

Diseases of Immunity 免疫異常による疾患

I Cells of the Immune System 免疫システムの細胞 Fig 5-1

- 1) T lymphocytes Tリンパ球 thymus-derived 胸腺に由来 血中リンパ球の60~70%。
 TCR=T cell receptor T細胞受容体：特異的細胞結合性抗原(ペプチド断片)を認識
 TCRの多様性：TCRをコードする遺伝子の体細胞遺伝子再構成による。
 polyclonal 多クローン性(腫瘍性)vs. monoclonal 単クローン性(非腫瘍性)区別可能。
 $\alpha\beta$ T cell (>95%、TCRは α 鎖と β 鎖のS-S結合からなるヘテロダイマー)と $\gamma\delta$ T cell(ここでは略)
 2本の ζ (ゼータ)鎖+TCR(α 鎖と β 鎖)+CD3分子複合体(γ 、 δ 、 ϵ タンパク)からなる。Fig 5-2
 …と鎖とCD3は抗原ペプチドとは結合せず、細胞内シグナル伝達を行う。
 他にも、補助レセプターとしてCD4、CD8が存在。
 CD4：APCのMHC class II分子と結合、CD8：MHC class I分子と結合。
 T cell 活性化には2つのシグナル必要。
 {TCR+抗原+MHC：第一シグナル。
 {T cell上のCD28+APC上の補助刺激分子CD80(B7-1) or CD86(B7-2)：第二シグナル
 ⇒第二シグナルが無いとT cellはアポトーシスに陥る or 無反応性 anergic に。
 CD4+ T cell (60%)：helper T cell、cytokines 分泌、MHC class II
 {T_H1 (helper T1) cell：細胞性免疫促進。IL-2、IFN- γ 分泌→NK細胞やマクロファージを活性化。
 {T_H2 (helper T2) cell：antagonize T_H1 and/or 液性免疫促進。IL-4, 5, 10 分泌。
 CD8+ T cell (30%)：cytotoxic T cell、MHC class I
- 2) B lymphocytes Bリンパ球 bone marrow-derived 血中リンパ球の10~20%。
 bone marrow, lymph node に存在。
 germinal center 胚中心：刺激が加わるとリンパ濾胞の中心部に活性化されたB cellが集合し、形成。
 plasma cell プラズマ細胞：免疫グロブリン分泌。IgG, M, A がほとんど。Ig E, D はわずか。
 IgA：粘膜免疫に関与。IgE：蠕虫感染、アレルギー反応。
 BCR=B cell receptor B細胞受容体=膜表面に存在する単体のIgM。 Fig 5-3
 T cell 同様、細胞活性化に相互作用が必要。
 B cell上のCD40+活性化T cell上のCD154→B cell成熟、IgG, IgA, IgE 分泌(=クラススイッチ)。
 CD154に突然変異→IgMのみを産生→高IgM症候群。→免疫不全の項参照。
 CD21 (CR2 補体受容体)：EBVがB cellに感染する際のreceptor。
- 3) Macrophages マクロファージ
 MHC class IIを発現→CD4+ T cellに抗原提示。
 多くの種類のcytokines 分泌。
 オプソニン化された(抗体 or 補体に覆われた)微生物を食食。
- 4) Dendritic cells 樹状細胞
 APC：antigen-presenting cell 抗原提示細胞…MHC class IIを高発現。
 (interdigitating) dendritic cell(指状突起)樹状細胞：リンパ組織や心臓、肺に存在。
 Langerhans細胞：表皮に存在する、類似の細胞。
 follicular dendritic cell 濾胞樹状細胞：脾臓やリンパ節のリンパ濾胞の胚中心に存在。
 IgGに対するFcレプター(Fc領域に結合するレプター)を持つ。→抗体に結合した抗原を捕獲。
- 5) Natural (NK) killer cells 血中リンパ球の10~15%。
 azurophilic granule アズール顆粒を持っている。…腫瘍細胞、ウイルス感染細胞等も前感作無しに融解。
 innate immunity 自然免疫。T cellに似ているがTCRもCD3も持たない。
 その代わりに…

