

免疫

1. 免疫の仕組み
2. 感染症と免疫
3. がんと免疫

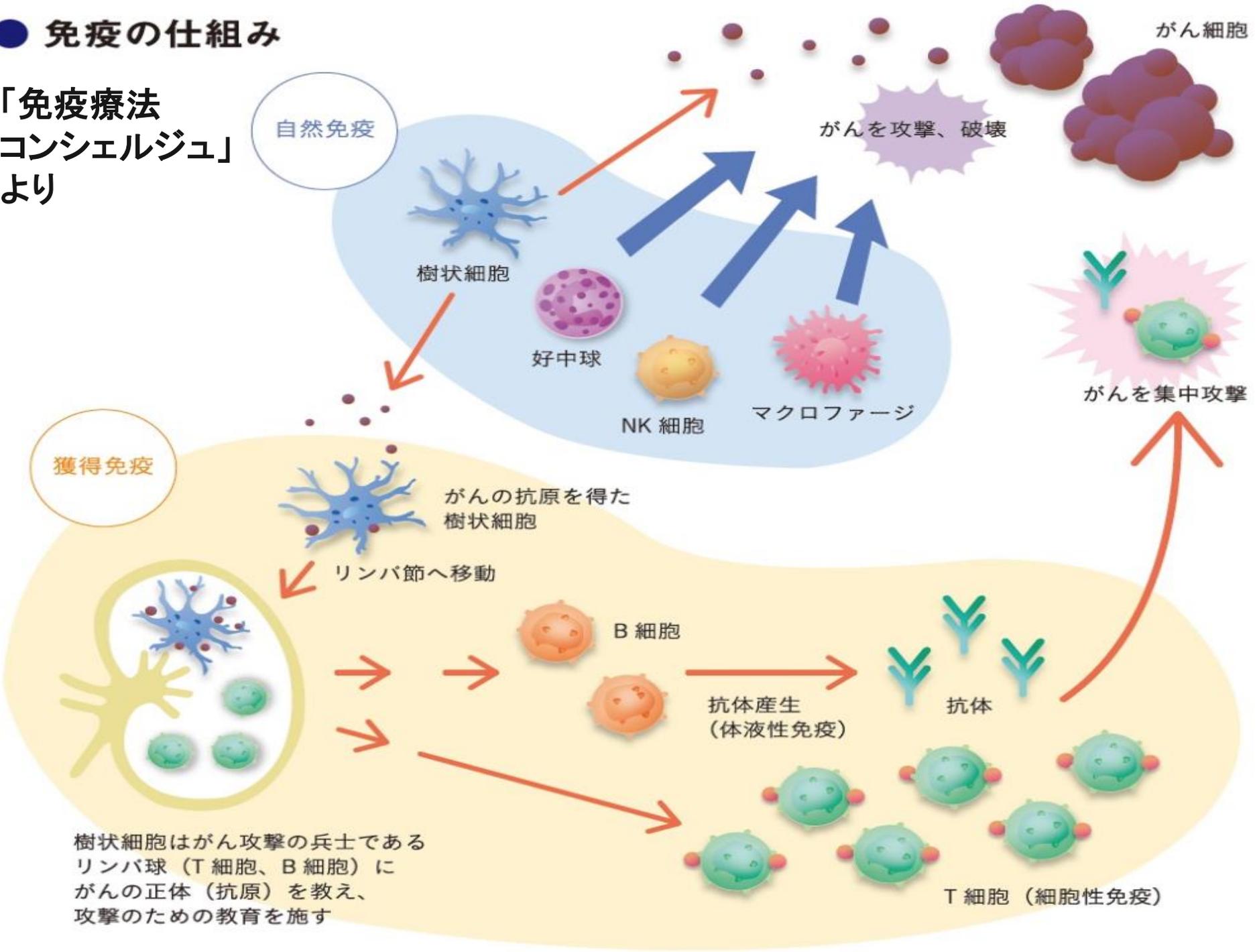
押味和夫

免疫とは

- 体内に病原菌や毒素その他の**異物**（がん細胞など）が侵入しても、それに抵抗して打ち勝つ能力。
- 免疫システムは、2つの仕組みから成り立っている。
 - 1) **自然免疫** *innate immunity* …常に体内を監視し、侵入者に対していち早く攻撃態勢を整える。異物が侵入した初期段階の防衛線。
 - 2) **獲得免疫** *acquired (adaptive) immunity* …高度な生命体のみにも備わったシステム。強い破壊力を持ち、がんなどの強力な敵に対抗する。特定の病気に対して抗体を持つのもこのシステムのお蔭。
- 免疫は体内に侵入した異物に対し、まず「**自然免疫**」が攻撃を仕掛け、それでも撃退できない場合は「**獲得免疫**」が出動するという“**2段構え**”

