗原にだけ反応するT細胞が生き残る。なお消化管や肝臓などで成熟する**胸腺外分化T細胞**は、胸腺での教育が不十分なため、自己免疫反応を起こしやすいとされる。