活性化レプターと KIR (killer inhibitor receptor) を持つ。 Fig 5-4

KIR : MHC Class I からの抑制シグナルを認識→正常細胞の NK による細胞融解を阻害。

腫瘍細胞・ウイルス感染細胞では MHC 発現弱い→NK 活性化→細胞融解。

ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) 抗体依存性細胞媒介性細胞障害

…NK 表面の Fc receptor により、NK は IgG でオプソニン化された標的細胞を融解できる。

II Histocompatibility Molecules 組織適合性分子 Fig 5-5

a) General properties of histocompatibility molecules

T cell は膜結合型の抗原、自己の MHC に提示された抗原のみ認識。=MHC 拘束性 (restriction)。

…B cell との相違点。

組織適合性分子の役割: 外来タンパク由来ペプチド断片を結合し、適切な抗原特異的 T cell に提示。

MHC をコードする遺伝子の集団: HLA human leukocyte antigen ヒト白血球抗原

class I MHC : HLA-A、HLA-B、HLA-C によりコード。

α 鎖と $\beta 2$ -microglobulin から成る。

細胞内で合成されたタンパク質(ウイルス抗原 etc.)由来ペプチドと結合。

全ての有核細胞に存在。

class II MHC : HLA-D 領域内の DP、DQ、DR によりコード。

α サブユニットと β サブユニットからなるヘテロダイマー。

細胞外で合成されたタンパク質(細胞外の細菌に由来するタンパク etc.)由来ペプチドと結合。

組織分布は限定されている。APC と B cell に定常的に発現。

他にも IFN- α 作用により、血管内皮細胞、線維芽細胞、腎尿細管上皮細胞で発現誘導。

class III

b) Significance of histocompatibility molecules 組織適合性分子の意義

臓器移植の際に donor と recipient で HLA の型をできるだけあわせる必要←拒絶反応の回避。

c) HLA and disease association Table 5-1

強直性脊椎炎、感染後関節症 : HLA-B27 陽性の人は発症しやすい。

III Cytokines : soluble mediators of the immune system

a) General properties of cytokines

オートクライン、パラクライン、内分泌。

カスケード状に作用増幅可能、異なった細胞により同一の Cytokine 産生。

多親和性 : 多種類の細胞に作用し、多様な効果。

b) General classes of cytokines

自然免疫を媒介する Cytokine、リンパ球の増殖・活性化・分化を調節する Cytokine、

炎症細胞を活性化する Cytokine、炎症細胞を組織傷害の局所に動員する Cytokine(=ケモカイン)、

造血を刺激する Cytokine

c) Disease due to cytokine overproduction : superantigens スーパー抗原 Fig 5-6

スーパー抗原 : 抗原が結合する MHC Class II 分子の溝の外側に結合

→TCR の β 鎖と相互作用→多クローン性に T cell 活性化

→TNF、IL-2 の過剰産生→ショック。

eg. staphylococcal exotoxins ブドウ球菌外毒素、staphylococcal enterotoxin 腸毒素・エンテロトキシン、
exfoliative toxins 表皮剥離毒素

→staphylococcal scalded skin syndrome ブドウ球菌性熱傷性皮膚症候群

toxin 1→toxic shock syndrome トキシックショック症候群

IV Mechanisms of Immune-mediated Injury (Hypersensitivity reactions 過敏性反応)

感染病原体に対する抗体が自己抗原と反応 eg. リウマチ性心疾患

抗原抗体複合体が不適当な部位に沈着、補体活性化→組織傷害 eg. 連鎖球菌感染後糸球体腎炎

Type I ~ Type IV Table 5-2

1) Type I Hypersensitivity (allergy and anaphylaxis) I 型過敏症：アレルギー、アナフィラキシス

eg.花粉症、枯草熱、喘息

アレルゲンが IgE と結合→急速な反応

{ initial response : vasodilation 血管拡張, vascular leakage 血液漏出, smooth muscle spasm 痙攣
 { late phase reaction : 好酸球・炎症細胞の組織への浸潤→組織破壊(粘膜上皮細胞傷害を特徴)。

Mast cells マスト細胞、肥満細胞

IgE に高親和性を持つ Fc receptors を細胞表面に発現。

…Fc receptors に結合した IgE がアレルゲンと結合→活性化。

C5a、C3a(=アフィニキシン)が肥満細胞膜上の receptor に結合→活性化。

→他にもミツバチ毒や物理的刺激 etc.

→活性化されると顆粒(様々な mediators を含む)放出。

basophils 好塩基球

肥満細胞に似ているが、組織中には存在しない。血液中を循環。

allergen→APC により抗原提示→T_H2 CD4+誘導→IL-4,5 放出

→B cell による IgE 産生、肥満細胞増殖、好酸球の動員・活性化 Fig 5-7、Fig 5-8

同じ抗原に再曝露→肥満細胞膜上の IgE が抗原と結合→活性化=mediators 放出。

a) Primary mediators…initial response Fig 5-8

histamine、adenosine、好中球、好酸球の chemotactic factors 走化性因子、heparin、proteases

b) Secondary mediators : 脂質性 mediators、cytokines…late phase reaction Table 5-3

leukotrien C4,D4: vasoactive 血管作動性、spasmogenic 痙攣原性 agents…histamine より活性↑。

B4 : chemotaxis

PGD2 : bronchospasm 気管支痙攣, mucus secretion 粘液分泌

PAF(血小板活性化因子: 平滑筋攣縮), cytokines(TNF, IL-4 etc.)

eosinophils : late phase←TNF によって活性化された上皮が分泌するエタキシン、ケカインにより動員。

主要塩基性タンパク、好酸球陽性荷電タンパク産生→上皮細胞傷害。

leukotrien C4、PAF 産生→肥満細胞活性化、mediators 放出→炎症細胞の増幅、維持。

c) Clinical manifestations

systemic anaphylaxis

urticaria 蕁麻疹、skin erythema 紅斑、laryngeal edema 喉頭浮腫→呼吸困難。

anaphylactic shock アナフィラキシー性ショック=全身性の血管拡張→循環不全→死。…tx.エピネフリン

local anaphylaxis

皮膚、消化管、肺に起こる。

atopy アトピー: 家族性素因。

IgE 抗体は parasite infections に対する防御: 炎症細胞動員、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害

Fig 5-9

2) Type II Hypersensitivity (antibody dependent) Fig 5-10

a) Complement-dependent reactions 補体依存性反応

direct lysis 直接融解: 細胞表面に結合した抗体が補体を固定、膜攻撃複合体(MAC)により融解。

opsonization オプソニン化: 貪食作用を受けやすくなる。

frustrated phagocytosis 不完全な貪食反応=貪食できないような組織に結合した場合。

→リソソーム系酵素、有毒な代謝産物を外に放出して細胞傷害誘導。

eg. Goodpasture syndrome グッドパスター症候群: 糸球体基底膜に抗体結合、補体固定→傷害。
次のような状況で補体依存性反応が起こる。

transfusion reactions 輸血反応

erythroblastosis fetalis Rh 不適合による胎児赤芽球症 maternal antibodies against Rhautoimmune hemolytic anemia 自己免疫性溶血性貧血、agranulocytosis 顆粒球減少症