● 免疫の仕組み

「免疫療法 コンシエルジュ」 より



免疫を司る細胞

- 好中球

- リンパ球

 - Tリンパ球

 - Bリンパ球、形質細胞

 - NK (natural killer) 細胞

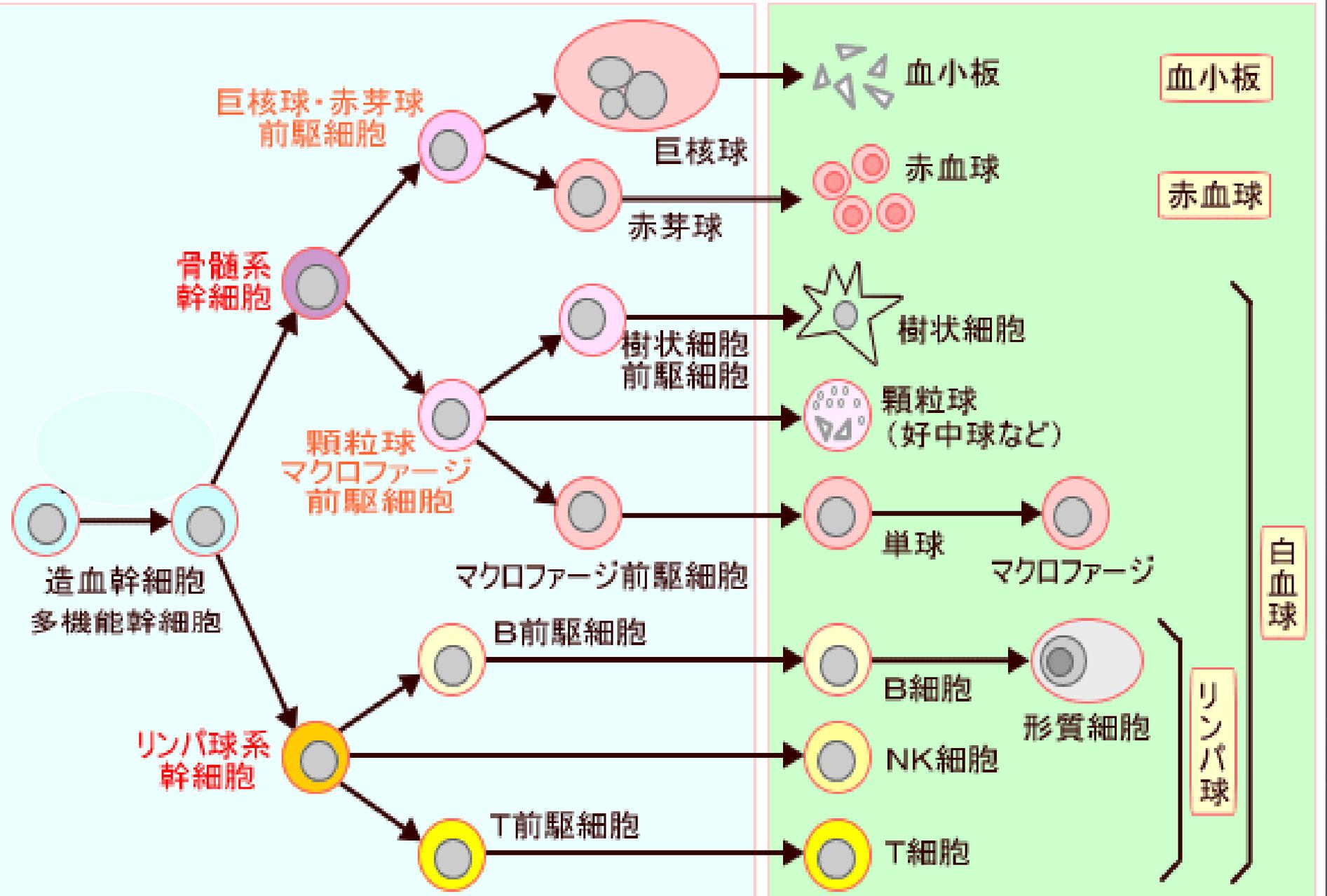
- 単球、マクロファージ

- 樹状細胞

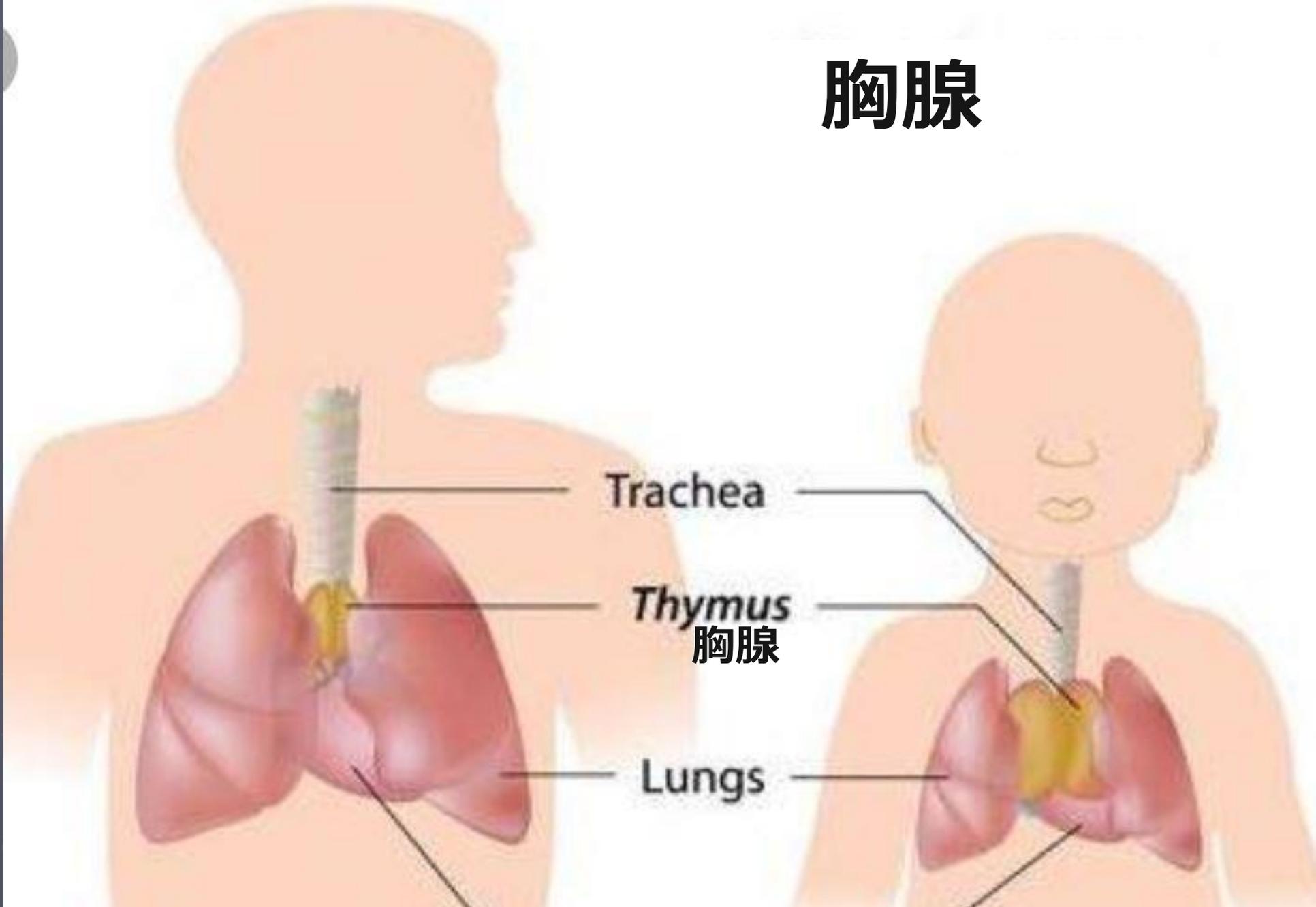
骨髓中

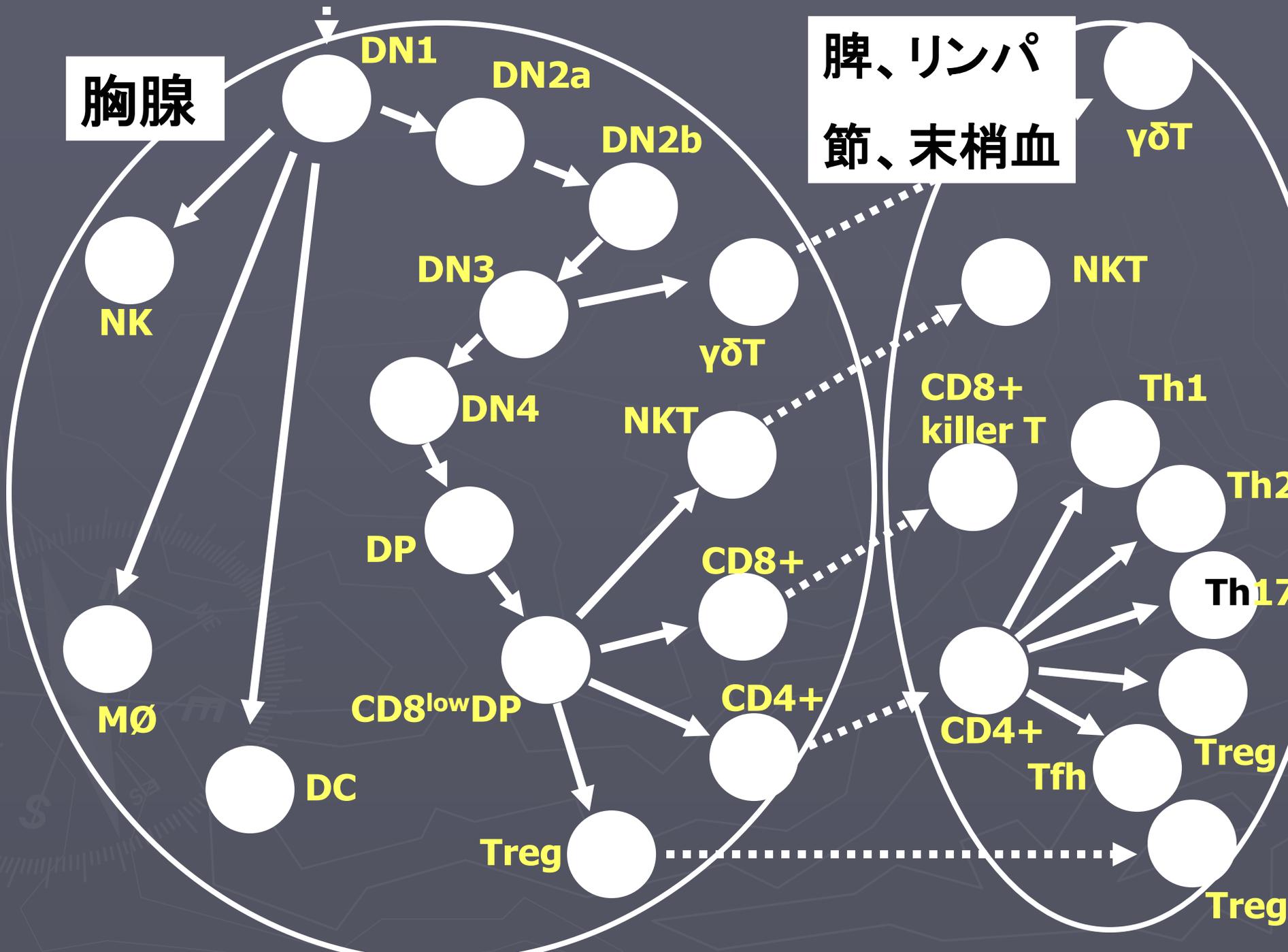
造血幹細胞の分化

末梢血中



胸腺

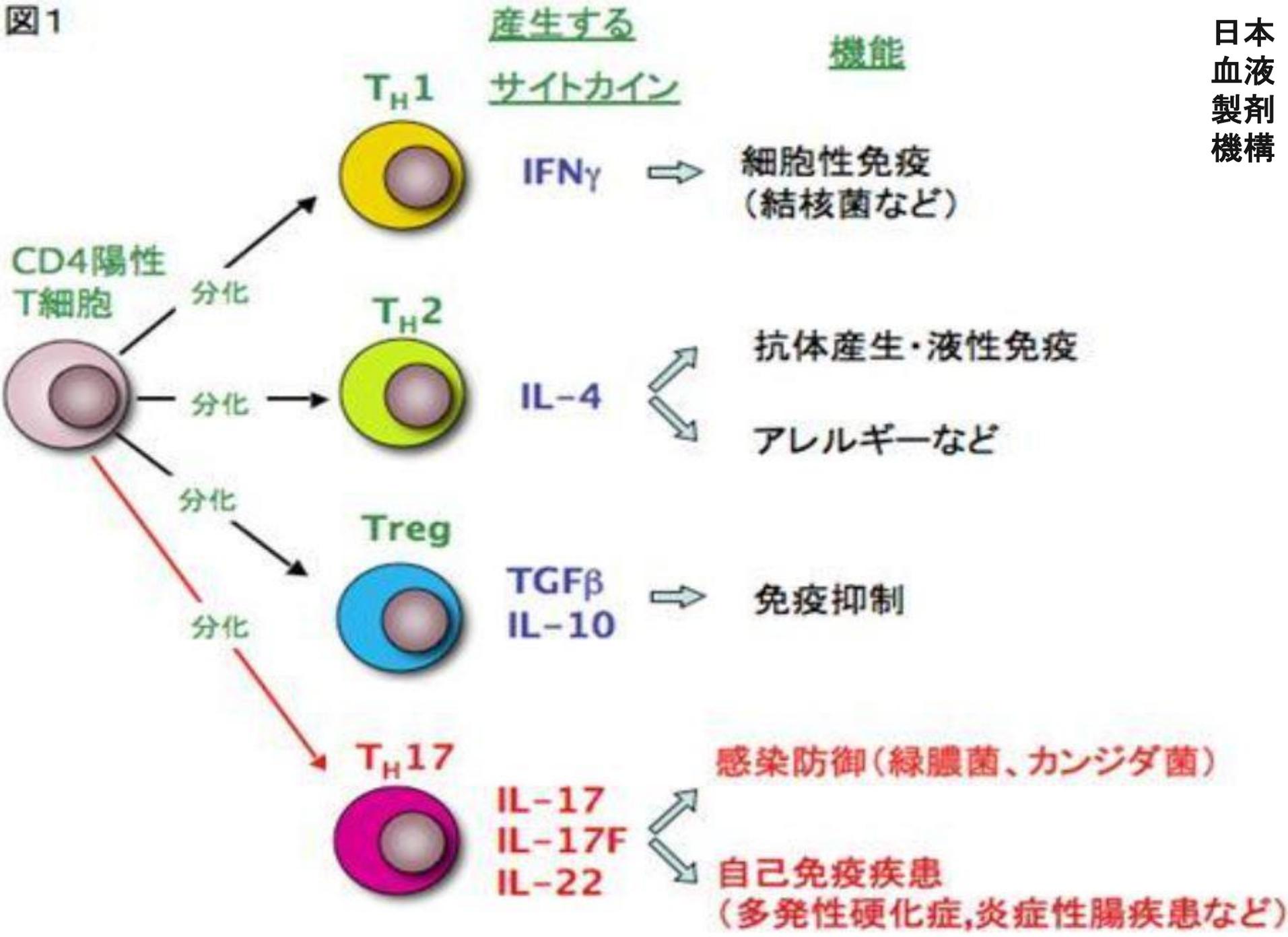


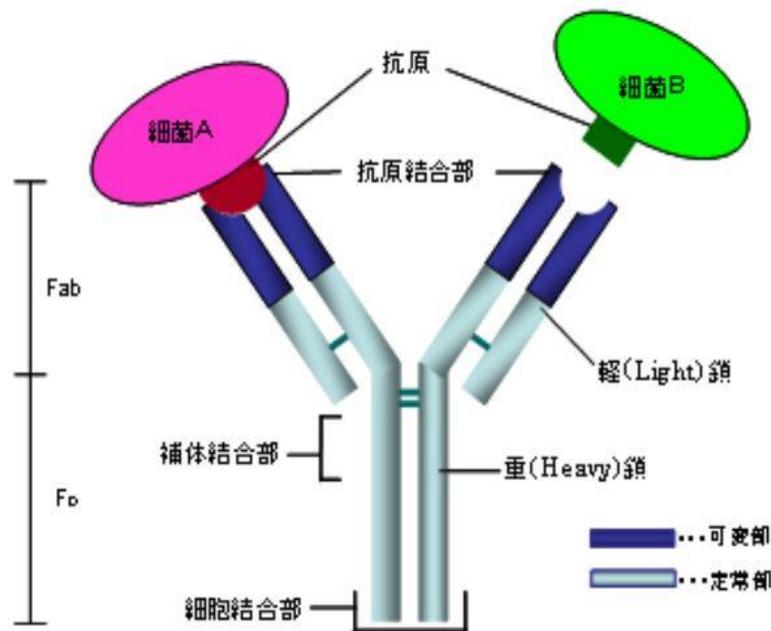
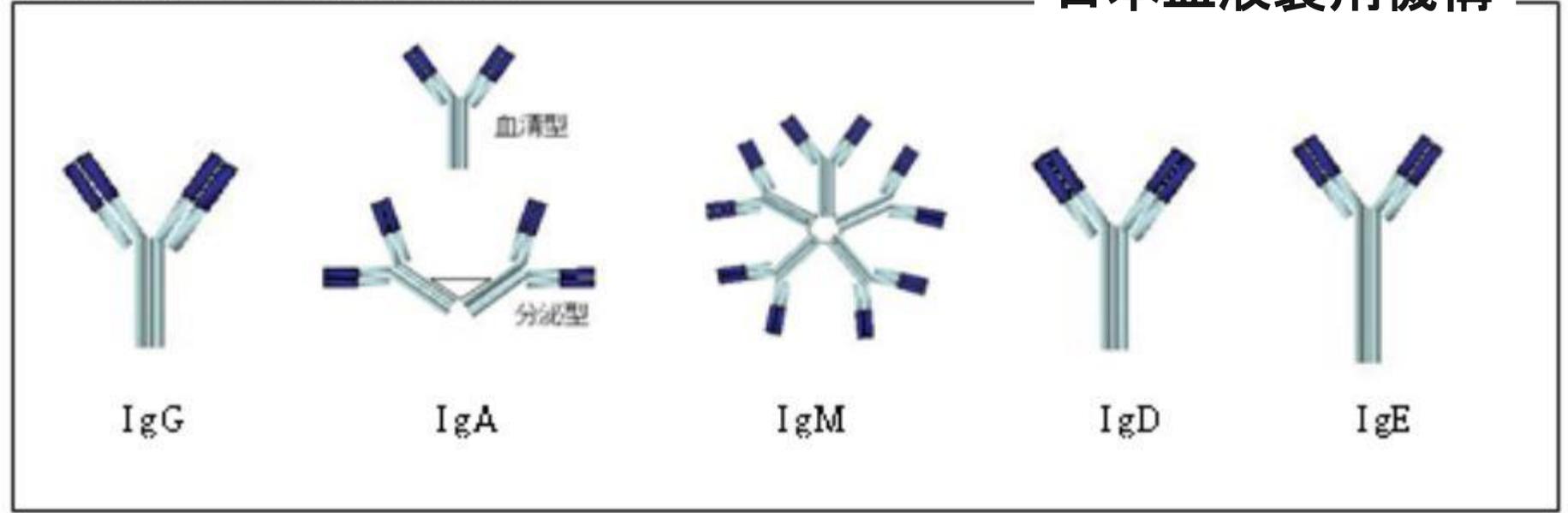


T細胞の種類

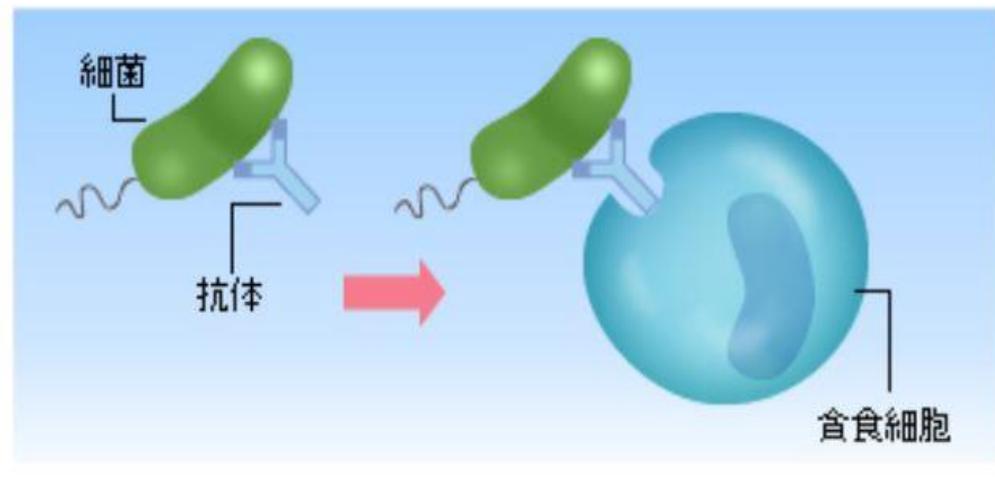
- ▶ CD4⁺ T細胞 ヘルパーT細胞
 - Th1細胞 IFN- γ , IL-2 産生
 - Th2細胞 IL4, IL-5 産生
 - 制御性T (Treg) 細胞
 - Th17細胞
 - Tfh細胞
- ▶ CD8⁺ T細胞 キラーT細胞

図1



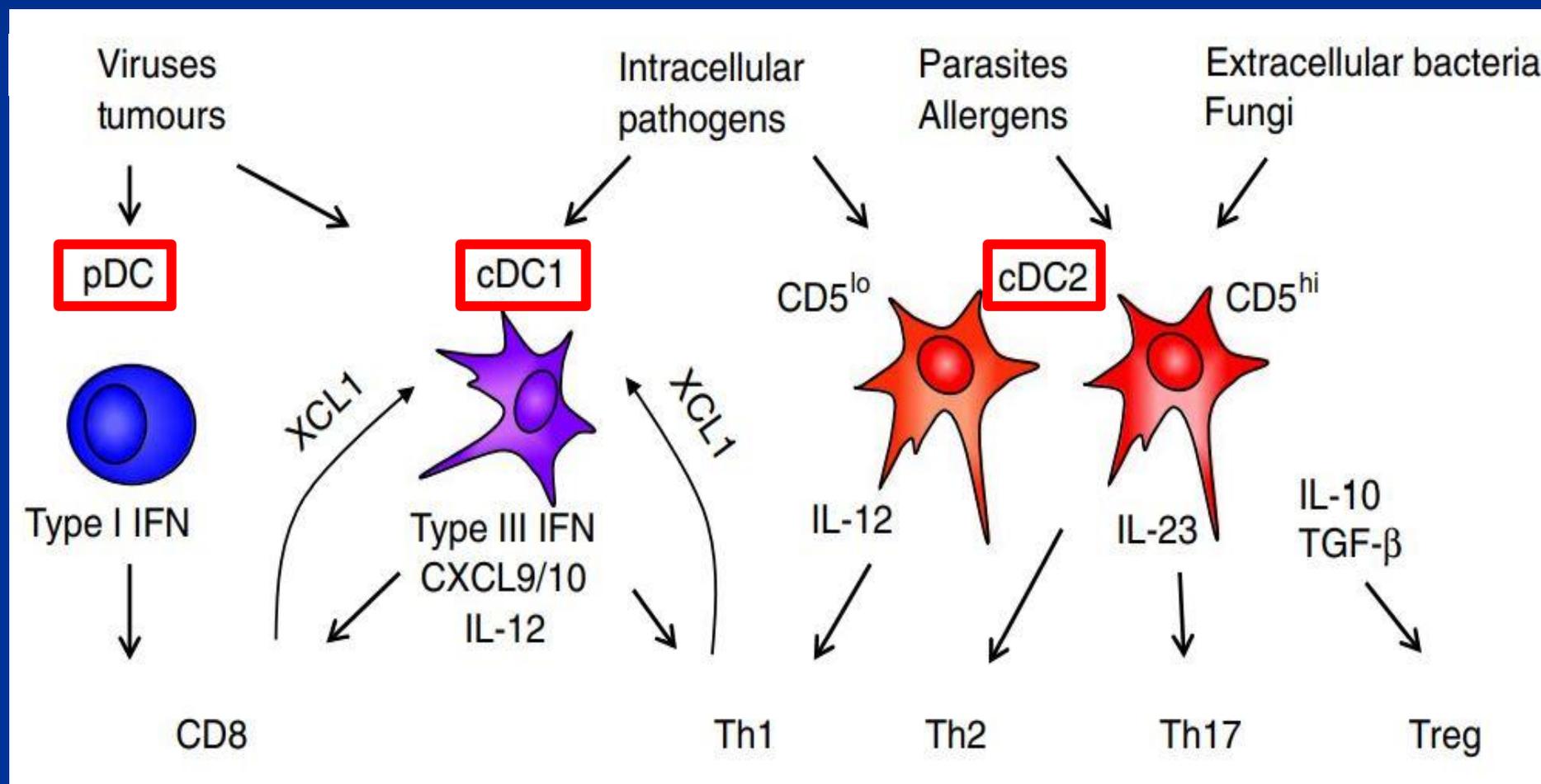


【オプソニン効果】

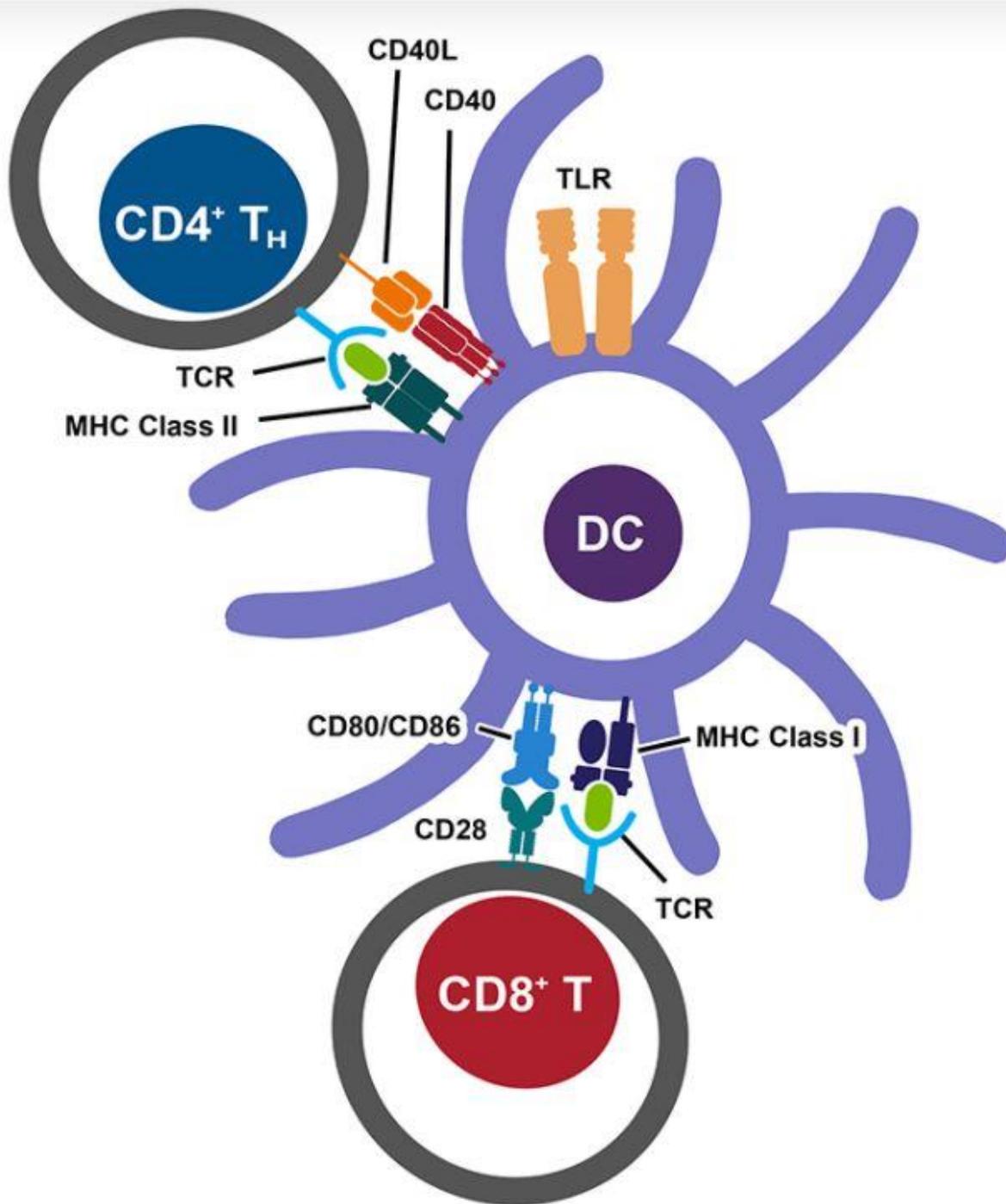


樹状細胞の種類と働き

- Dendritic cells (DC) 1) classical dendritic cells (cDC)
2) plasmacytoid dendritic cells (pDC)



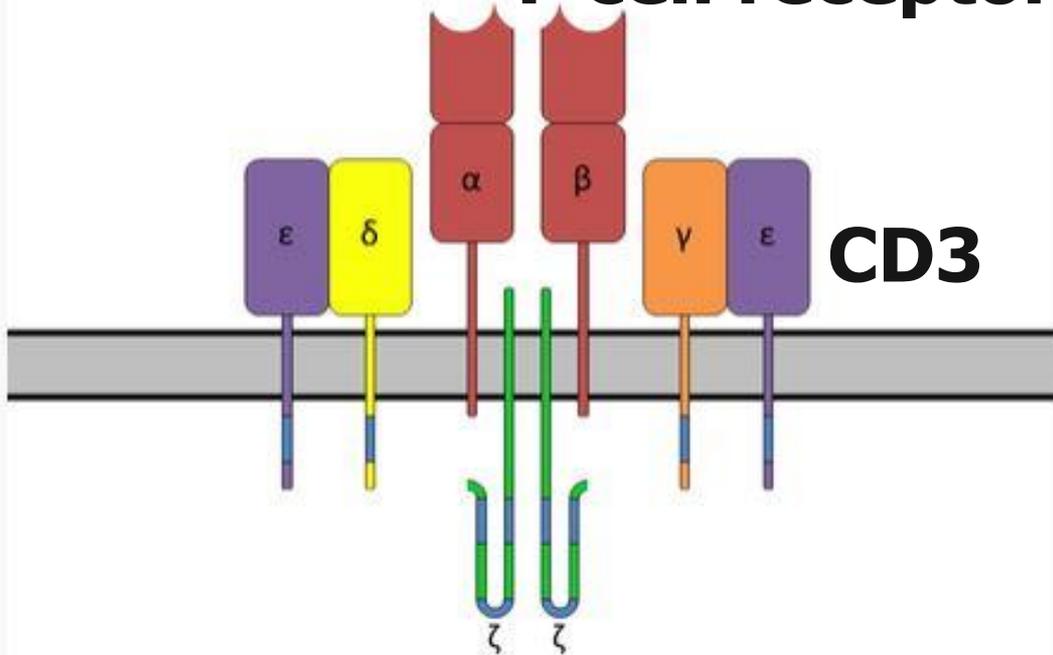
樹状細胞の働き



TCR; T-cell
receptor
MHC; major histo-
compatibility
complex
TLR; toll-like
receptor
DC; dendritic cell

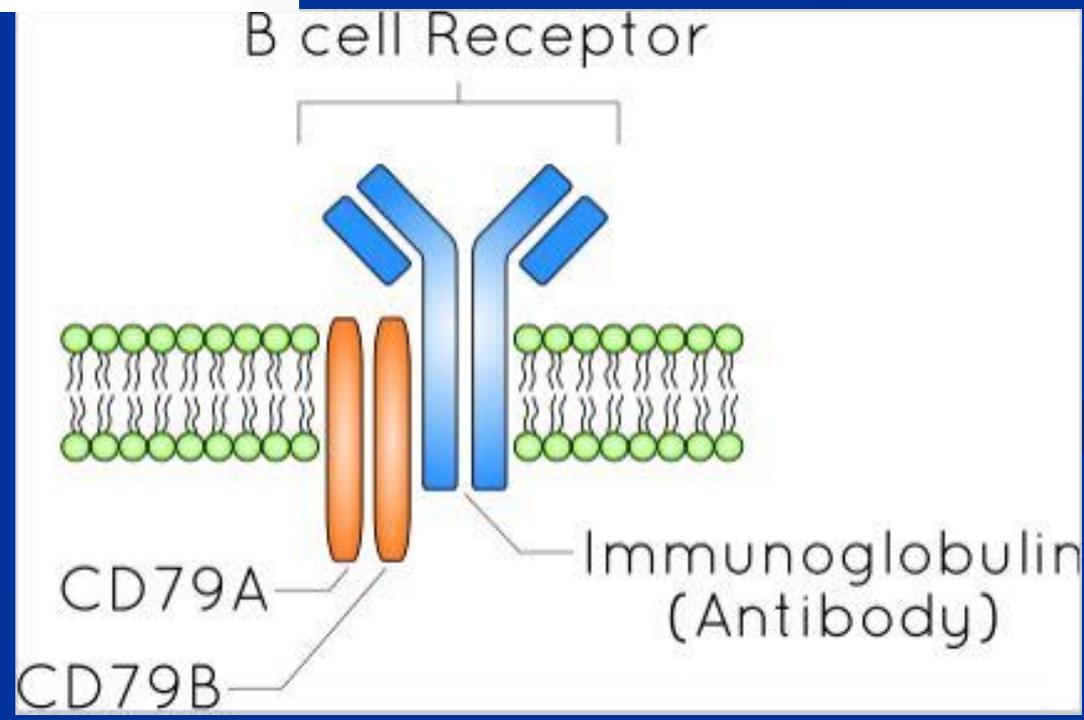
樹状細胞は
CD4⁺ヘルパー
T細胞やCD8⁺
キラーT細胞に
抗原情報を伝える