drug reactions : 薬剤に対して作られた抗体が非特異的に細胞表面に吸着。

pemphigus vulgaris 尋常性天疱瘡: デスモゾームタンパクに対する抗体産生。

- b) ADCC 抗体依存性細胞媒介性細胞傷害
IgGに覆われた細胞がIgGに対するFcレプターを持つ細胞(NK cell、マクロファージ etc.)によって殺される。
IgEによって仲介される場合=寄生虫に対する攻撃。
- c) Antibody-mediated cellular dysfunction 抗体媒介性細胞機能不全
without causing cell injury or inflammation
myasthenia gravis 重症筋無力症: アセチルコリンレプターに対する抗体により、神経・筋伝達障害。
Graves disease グレーブス病: 甲状腺刺激ホルモン(TSH)レプターに対する抗体により甲状腺機能亢進。
- 3) Type III Hypersensitivity (immune complex-mediated) 免疫(抗原抗体)複合体による
免疫複合体沈着→補体活性化→polymorphonuclear leukocyte 多形核白血球集積。
免疫複合体は血流中で作られて組織内に沈着 (→全身性)
or 抗原が予め沈着している血管外の部位で形成 (→局所性)。
- a) systemic immune complex disease
complex formation→deposition of the complexes→inflammatory reaction Fig 5-11
acute serum sickness 急性血清病: 大量の異種(ウマ etc.)血清を投与した際に起こる。
免疫複合体が作られたあと、組織に沈着して疾患を発症するかどうかを決定する因子
{size of the immune complex: 大型は貪食細胞により除去。小型・中型は長期にわたり循環。
{status of the mononuclear phagocyte system: 貪食細胞機能不全→免疫複合体沈着。
沈着しやすい部分: 腎臓(糸球体腎炎)、関節(関節炎)、皮膚、心臓、漿膜表面、小血管。
組織傷害の病理発生の中心になるのは免疫複合体による補体の活性化。
アフィニティ(C3a,C5a): 血管透過性亢進→免疫複合体が循環系の外に出て血管外へ沈着。
多形核白血球に対する走化性因子を放出→好中球集積。
免疫複合体は血小板凝集、Hageman 因子活性化も促進。→炎症増強、血栓形成による虚血。
補体を固着する能力のある IgG と IgM のみがこの病変を起こしうる。
IgA も副経路を介して補体活性化。
- MORPHOLOGY**
acute necrotizing vasculitis 壊死性血管炎→fibrinoid necrosis 線維素性壊死=血管壁の壊死。
microthrombi 微小血栓 Fig 5-13
immune complex deposition: 免疫蛍光法により観察。組織内、血管壁内に存在。 Fig 5-14
抗原に繰り返し曝露される場合→慢性免疫複合体疾患
eg.SLE、結節性多発動脈炎、膜性糸球体腎炎 etc.
- b) local immune complex disease (Arthus reaction) アルサス反応
急性免疫複合体性血管炎による局所性組織壊死。
- 4) Type IV Hypersensitivity (cell-mediated) : 特異的に感作された T cell による。
細胞性免疫: 結核菌やウイルスのような細胞内病原体,細胞外感染をする真菌 etc.微生物に対する反応。
過敏反応→contact skin sensitivity 接触性皮膚過敏反応、graft rejection 移植片拒絶
{CD4+T cell によって開始される遅延型過敏症
{CD8+T cell によって媒介される直接細胞傷害
- a) Delayed type hypersensitivity (DTH) 遅延性過敏症
eg. tuberculin reaction ツベルクリン反応
perivascular 血管周囲性 accumulation of CD4+ T cells and macrophages Fig 5-15
→cytokine 放出→血管透過性亢進→dermal 真皮の edema、fibrin deposition
{IL-12: マクロファージにより産生。Th1 cells の分化、Th1 cells からの cytokine(以下)の分泌誘導。
{IFN-γ: macrophage の活性化→IL-12 産生増強。
{IL-2: 遅延型過敏症反応の局所に集まってきた T cell の増殖。
{TNF,lymphotoxin: 血管内皮細胞に作用。NO、PGI₂ 分泌↑、E-selectin,chemotactic factors 誘導。

b) Granulomatous inflammation 肉芽腫性炎症

a special form of DTH : 抗原がいつまでも残存していたり、分解されない場合に起こる。

血管周囲の CD4+ T cell → マクロファージ にとって代わる → 大型化、扁平化、好酸性 = 上皮様細胞

→ 融合 : giant cells 巨細胞 Fig 5-16

contact dermatitis 接触性皮膚炎 eg. ツタウルシ

植物に再曝露 → 感作された Th1 CD4+ T cell が真皮内に集積 → 表皮内の抗原へ向かい移動

→ Th1 CD4+ T cell から cytokines 分泌 → ケラチノサイト (重層扁平上皮細胞) 傷害、水疱形成。

c) T cell mediated cytotoxicity T 細胞介在性細胞傷害

sensitized CD8+ cells (cytotoxic T lymphocytes = CTL) kill antigen-bearing (抗原発現) cells

CTL の殺細胞作用

- perforin-granzyme-dependent killing パーフォリンとグランザイム : CTL のライソソーム顆粒中に含まれる。
 …パーフォリンが標的細胞の細胞膜に孔を開け、細胞内に水が流入 → 浸透圧作用により融解。
 グランザイム (=タンパク質融解酵素) もこの孔を通り、標的細胞内に注入。
- Fas-Fas ligand dependent killing : CTL が Fas ligand を発現。