T-cell receptor

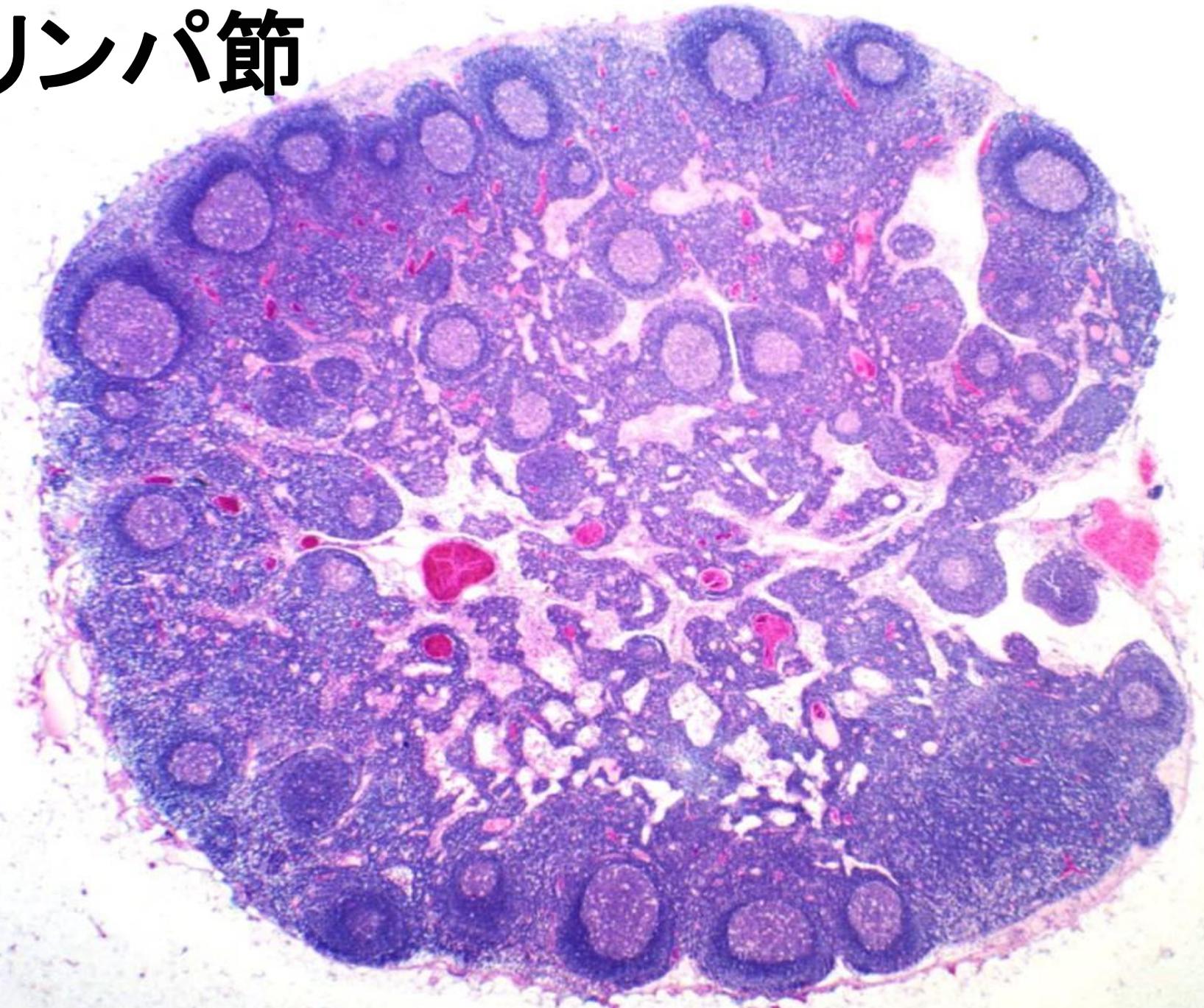


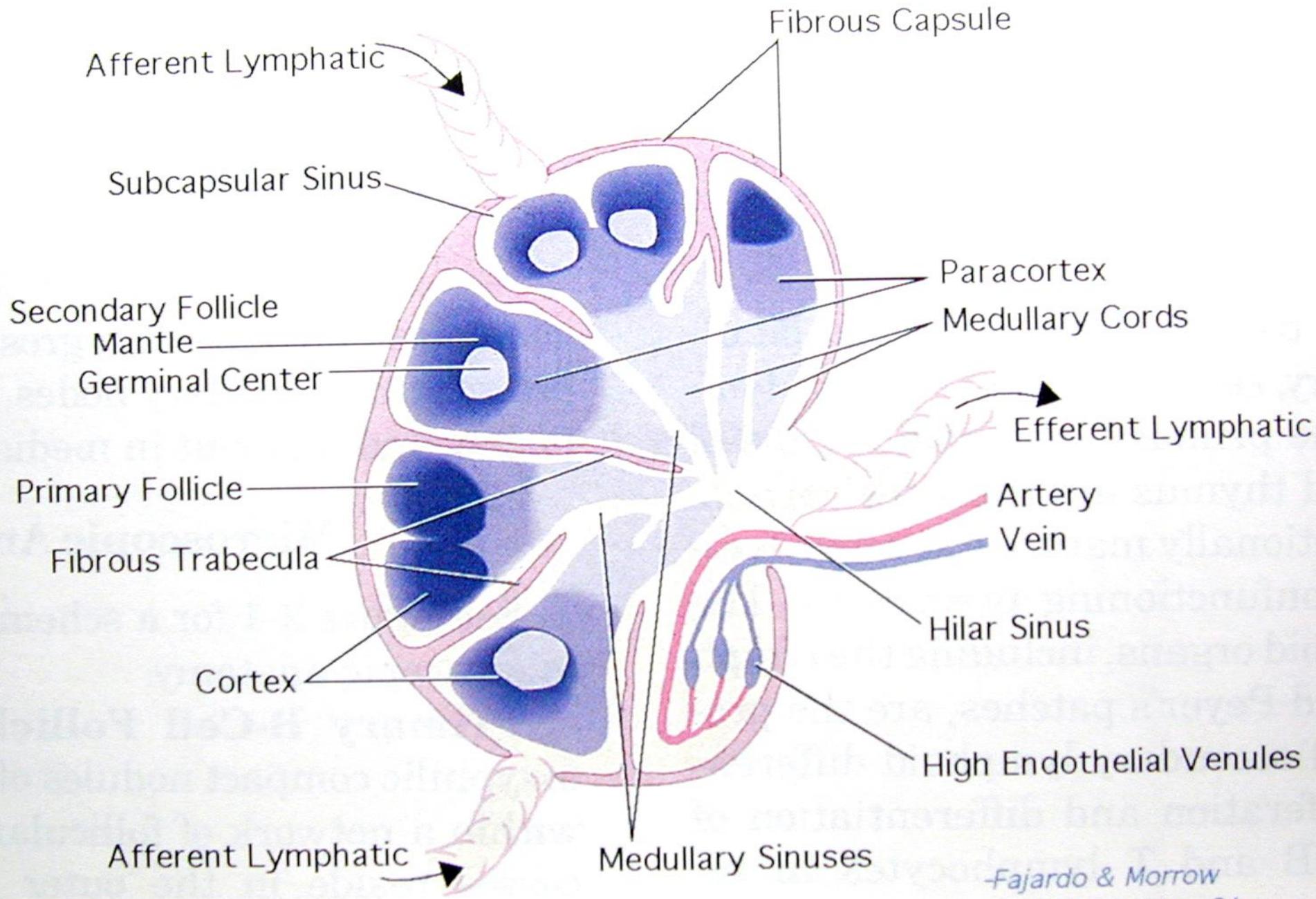
T細胞レセプターの構造

B細胞レセプターの構造



リンパ節





Afferent Lymphatic

Fibrous Capsule

Subcapsular Sinus

Secondary Follicle

Paracortex

Mantle

Medullary Cords

Germinal Center

Efferent Lymphatic

Primary Follicle

Artery

Fibrous Trabecula

Vein

Cortex

Hilar Sinus

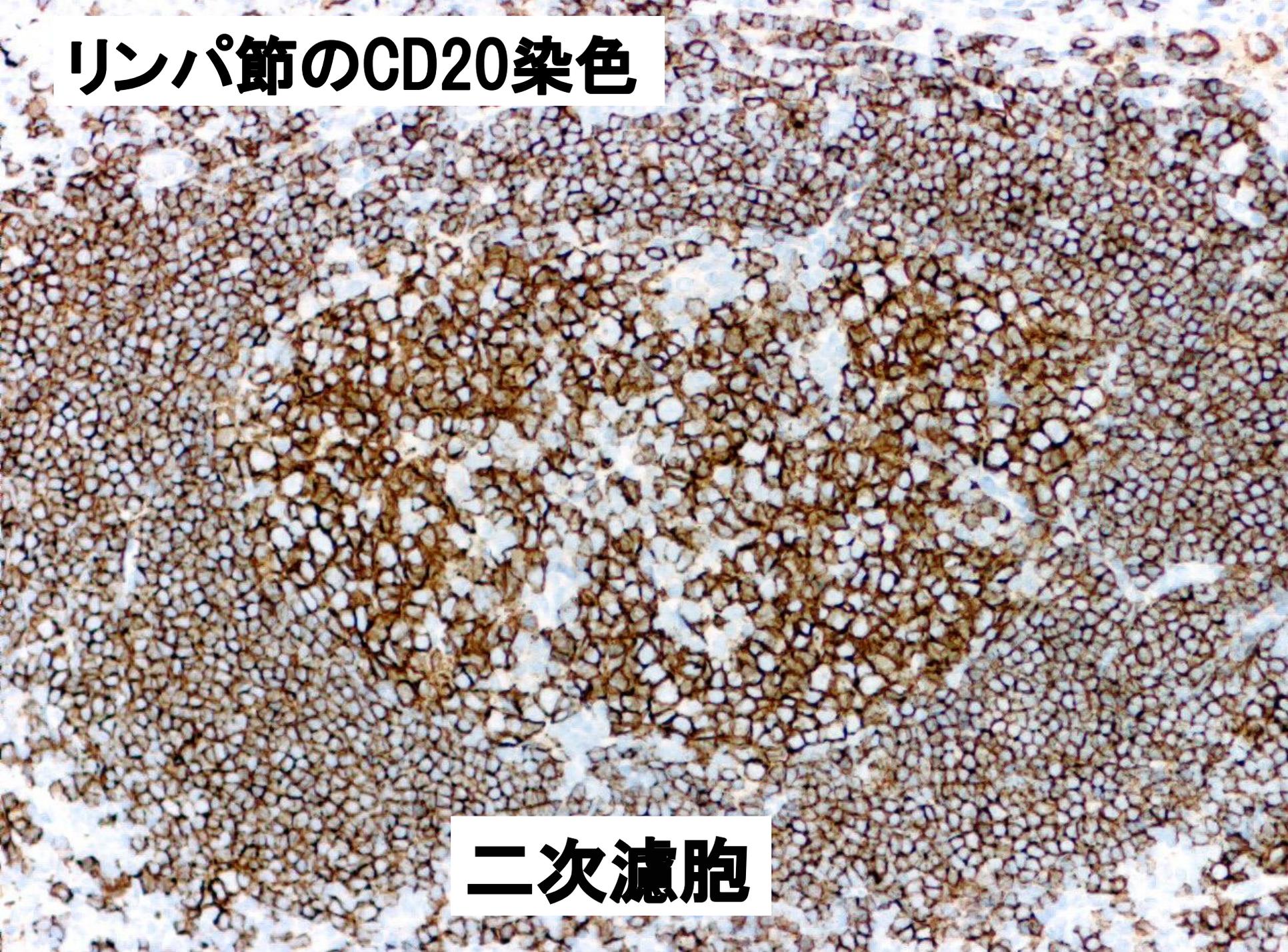