5) Transplant Rejection 移植片拒絶

a) T-cell-mediated rejection Fig 5-17

急性拒絶反応 : 10~14 days で起こる。 DTH and CTL as a response to MHC

indirect recognition 間接認識 : 宿主の APC が donor の HLA 処理、提示 → DTH 経路活性化。

direct recognition 直接認識 : donor 細胞上に発現されている HLA に対し直接反応。

CD4+ → DTH を引き起こす、CD8+ → CTL に分化。

b) Antibody-mediated rejection

T-cell-mediated rejection の際には抗 HLA 抗体も産生 (Th2 による) → 血管内皮細胞 を主に標的。

血管損傷 + 血小板凝集 + 血液凝固 (補体の活性化による) → 虚血による傷害。

type III の過敏症に類似。

hyperacute rejection 超急性拒絶 : 移植前から宿主中に抗 donor 抗体存在。

eg. 経産婦、輸血を受けた場合、臓器移植を受けて拒絶反応を起こしたことがある場合。

抗体は、急速に移植臓器内の 血管内皮細胞 に結合 → 補体の結合、血管内血栓症。

MORPHOLOGY

hyperacute rejection 2,3 時間以内。移植手術の 0.4% 以下しか起きない。

cyanotic, mottled 斑点状 and flaccid 弛緩状 in minutes

arteritis and arteriolitis (動脈炎と小動脈炎)、thrombosis 血管内血栓、ischemic necrosis

acute fibrinoid necrosis 急性線維素性壊死

acute rejection 数日 ~ 数週間。

液性拒絶反応 : 血管炎、細胞性拒絶反応 : 間質への単核細胞浸潤。

acute cellular rejection 急性細胞性拒絶反応

間質への CD4+ and CD8+ T cell 浸潤、浮腫や軽度の間質出血

Fig 5-18A

focal tubular necrosis 急性尿細管壊死

acute rejection vasculitis (humoral rejection) 急性拒絶性血管炎 (液性拒絶反応)

necrotizing vasculitis 壊死性血管炎

腎実質の広範な壊死。線維芽細胞、平滑筋細胞等の増殖により中膜肥厚。 Fig 5-18

chronic rejection 数ヶ月 ~ 数年。

血清クレアチニン値 (腎機能不全の指標) ↑。増殖性血管炎の最終段階。

血管変化、間質の線維化、腎実質の喪失。活動性の治癒反応。

c) Methods of increasing graft survival 移植片生着延長方法

HLA matching 特に class II

immunosuppressants 免疫抑制 : アザチオプリン, cyclosporine, corticosteroid, monoclonal anti-CD3

cyclosporine → cytokine 遺伝子活性阻害 → T cell 媒介性免疫抑制。

日和見感染、EBV リンパ腫、HPV 誘発扁平上皮癌、カポジ肉腫に感染しやすくなる。
免疫寛容を起こさせる試み：costimulatory signal 補助シグナルの制御

→donor 移植片の樹状細胞上の B7 と宿主 T cell の CD28 との相互作用阻止。

d) Transplantation of other solid organs 実質臓器

HLA 考慮していない。∴donor の心臓、肝臓を長期保存できない。

e) Transplantation of allogeneic hematopoietic cells 同種(アロ)造血細胞移植

血液の悪性疾患、再生不良性貧血 etc.に対して行われる。

Rejection 拒絶反応

T cells : 実質臓器の場合と同様。

NK cells: 移植されたアロの細胞が NK cells 抑制 receptor に結合できない→移植細胞破壊。

GVHD : graft-versus-host disease 対宿主性移植片病

donor の骨髄由来 T cell が宿主の組織を異物と認識→DTH、CTL 反応。

acute GVHD : epithelial cell necrosis in liver, skin, and gut 消化管

chronic GVHD : systemic sclerosis 全身性強皮症に類似。

graft-versus-leukemia effect 移植片対白血病効果:donor 骨髄由来 T cell による白血病細胞除去。

V Autoimmune Disease 自己免疫疾患 Table 5-4

局所的細胞損傷と、多臓器に病変を生じる多系統性疾患=侵された臓器の結合組織、血管に病変。
⇒”膠原-血管病”, ”結合組織病”などと呼ばれる。←結合組織や血管に特異的に起こるわけではない。

1) Immunologic tolerance 免疫寛容 Fig 5-19

a) central tolerance 中心寛容：自己反応性 T cell @ 胸腺、B cell @ 骨髄→成熟過程において消失。
by apoptosis. ”negative selection”

b) Peripheral tolerance 末梢寛容：中心寛容の negative selection を逃れたもの。

anergy アネルギー：第二シグナルが無い時、T cell は不可逆的に不活性化。
正常組織では B7(CD80、CD86)発現少ない。
activation induced cell death 活性化誘導性細胞死：Fas-FasL
末梢性抑制：regulatory T cells 制御性 T 細胞…他の T cell 機能調節。

2) Mechanisms of autoimmune disease

a) Failure of tolerance 免疫寛容不全

活性化誘導性細胞死の不全→自己反応性 T cells 存続、増殖。

T cell anergy の破綻←正常細胞に B7 発現。

T cell 仲介性免疫抑制の不全←regulatory T cell の減少。

molecular mimicry 類似した分子：感染病原体に自己抗原と同じエピトープ (抗体結合部分)存在。

eg.連鎖球菌感染後のリウマチ性心疾患：連鎖球菌 M タンパクと心臓の糖タンパクが類似。

多クローン性リンパ球活性化：eg. LPS(endotoxin)、スーパー抗原→抗原非依存性に結合、活性化。

隔離された antigens の放出：発達過程で隔離されていると、後に免疫系に異物とみなされる。

eg. post traumatic uveitis and orchitis：外傷後ブドウ膜炎、精巣炎

潜在の自己の曝露とエピトープの散布

自己タンパクはエピトープ (抗原決定基)を少数しか持たない→これに反応する T cell は除去。

大多数は自己エピトープ (自己決定部位)を持つ→免疫系に認識されない=T cell 除去されない。

⇒何かの拍子に自己エピトープが T cell に提示されると自己免疫疾患に。=”エピトープ 散布”

b) genetic factors in autoimmunity

familial clustering 家族集積性がみられる。

MHC (特に class II) との linkage

transgenic rat における HLA-B27 と ankylosing spondylitis 強直性脊椎炎の関連。

c) Infection in autoimmunity

自己抗原と cross reaction 交差反応するエピトープを持つ：eg.連鎖球菌、クレブシエラ
 自己抗原と微生物抗原が結合して免疫原性ユニット形成→T cell 免疫寛容回避。
 ウイルス・細菌の産物が B cell, T cell の分裂促進→自己抗体形成誘導、T cell アネキダー破綻。
 微生物感染→組織の壊死、炎症→組織内の補助刺激分子発現誘導→T cell アネキダー破綻。
 // →隠れていた抗原の提示を促進→”エピトープ”散布”。

3) Systemic lupus erythematosus, SLE 全身性エリテマトーデス 全身性紅斑性狼瘡 Table 5-5

発症予測不可能、遷延性、再発性。主に皮膚、腎臓、漿膜、関節、心臓を侵す。女性に好発。

a) etiology and pathogenesis

自己免疫寛容を維持できない→自己抗体産生→免疫複合体沈着→組織傷害。

antinuclear antibodies (ANAs) 抗核抗体 Table 5-6

homogeneous 均質性 or diffuse びまん性の染色性：クロマチン、ヒストン、dsDNA に対する抗体。

rim or peripheral 辺縁性：dsDNA。

speckled 小斑点状：most common. 非 DNA 核成分=ヒストン etc.

nucleolar 核小体性：核小体。

dsDNA、Sm(Smith)抗原(=コアタンパク)に対する抗体：SLE 患者によく見られる。

血液細胞に対する抗体→Hemolytic anemia 溶血性貧血

リン脂質に対する抗体”lupus anti-coagulant”など。

⇒抗リン脂質抗体症候群…血栓症、血小板減少、自然流産 etc.

lupus 患者は false positive for syphilis 梅毒反応偽陽性→詳細は4章参照。

b) genetic factors：一卵性双生児>二卵性、家族性。遺伝的に補体を欠損している人にも多い。

c) nongenetic factors

drugs (eg. procainamide プロカインアミド, hydralazine) →薬剤誘発性 LE：抗ヒストン抗体。

sex hormones 性ホルモン、UV 紫外線

d) immunologic factors

CD4+ T cells Fig 5-21

e) mechanisms of tissue injury

type III過敏症(免疫複合体による組織傷害)、type II 過敏症(抗体による組織傷害)

傷害細胞の核は ANA と反応し、クロマチンパターンを失い、均質性の LE 体(ヘマトキシン体)を形成。

LE 細胞：他の傷害された細胞の変性核を取り込んだ好中球、マクロファージ。

MORPHOLOGY

acute necrotizing vasculitis 急性壊死性血管炎：どの組織にも起こりうる。

フィブリノイド沈着、血管貫通性・周囲性白血球浸潤。

skin

erythematous 紅斑性 or maculopapular 斑〔点状〕丘疹性 eruption 発疹=”蝶形紅斑”

photosensitivity 光線過敏性

liquefactive degeneration of the basal layer 基底層の融解変性 Fig 5-22

joint

CNS 中枢神経：神経精神症状、CNS 小血管の非炎症性内膜増殖。

spleen 脾臓：capsular fibrous thickening 被膜の線維性肥厚 onion-skin lesions 玉ねぎ皮病変

serosal membranes 漿膜

heart

pericarditis 心外膜炎、myocarditis 心筋炎

Libman-Sacks endocarditis 心内膜炎 = nonbacterial verrucous 非細菌性いぼ状 endocarditis

coronary artery diseases 冠状動脈疾患

kidney

glomerulonephritis 糸球体腎炎

糸球体に DNA-抗 DNA 抗体沈着→炎症反応→血管内皮細胞、メサンギウム細胞、上皮細胞増殖。

- class I : まれ。
- class II : mesangial lupus - メサンギウムループス糸球体腎炎
- class III : focal proliferative - 限局性増殖性糸球体腎炎 Fig 5-24
一部の糸球体で内皮細胞・メサンギウム細胞の腫大、増殖。
- class IV : diffuse proliferative - びまん性増殖性糸球体腎炎 Fig 5-25A
ほとんどの糸球体で内皮細胞・メサンギウム細胞の腫大、増殖。
epithelial crescent 半月体形成。
wire loop : 免疫複合体が内皮下沈着。 Fig 5-25B Fig 5-26
糸球体硬化。←瘢痕形成
- class V : membranous - 膜性糸球体腎炎 : ネフローゼを伴う高度の蛋白尿。

f) clinical manifestations 臨床症状 : 省略。

4) Rheumatoid arthritis 慢性関節リウマチ(RA)

nonsuppurative proliferative synovitis 非化膿性増殖性滑膜炎

→関節軟骨やその下の骨の破壊→機能不全を伴う関節炎

MORPHOLOGY Fig 5-27,28

小さな関節を侵す両側対称性関節炎

近位指節間・中手指節間関節が侵されるが遠位指節間関節には病変は及ばない。

chronic synovitis 慢性滑膜炎

滑膜細胞の増殖・肥大、炎症細胞の密な浸潤、好中球と器質化したフィブリン塊の出現、破骨細胞の活動性↑、

pannus パンヌス : 滑膜被覆細胞が過剰増殖してできたもの。

滑膜が腫脹して浮腫性となり、シダの葉状の突起を形成。

関節周囲軟部組織の浮腫、近位指節間関節の紡錘形腫脹。

fibrosis and calcification (線維化と石灰化) →関節の permanent ankylosis (強直症)