High Endothelial Venules

Afferent Lymphatic

Medullary Sinuses

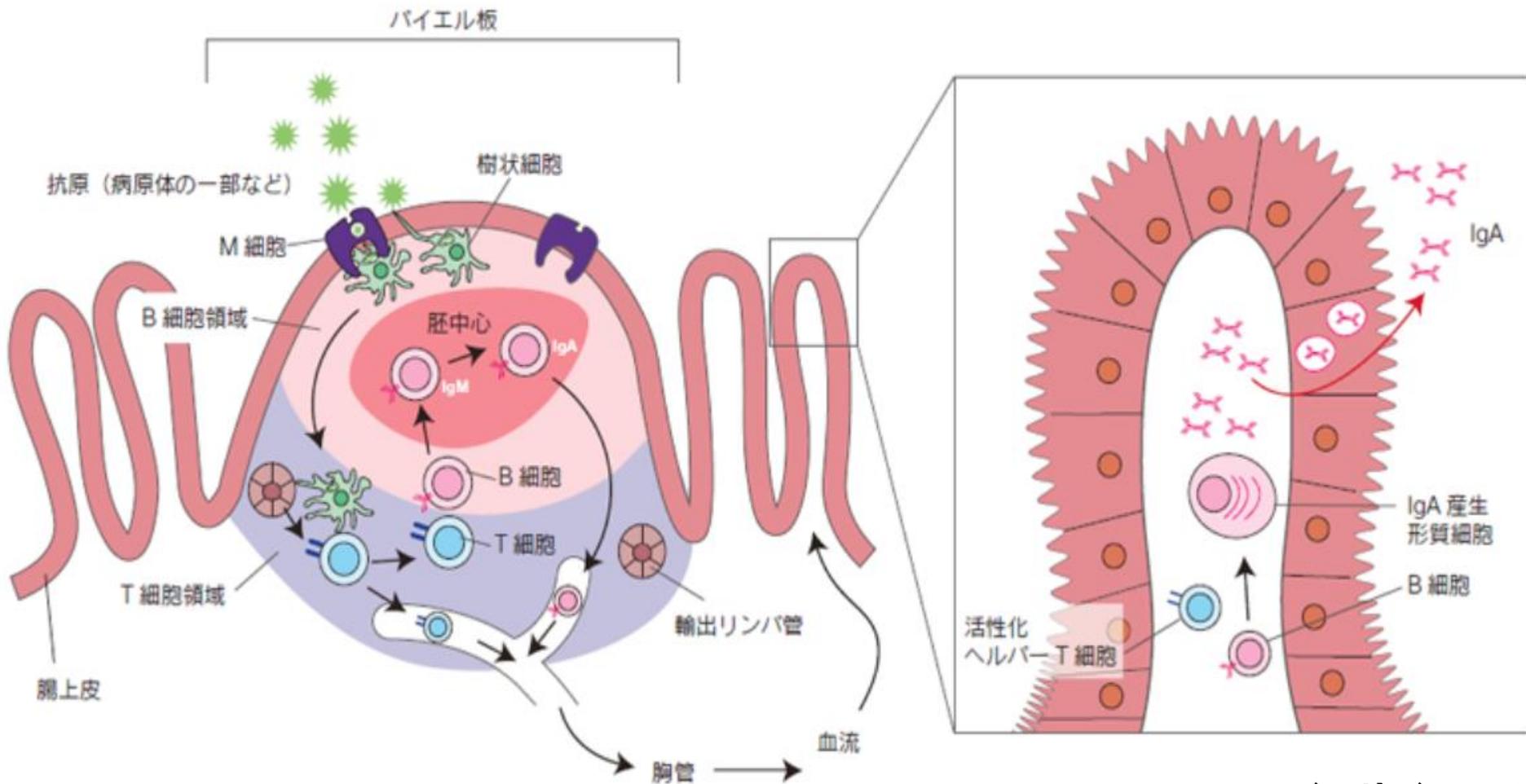
-Fajardo & Morrow
VAMC Palo Alto, CA

リンパ節のCD20染色

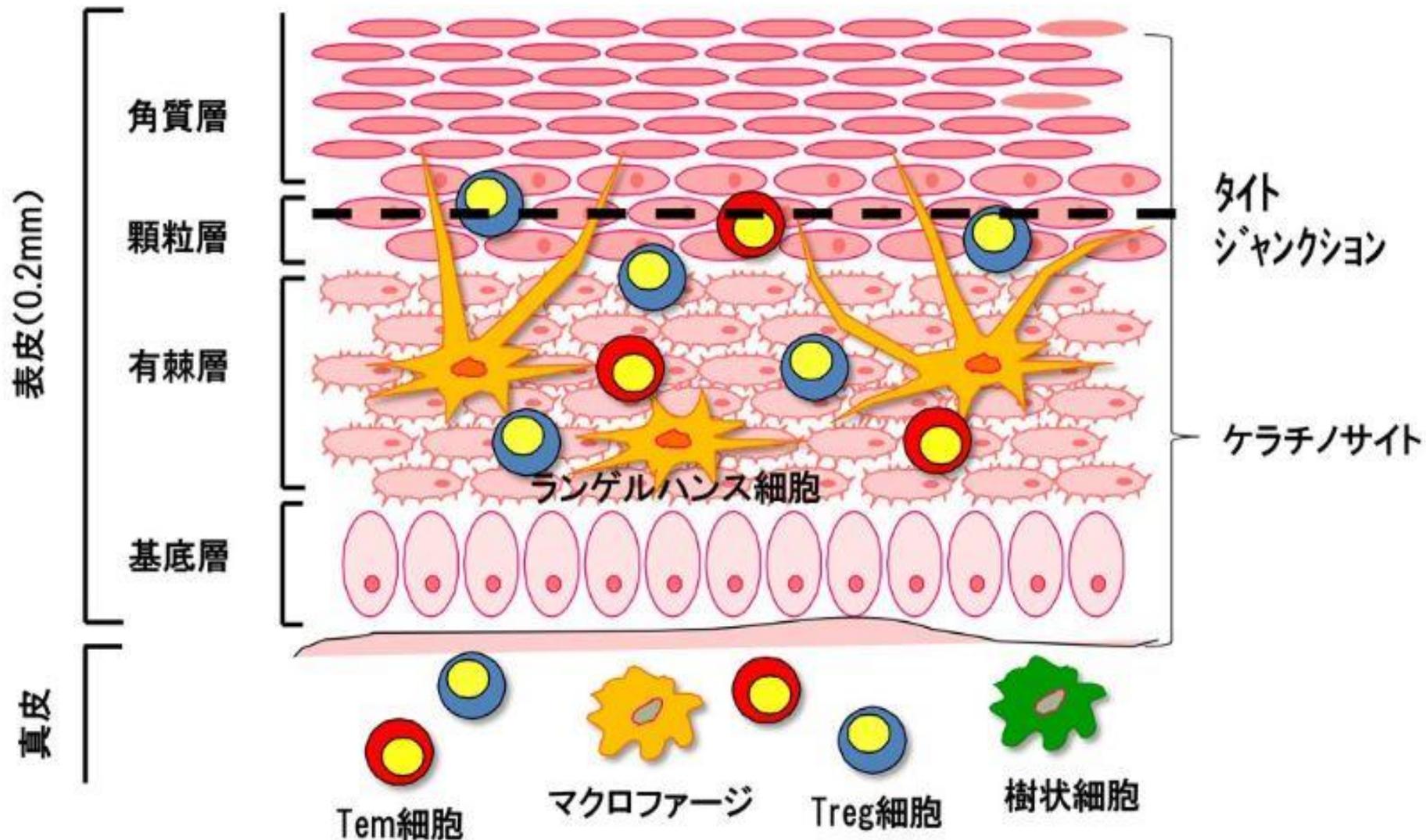


二次濾胞

腸管免疫； 腸管は最大の免疫器官

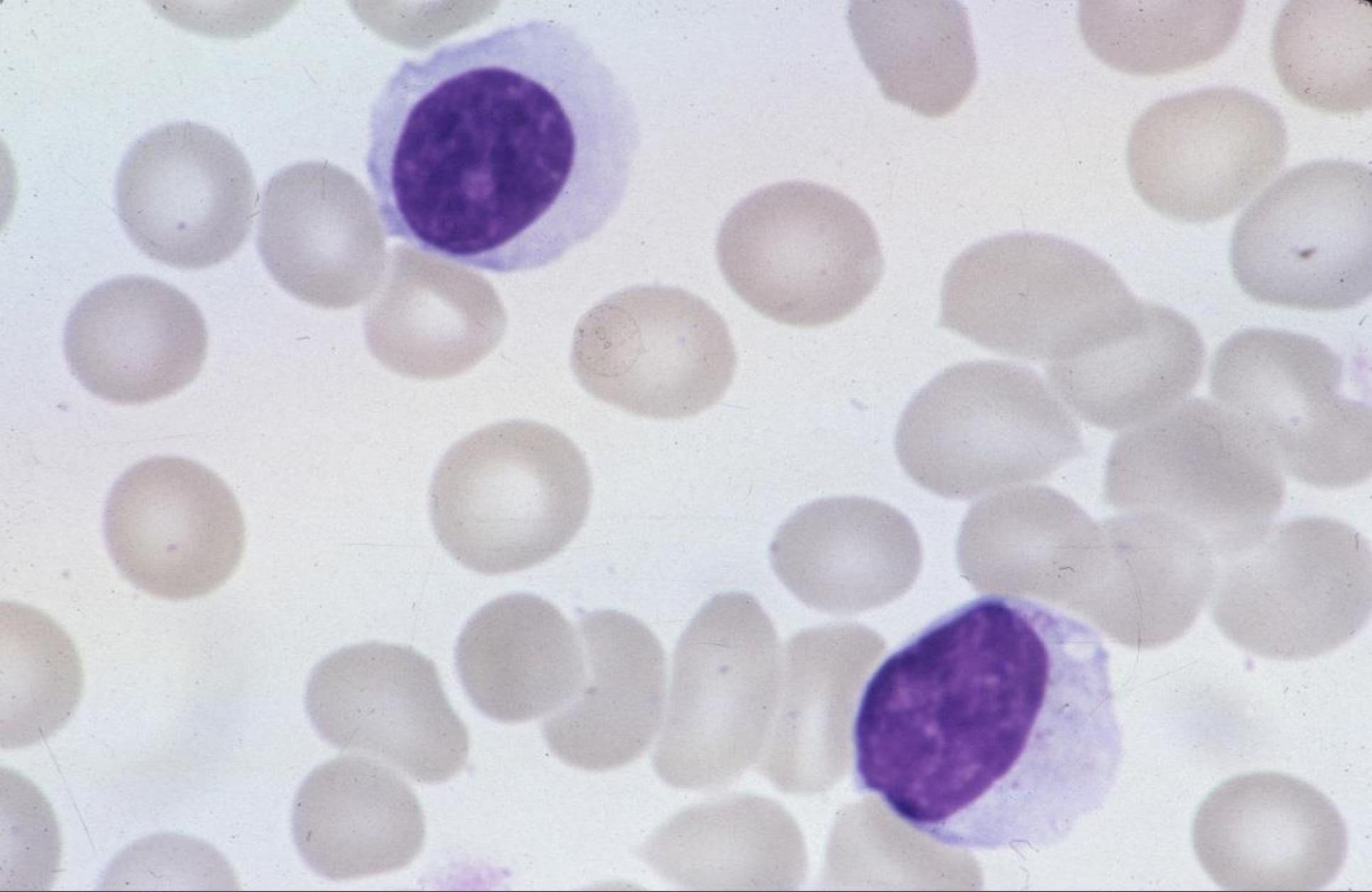


表皮の構造

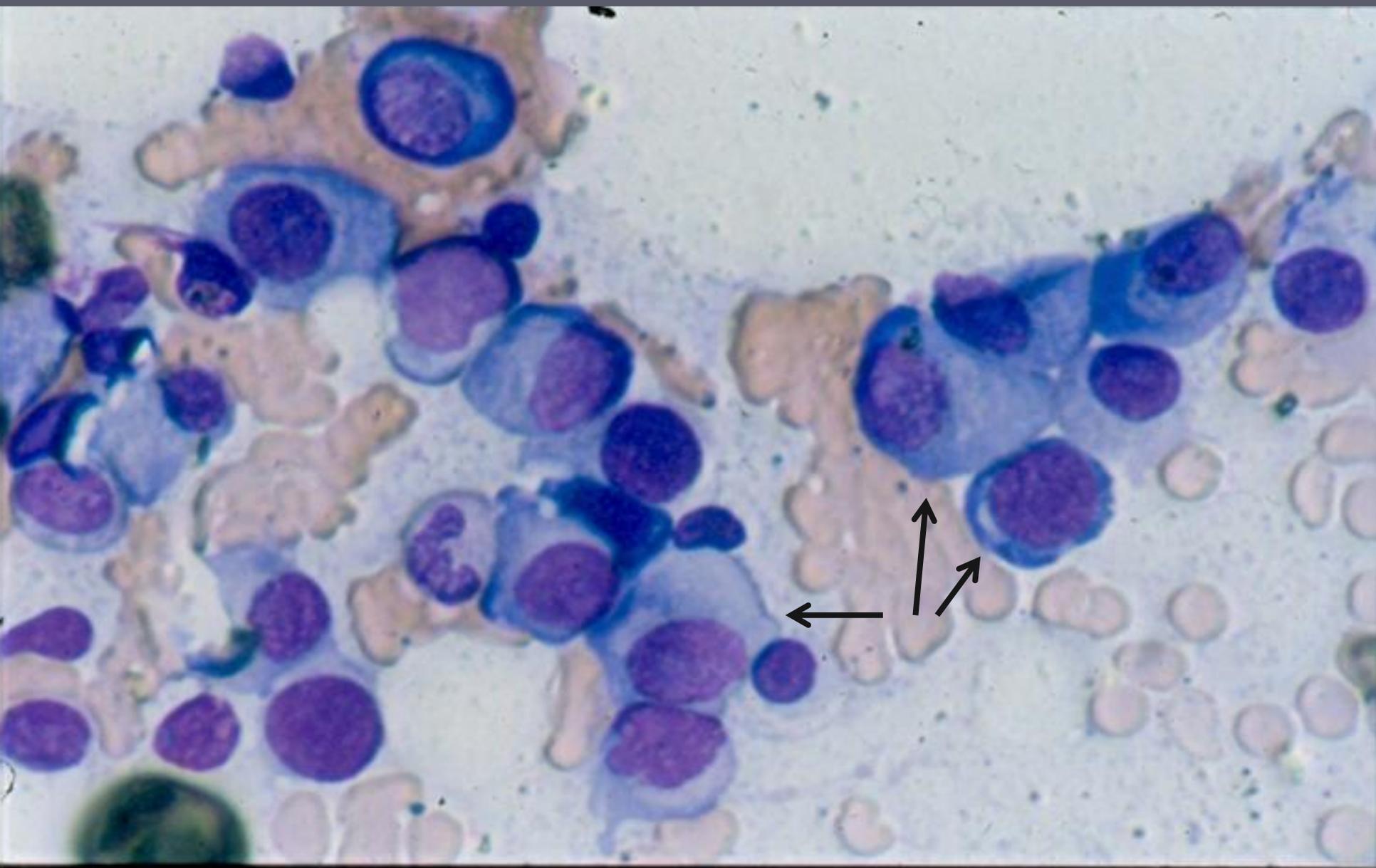




好中球



リンパ球



骨髓の **形質細胞** こんなに多いのは異常



单球

感染症と免疫

■ 病原体

ウイルス、細菌、真菌、寄生虫(原虫、蠕虫)