X 線写真上の特徴 : 関節の滲出、関節近傍の骨減少、関節腔の狭小化、関節軟骨消失。

swan neck deformity スワンネック変形、boutonniere deformity ボタン穴変形

rheumatoid subcutaneous nodules リウマチ性皮下結節 Fig 5-29

結節中央部のフィブリノイド壊死とその周囲を柵状に取り囲むマクロファージが特徴。

リウマチ因子=IgG に結合する IgM の力価の高い患者 : 血管炎症候群起こしやすい。

a) Pathogenesis Fig 5-30

CD4+ T cell 活性化→マクロファージ、B cell 活性化。

活性化 T cell は RANK リガンドを発現 : 破骨細胞の分化と活性化を誘導。

rheumatoid factors (RFs) リウマチ因子 : IgG の Fc 部分を標的とする IgM→免疫複合体形成
→type III 過敏症。

T cell を活性化する抗原 : EBV、ボレリア、マイコプラズマ、パルボウイルス etc. 詳細不明。

b) Clinical course

symmetric polyarticular arthritis 対称性多関節炎+倦怠感、微熱などの全身症状←IL-1、TNF。
朝方に関節の疼痛、こわばり。

Raynaud phenomenon レイノー現象 : 動脈の可逆性血管攣縮。

診断基準 : 特徴的な X 線所見、無菌性の混濁した滑液、RF。

Juvenile rheumatoid arthritis JRA 若年性関節リウマチ

RF もリウマチ結節も認められない。少数の大関節しか侵されない=“少数関節性”。

5) Seronegative spondyloarthropathies リウマトイド因子陰性脊椎関節炎

滑膜よりも靱帯に病変。仙腸骨関節が侵される(=Sacroiliitis 仙腸骨炎)。RF の欠如。

強直性脊椎炎もこれ。

- 6) Sjogren syndrome シェーグレン症候群 sicca syndrome 乾燥症候群
keratoconjunctivitis sicca 乾燥性角結膜炎 + xerostomia 口内乾燥症 ← 涙腺、唾液腺の破壊による。
 独立した疾患(原発型) + 他の自己免疫疾患(eg. RA, SLE, 多発性筋炎)と合併(続発型)。

a) Etiology and Pathogenesis

外分泌線の ductal epithelial cell (導管上皮細胞) に対する autoimmune。

全身の B cell 活性化。

autoantibodies to the ribonucleoprotein(RNP リボ核タンパク=SS-A、SS-B)

MORPHOLOGY Fig5-31

涙腺、唾液腺だけでなく、鼻咽頭、上気道や膈の分泌腺も侵される。

…CD4+ T cell、形質細胞の浸潤が見られる。

鼻粘膜の乾燥→潰瘍、鼻中隔の穿孔

気道の乾燥→喉頭炎、気管支炎、肺炎

抗 SS-A 抗体を持った患者では腺性組織以外にも病変。

b) Clinical course

90%は 35～45 歳の女性に起こる。

非ホジキン B cell 性リンパ腫の発症率増加。

- 7) Systemic sclerosis (scleroderma) 全身性硬化症 (強皮症、硬皮症) SS。

皮膚だけに限らず、全身諸臓器に線維化が起こる。

皮膚病変は 95%の症例で発現。臓器病変は消化管、肺、腎臓、心臓、横紋筋に起こる。

• diffuse scleroderma びまん性硬皮症

• limited scleroderma 限局性硬皮症=CREST syndrome

calcinosis 石灰沈着症、Raynaud 現象、esophageal dysmotility 食道の運動異常

sclerodactyly 強指症 telangiectasia 毛細血管拡張症

a) Etiology and Pathogenesis Fig 5-32

免疫反応(CD4+Tcell 蓄積) + 内皮細胞傷害→線維芽細胞増殖因子放出→線維化。

SS に特異的な ANAs { 抗 DNA topoisomerase I (anti-Scl 70) : びまん性硬皮症患者に多い。
 anticentromere antibody 抗中心体抗体 : 限局性硬皮症患者に多い。

MORPHOLOGY Fig5-33

皮膚：真皮内に密なコラーゲンの著明な増加、表皮の菲薄化

指は鷲手様に、顔面は仮面様顔貌。

小動脈の基底膜の肥厚、血管内皮細胞傷害→内腔閉塞。

消化管：患者の 90%に病変。

食道の筋層のコラーゲン線維による置換→ゴムホース様に硬くなる。

⇒食道下部の括約筋機能不全→胃食道逆流、Barrett 化生。

肺：肺高血圧、間質性線維化。

腎臓：小葉間動脈の血管壁の肥厚、malignant hypertension 悪性高血圧。

心臓：心筋線維化。←微小血管傷害とそれに伴う虚血(心臓レイノー)による。

b) Clinical Course

Raynaud 現象 : reversible vasospasm of the arteries 動脈の可逆性血管攣縮

白色(血管攣縮)→青色(毛細血管、細静脈拡張)→赤色(反応性の血管拡張)

- 8) Inflammatory Myopathies 炎症性筋障害

polymyositis 多発性筋炎、dermatomyositis 皮膚筋炎、inclusion body myositis 封入体筋炎

lilac or heliotrope discoloration ライラック (ヘリオトロップ) 変色 : 上眼瞼の皮膚に発疹。

筋線維の変性と再生。

Jo-1 抗体 : tRNA 合成酵素に対する抗体。

9) Mixed connective tissue disease 混合結合組織病 Fig 5-34

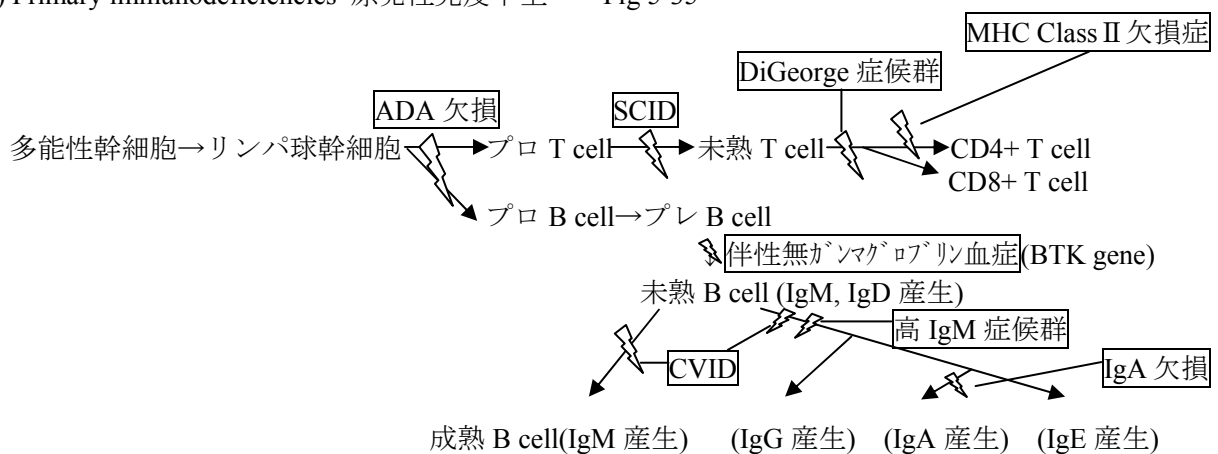
SLE, polymyositis and systemic sclerosis を疑わせる多彩な臨床像を示した患者の病態を指す。
U1RNP (RNP=RNA に結合したリボ核タンパク) 抗原に対する抗体価が高い。

10) Polyarteritis Nodosa 結節性多発性動脈炎 and Other Vasculitides
 非感染性壊死性血管炎

VI Immunodeficiency Diseases 免疫不全疾患

免疫グロブリン、補体、食食系細胞に欠損→化膿性細菌に感染しやすくなる。
 細胞性免疫に欠損→ウイルス、真菌、細胞内感染細菌に感染しやすくなる。

1) Primary immunodeficiencies 原発性免疫不全 Fig 5-35

a) X-linked agammaglobulinemia 伴性無ガンマグロブリン血症=Bruton disease ブルトン病
 preB から B 細胞への分化異常。

BTK (Bruton tyrosine kinase=プレ B cell のシグナル伝達に関わる) の異常

BTK gene は X 染色体上に存在…伴性。

B cell が血中に存在しない or 著明に減少。プレ B cell は骨髄内に正常数存在。

血清中の全てのグロブリン値↓。形質細胞存在しない。T cell は正常。

母体由来の免疫グロブリンが枯渇する生後6ヶ月まで発症しない。

抗体のオプソニン化によって除去される型の細菌性病原体に感染しやすい。

eg.インフルエンザ菌、肺炎連鎖球菌、黄色ブドウ球菌 etc.

⇒咽頭炎、副鼻腔炎、中耳炎、気管支炎、肺炎などの細菌感染症を繰り返す。

他にもエンテロウイルス感染、ランブル鞭毛虫(IgA)によって排除される腸管原虫)。

T cell 仲介性免疫は正常→ほとんどのウイルス、真菌、原虫感染は処理。

自己免疫疾患も起こることがある←原因不明。

b) common variable immunodeficiency 分類不能型免疫不全症(CVID)

Bruton 病に似た臨床症状だが、男女に起こる。症状が起こるのも 10~20 歳代。

B cell 数は正常だが、形質細胞欠失。自己免疫疾患、リンパ系腫瘍起こしやすい。

c) isolated IgA deficiency IgA 欠損症

原発性免疫不全症の中で most common。

IgA : 粘膜で分泌される。気道や消化管の防御→欠損 : 気道感染症、下痢。

IgA 分泌 B cell が形質細胞へ分化する際の障害。

d) hyper-IgM syndrome 高 IgM 症候群

isotype switching クラススイッチ : 正常では IgM, IgD を最初に産生→IgG, IgA, IgE 産生。

⇒クラススイッチには活性化 CD4+T cell 上の CD40L(=CD154) と B cell 上の CD40 の相互作用必要。

CD40 or CD40L に異常→クラススイッチできない→IgM 過剰。

CD40L gene は X 染色体上に存在…70%は伴性遺伝。

IgG 抗体レベルが低い→繰り返し化膿性菌に感染。

CD40L はマクロファージ活性化にも関与→DTH 反応行えない→ニューモシステス・カニなどに罹りやすい。

IgM 抗体のいくつかは血液中の細胞と反応→自己免疫性溶血性貧血、血小板減少 etc.

e) Thymic hypoplasia 胸腺低形成 DiGeorge syndrome : 染色体 22q11 欠失

T cell 分化不全を伴う胸腺発達障害。

ウイルス、真菌、原虫感染症にかかりやすい。

発生過程で第3・第4咽頭嚢 pharyngeal pouch に奇形。

→胸腺、副甲状腺、顔面の一部、大動脈弓の一部が発生。

f) Severe combined immunodeficiency 重症複合型免疫不全(SCID)

カンジダ、カニ原虫、サイトメガウイルス、緑膿菌 etc.による日和見感染→重篤に。

IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 のサイトカインレセプターに共通して使われている 共通γ鎖をコードする gene の突然変異によって起こる。…症例の 50%、伴性遺伝。

⇒IL-7 は骨髄中の B cell や T cell の幼弱な前駆細胞の生存、増殖を刺激する役割…最も重要。

残りの 50%は ADA(adenosine deaminase)deficiency : 常染色体劣性遺伝。

アデノシン蓄積→DNA 合成阻害、リンパ球傷害

いずれも胸腺の低形成、リンパ組織の萎縮、胚中心と傍皮質の T cell が欠失。

骨髄移植による治療、遺伝子治療。

g) Immunodeficiency with thrombocytopenia 血小板減少症 and eczema 湿疹

=Wiskott-Aldrich syndrome ウィスコット-アルドリッチ症候群

X-linked recessive

加齢とともに T cell 減少。IgM も減少するそう。非ホジキンリンパ腫の risk ↑。

Wiskott-Aldrich 症候群タンパク(細胞内シグナルと細胞骨格を結びつける)の gene は X 染色体上。

h) Genetic deficiencies of complement components

C3 : pyogenic bacteria 化膿性細菌に感染しやすくなる。

C1q, C2, C4 : immune complex diseases(eg. SLE)に罹りやすくなる←免疫複合体除去されない。

C1 エステラーゼ阻害物質 : hereditary angioedema 遺伝性血管浮腫←C1 エステラーゼ活性化

C5~C8 : neisserial infections ナイセリア菌(淋菌、髄膜炎菌)感染。

2) Secondary Immunodeficiencies 二次性免疫不全【講義で飛ばした気がするので基本的に省略です。】

Acquired Immunodeficiency Syndrome 後天性免疫不全症候群

a) Epidemiology

sexual contact、parenteral inoculation 非経口接種、mothers to newborns

b) Etiology

HIV human immunodeficiency virus Fig 5-36、5-37

c) Pathogenesis

immunopathogenesis of HIV diseases Fig 5-39

CD4 : HIV に高親和性の receptor、CCR5, CXCR4 : 補助 receptor Fig 5-38

loss of CD4 cells

macrophages as the gatekeepers of HIV infection and as a vehicle for HIV transport