▶ 寄生虫

原虫： 真核単細胞の微生物 マラリアなど

蠕虫(ぜんちゅう)： 体が細長く蠕動により移動する虫(小動物)の総称 回虫など

感染ウイルスの排除

- **インターフェロン** (interferon; IFN)

- I 型インターフェロン

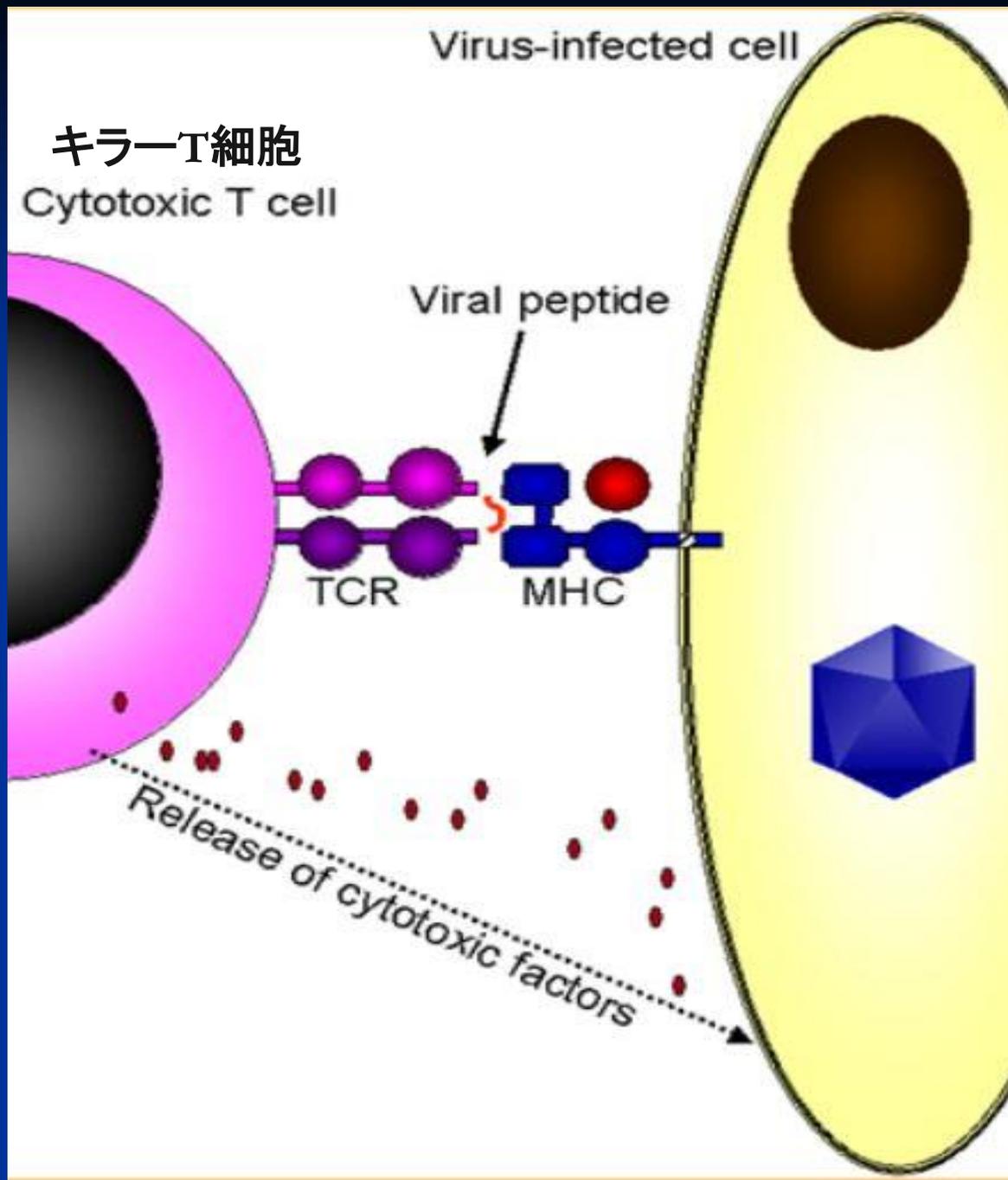
- IFN- α , IFN- β (種々の細胞から
産生される)

- II 型インターフェロン

- IFN- γ (NK細胞とT細胞から産生される)