- dendritic cells
 pathogenesis of central nervous system involvement Fig 5-40
 mainly due to soluble factors from macrophages/microglia
- d) Natural history of HIV infection Fig 5-42
 acute phase → chronic phase → crisis phase
 progressor vs non-progressor
- e) Clinical features
 opportunistic infections (日和見感染) Table 5-2
 neoplasm (新生物)
 Kaposi sarcoma : HHV-8 (KSHV) 、Non-Hodgkin lymphoma (リンパ腫) : EBV
 cervical cancer (子宮頸部癌) : papilloma virus (パピローマウイルス)
 Central nervous system involvement (中枢神経合併症)
 AIDS-dementia complex

VI Amyloidosis アミロイドーシス

amyloid : 組織の間質に異常に沈着する様々なタンパク質性物質の総称。

単一の化学的構造を持った物質ではない。

均質な好酸性の硝子様の細胞外物質。蓄積がひどくなると周囲に侵入→細胞の圧迫萎縮。

1) Physical nature of amyloid

crossed β -pleated sheet 構造

95%細線維性タンパク質 + 5%糖タンパク “P-成分”

2) Chemical nature of amyloid

AL : amyloid light chain(アミロイド軽鎖)…形質細胞由来、免疫グロブリン軽鎖から成る。
 単クローン性 B cell 増殖と関連。

AA : amyloid-associated (アミロイド関連)…肝臓で合成される非免疫グロブリンタンパク。
SAA(serum -)から作られる。慢性炎症の際に沈着。

TTR (transthyretin トランスサイレチン) : 家族性アミロイドニューロパシー、高齢者の心臓に沈着。

β 2-microglobulin、 $A\beta$ 2m : long term-hemodialysis 長期血液透析を受けている患者の合併症。

$A\beta$ 、 β -amyloid protein : Alzheimer の際に大脳に沈着、APP(amyloid precursor 前駆体 protein)由来。

3) Classification of amyloidosis Table 5-11

a) Immunocyte dyscrasias with amyloidosis (primary amyloidosis) 原発性アミロイドーシス

AL 型。eg. multiple myeloma 多発性骨髄腫(=形質細胞の悪性腫瘍)に伴う。

→悪性化した B cell は単一の特異的免疫グロブリン大量合成(=単クローン性高グロブリン血症)。
 血清の電気泳動で M(myeloma 骨髄腫)タンパクを形成。

λ or κ 軽鎖のみを合成する場合も←Bence Jones protein。

b) Reactive systemic amyloidosis 反応性全身性アミロイドーシス (二次性アミロイドーシス)

AA 型。炎症症状に続発。結核、気管支拡張症、慢性骨髄炎 etc.

他にも、自己免疫疾患 : RA、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患。

非免疫細胞由来の腫瘍にも合併 : 腎細胞癌、ホジキン病。

c) Heredofamilial amyloidosis 遺伝性家族性アミロイドーシス

familial Mediterranean fever 家族性地中海熱 : 原因遺伝子の産物 = ”pyrin ピリン”

familial amyloidotic polyneuropathy 家族性アミロイド多発性ニューロパシー : ATTR 型。

d) Localized amyloidosis 限局性アミロイドーシス : 結節性アミロイド沈着。

e) Endocrine amyloid 内分泌性アミロイド

内分泌系の腫瘍内に見られる。eg. 甲状腺髄様癌、膵島腫瘍、褐色細胞腫 etc.

f) Amyloid of aging 加齢に伴うアミロイド : senile systemic amyloidosis 老人性 -

4) Pathogenesis Fig 5-45

- ・単クローン性 B cell 増殖→形質細胞→免疫グロブリン軽鎖(タンパク質分解障害)→AL タンパク質
- ・慢性炎症→マクロファージ活性化→IL-1,IL-6→肝細胞→SAA タンパク質(タンパク質分解障害) →AA タンパク質

MORPHOLOGY

アミロイド沈着は常に細胞間に生じ、しばしば基底膜に近接。

Congo red コンゴローレッド染色

光学顕微鏡：桃赤色、偏光顕微鏡：apple green 緑色の birefringence 複屈折性。 Fig 5-46

腎臓：糸球体メサンギウム基質内に巣状に沈着、基底膜にびまん性 or 結節性の肥厚→血管閉塞。

脾臓：sago spleen サゴ脾(タピオカ様の顆粒形成)、lardaceous spleen 豚脂様脾

肝臓：Disse 腔に沈着→肝実質、類洞へ→肝細胞の compression atrophy 圧迫萎縮。

心臓にも。

<おまけ>

自己免疫疾患における抗体

SLE：抗 dsDNA、抗 Sm、血液細胞に対する抗体、抗リン脂質抗体(=ループス性抗凝固因子)。

薬剤誘発性 LE：抗ヒストン抗体

RA：rheumatoid factors (RFs) リウマチ因子…IgG の Fc 部分を標的とする IgM

シェーグレン症候群：抗 SS-A(Ro)、抗 SS-B(La)…いずれも RNP。

SS：びまん性硬皮症：抗 Scl-70(DNA トポイソメラーゼ I)

限局性硬皮症(CREST 症候群)：抗中心体抗体

炎症性筋障害：抗 Jo-1(tRNA 合成酵素)

混合性結合組織病：抗 U1RNP 抗体

Goodpasture 症候群：抗基底膜抗体