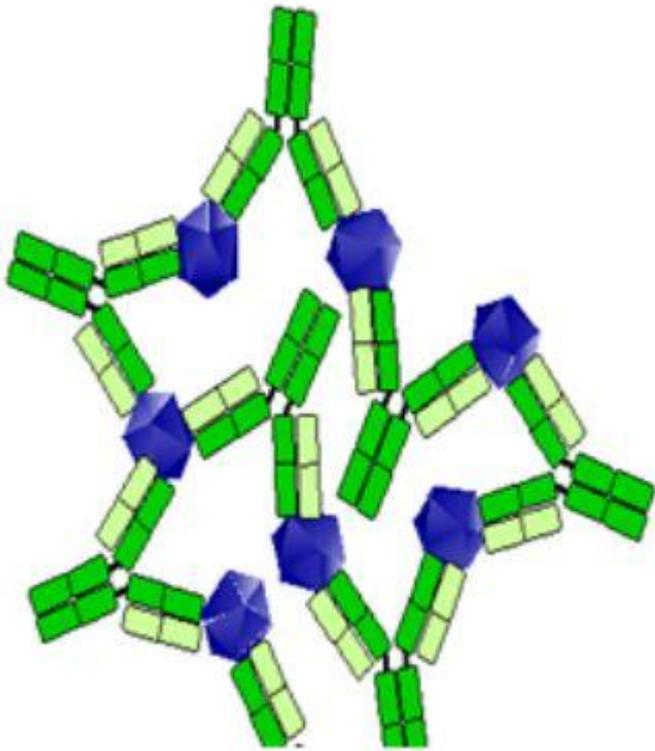
- **キラーT細胞**

- **抗体**

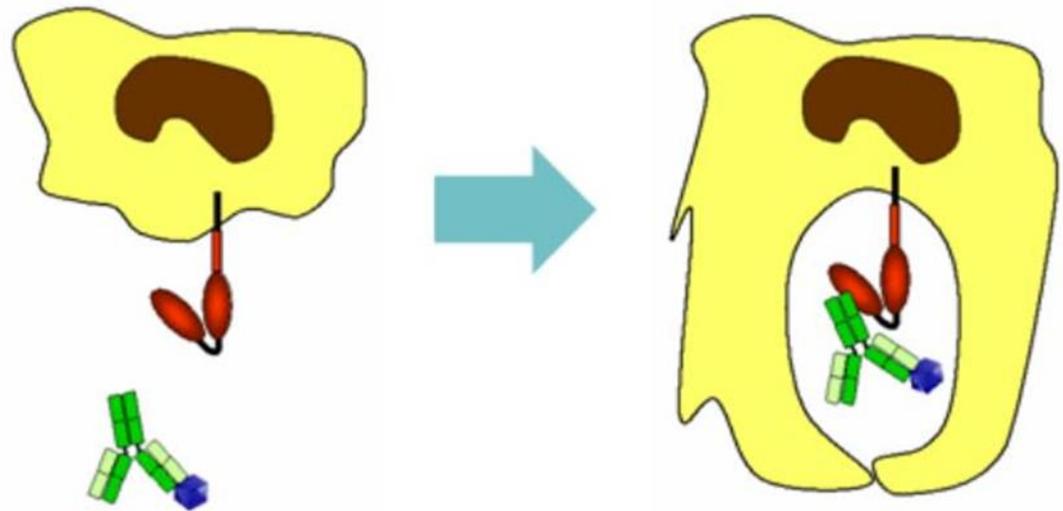


キラーT細胞
による
ウイルス
感染細胞
の攻撃

抗体による排除

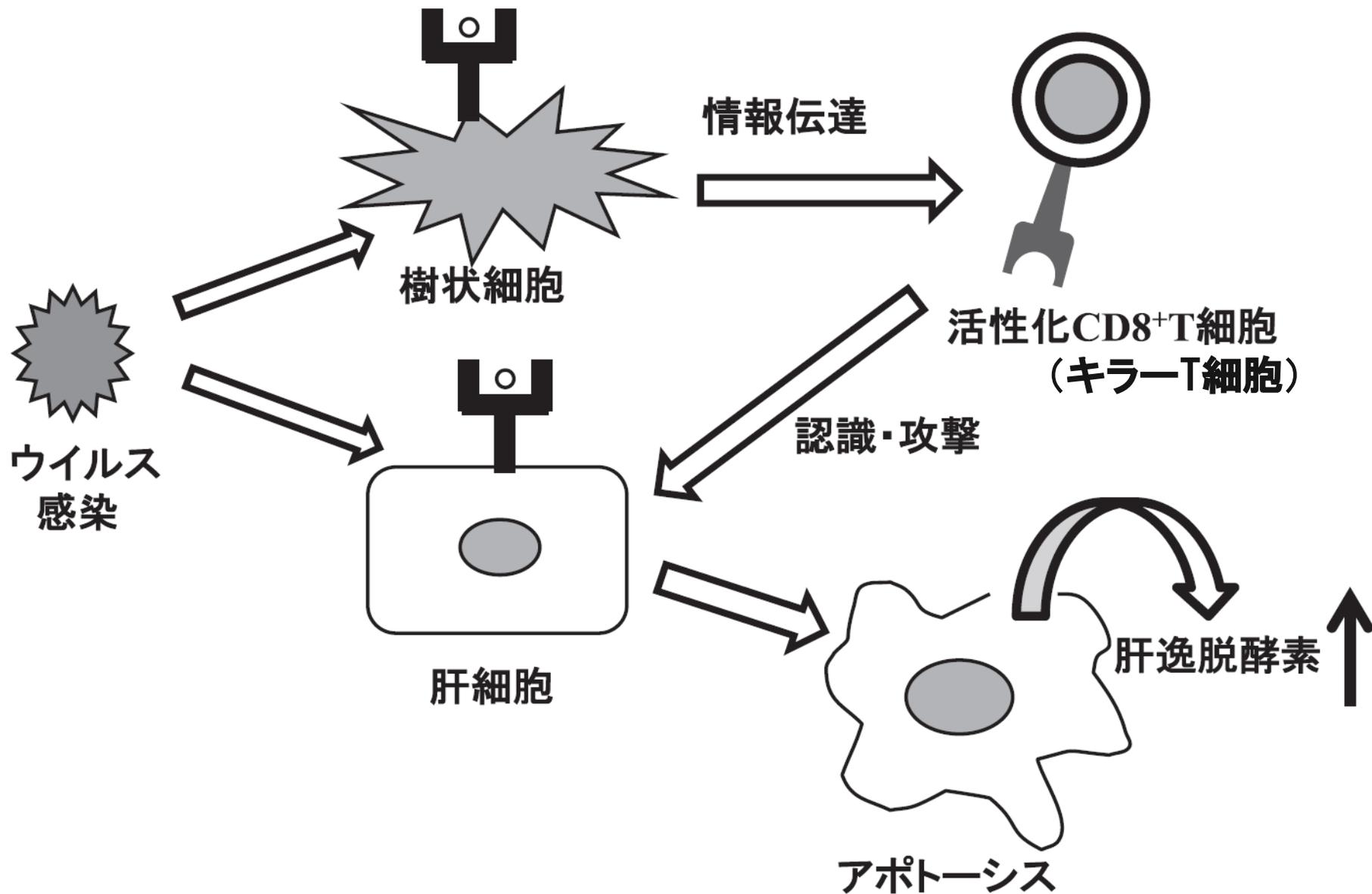


Agglutination of virus particles by antibodies



Antibody mediated triggering of phagocytosis

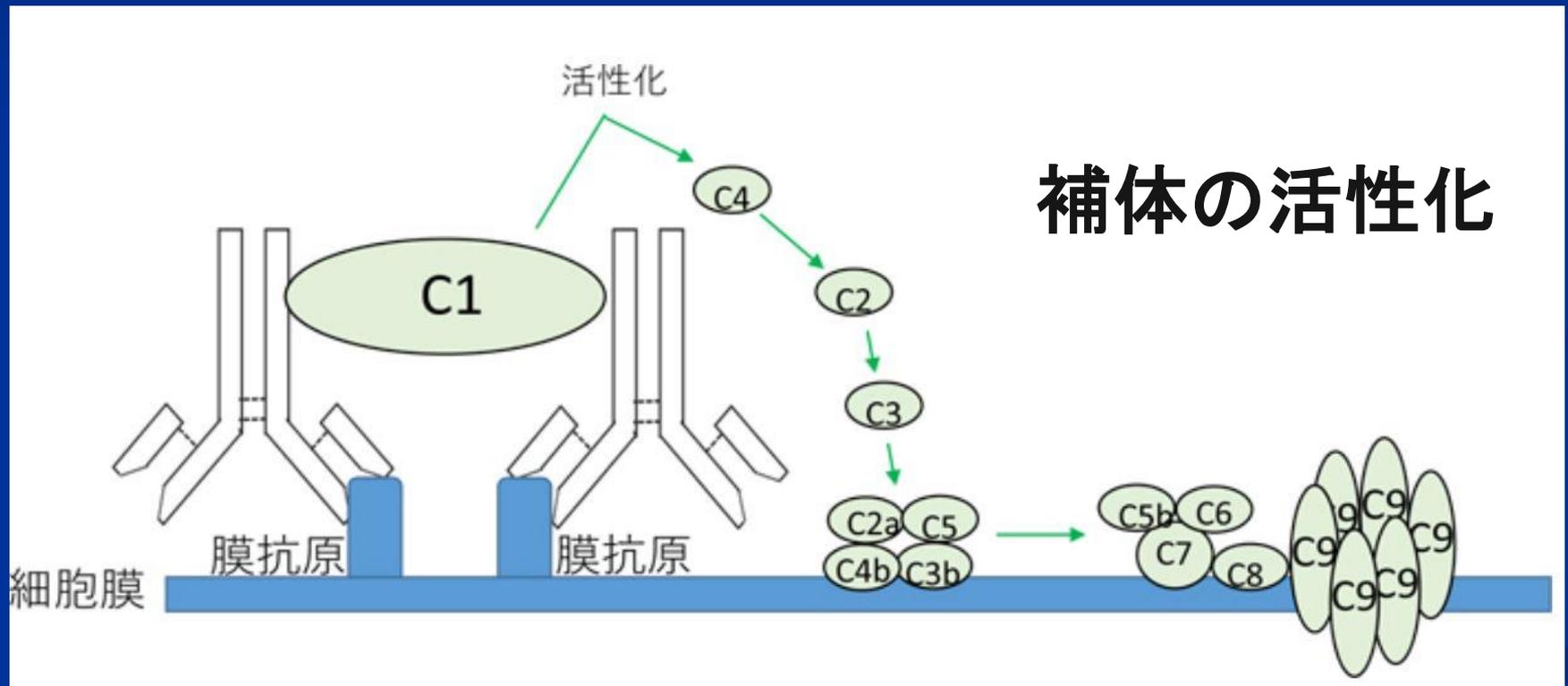
B型肝炎ウイルスに対する免疫



細菌・真菌の排除

- 抗体・補体を介した殺菌
- 好中球による貪食
- 単球・マクロファージによる殺菌

抗体・補体を介した殺菌



マクロファージ による貪食

Bacterium opsonised
with complement

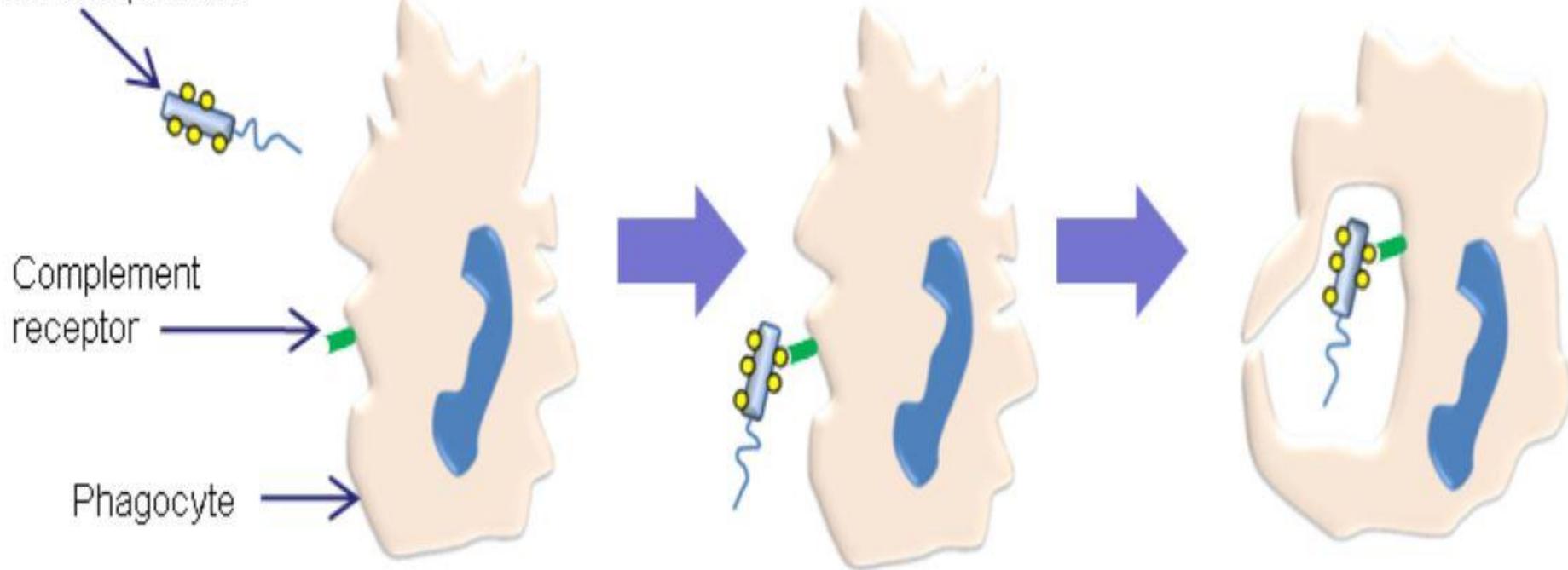
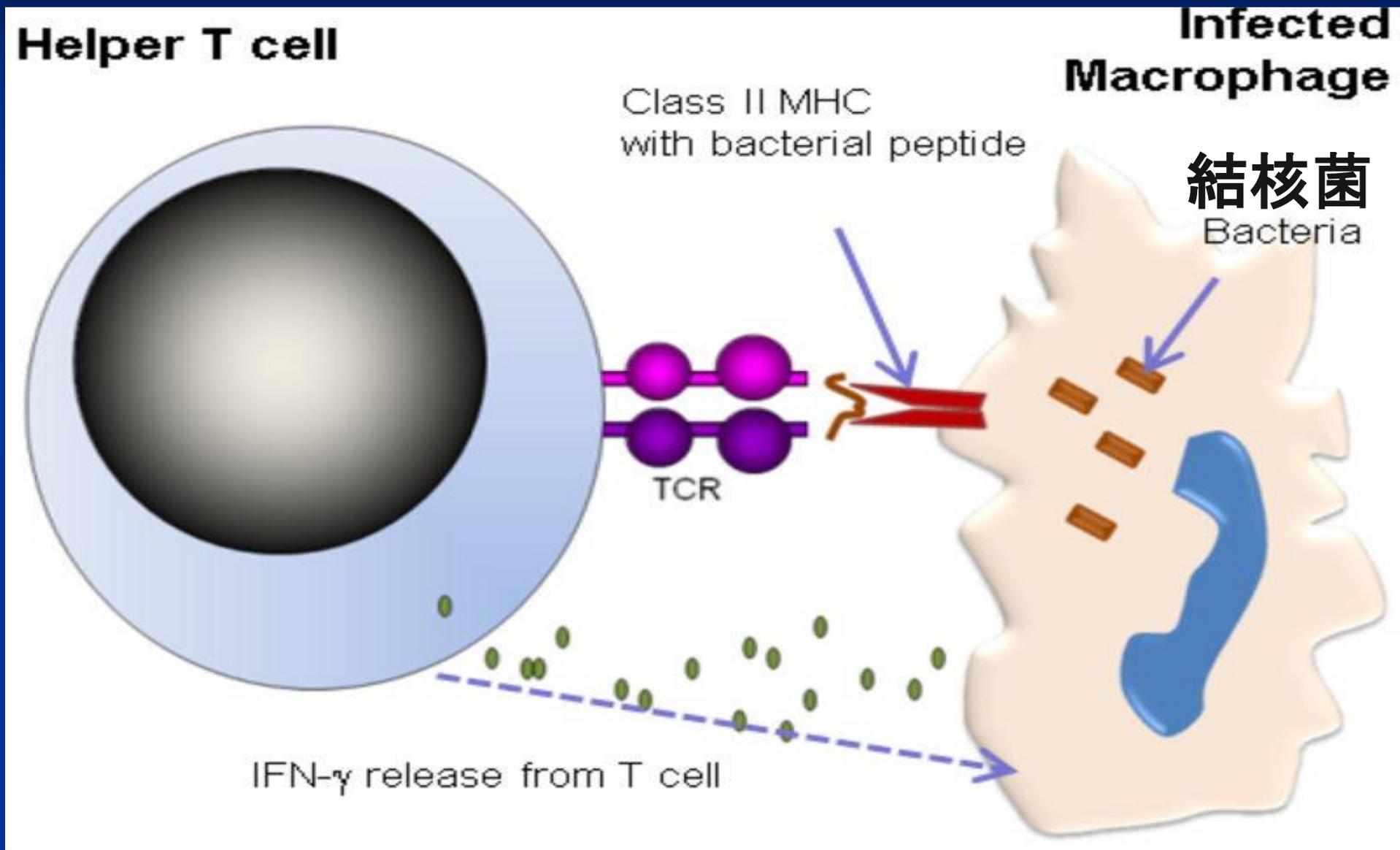


Figure 2. Opsonised bacteria are engulfed and destroyed by phagocytes

マクロファージによる貪食・殺菌



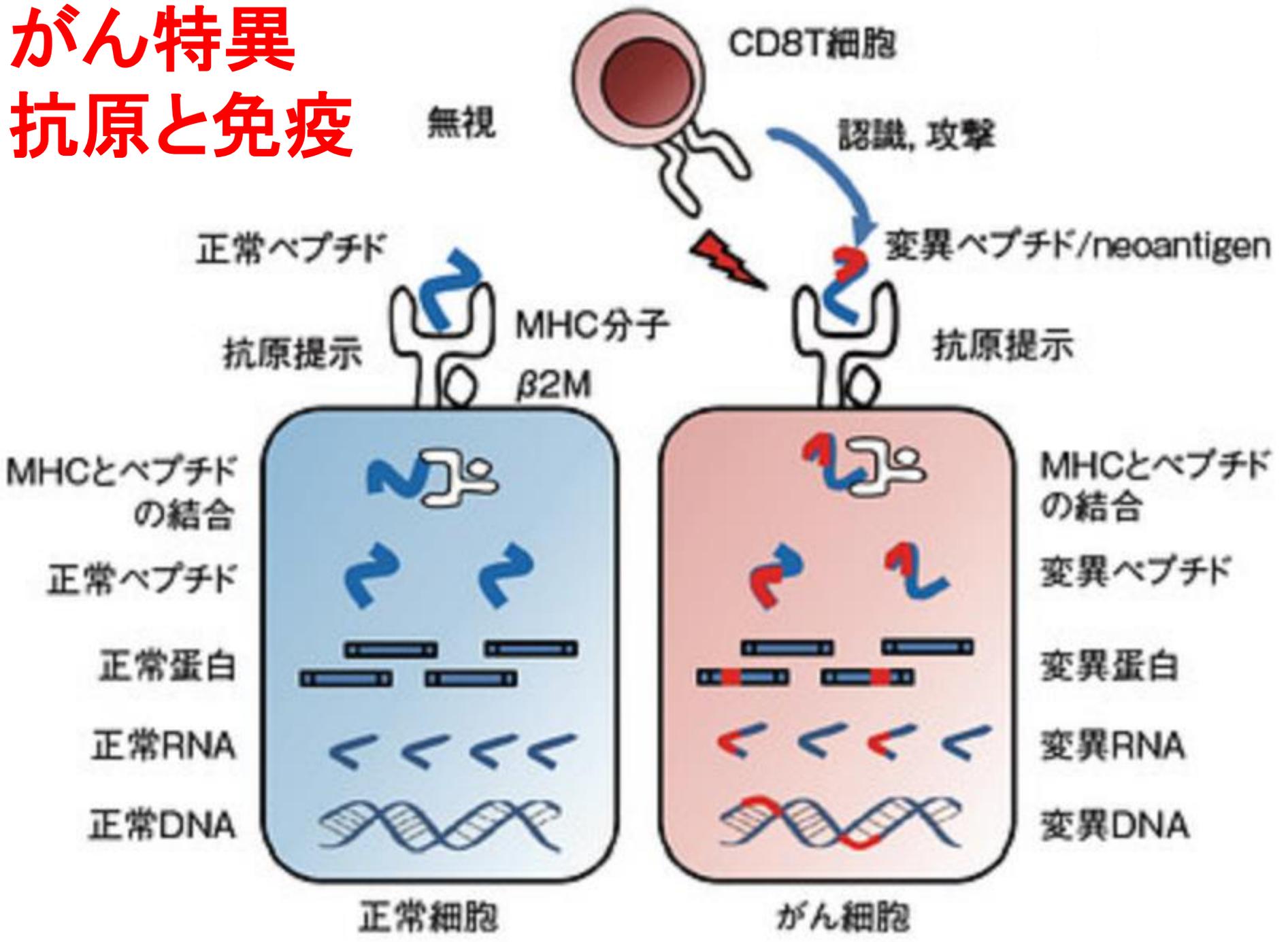
前の図で

HIVが感染するとCD4⁺ヘルパーT細胞は破壊され、インターフェロン γ は産生されなくなり、マクロファージに貪食された結核菌は死ななくなる

がんと免疫

- **がん細胞**は生体にとっては**異物**。もしも生体にはない**がん特異抗原**を発現していれば、免疫システムががん細胞を排除するように働く。
- **がん免疫療法**： 免疫の力を高め、異物である**がん細胞**を殺す治療。

がん特異抗原と免疫



CYTOLYTIC T CELL

キラーT細胞

T Cell Receptor

CD8

がん特異抗原

TUMOR CELL

腫瘍細胞

Golgi

Endoplasmic reticulum

transporter TAP

peptides

β 2-microglobulin

MHC heavy chain

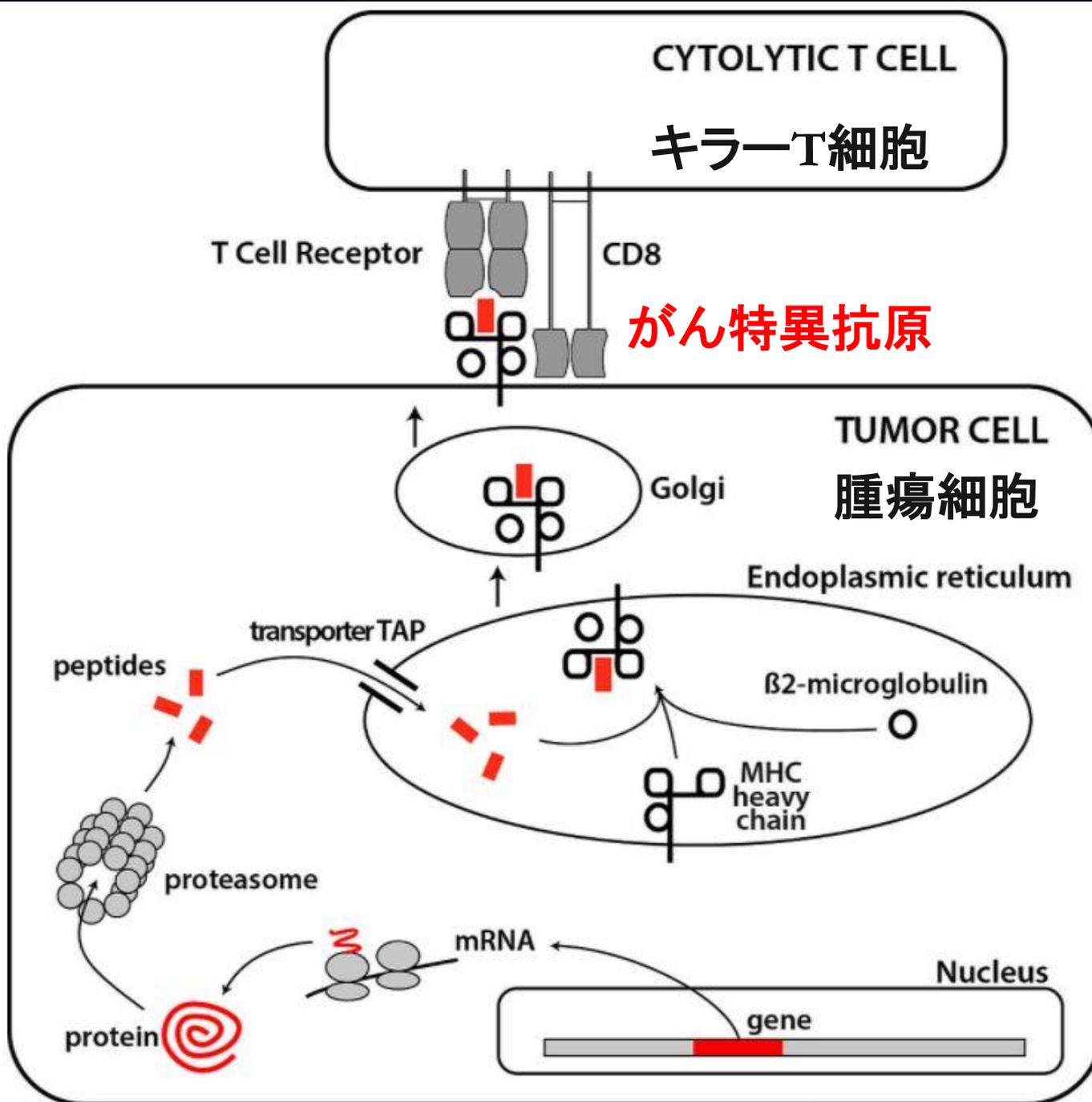
proteasome

protein

mRNA

Nucleus

gene



がん免疫療法

- 抗体（モノクローナル抗体）

- 細胞

 - リンパ球・・・キラーT細胞

 - NK, NKT細胞

 - CAR-T細胞, CAR-NK細胞

 - 樹状細胞

- サイトカイン

- ワクチン

抗体ががん細胞を殺す

抗がん剤
放射性物質
毒素



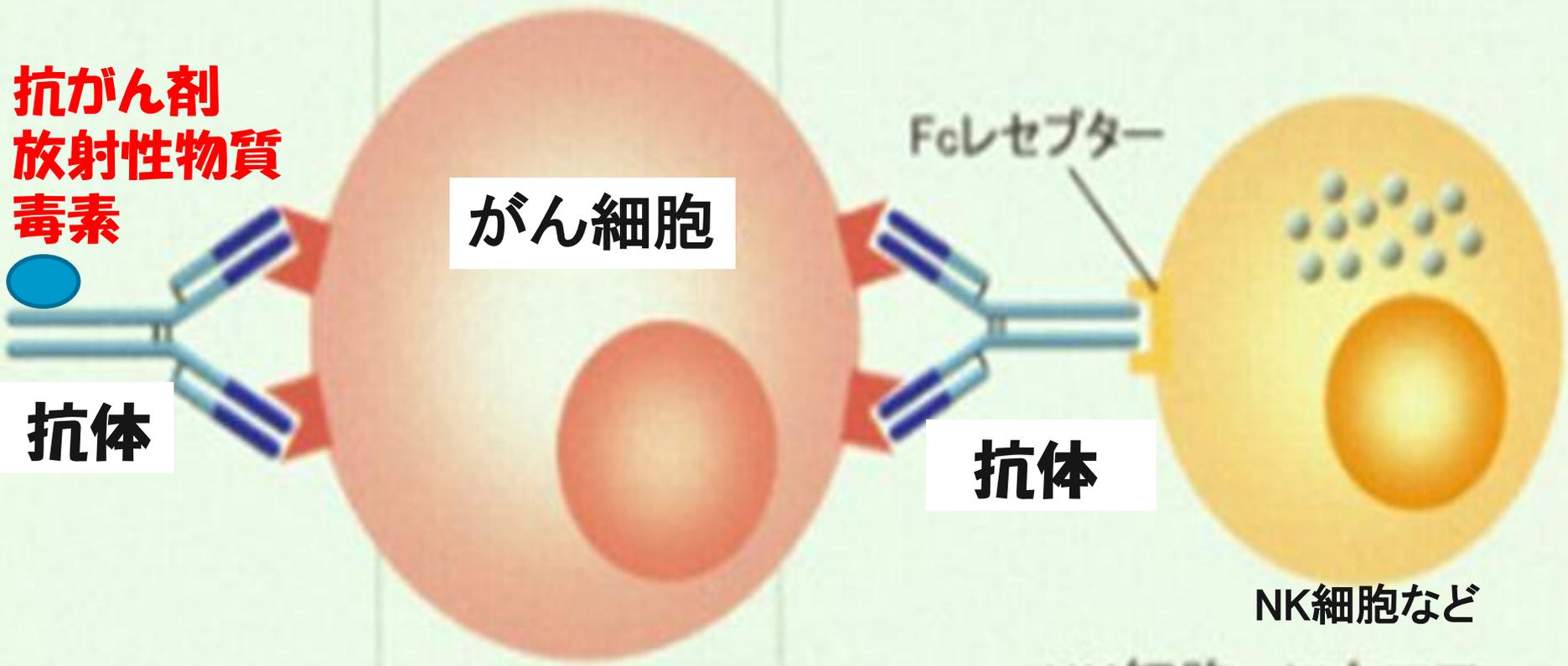
抗体

がん細胞

Fcレセプター

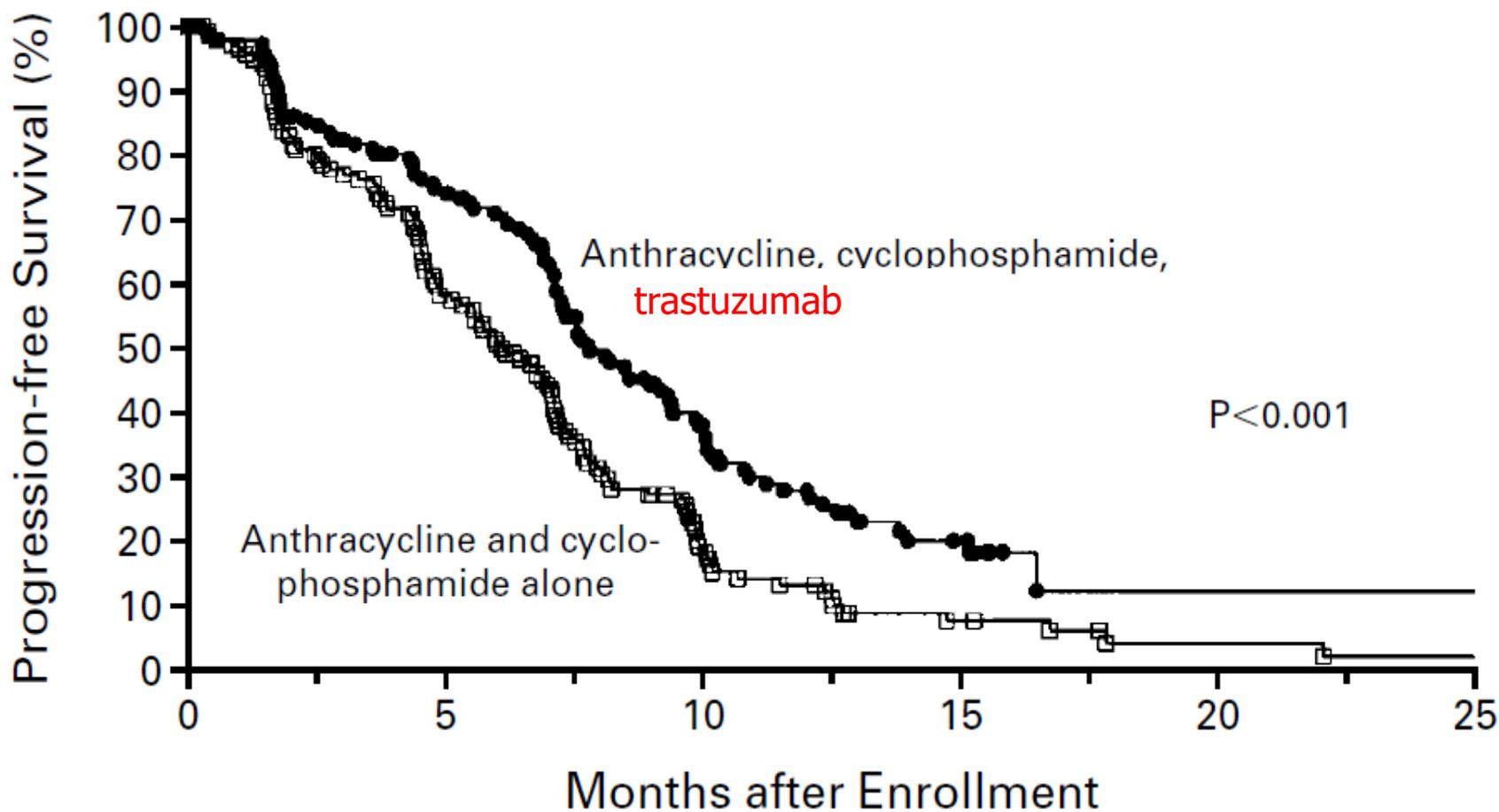
抗体

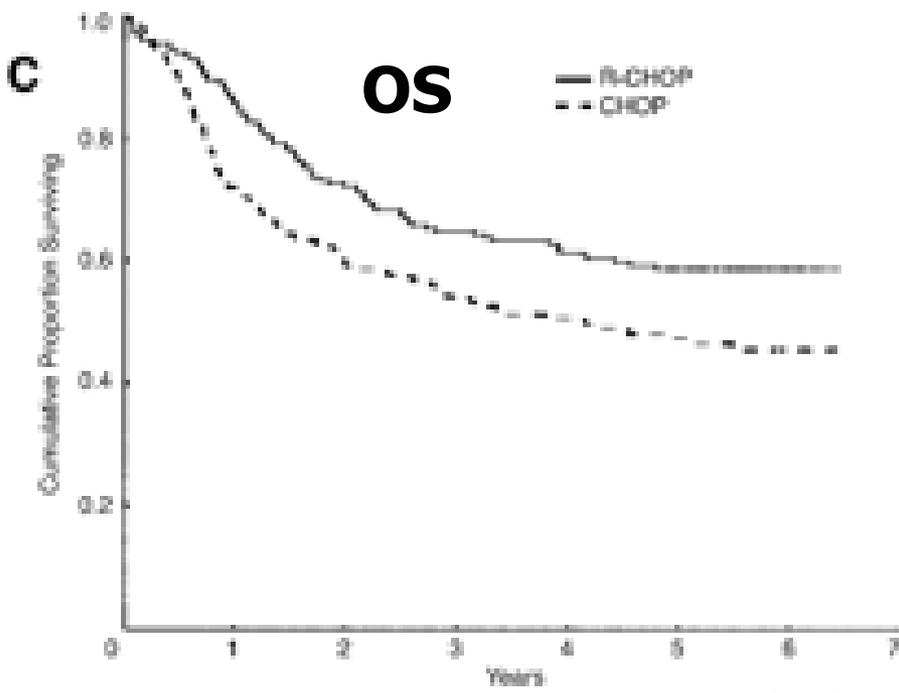
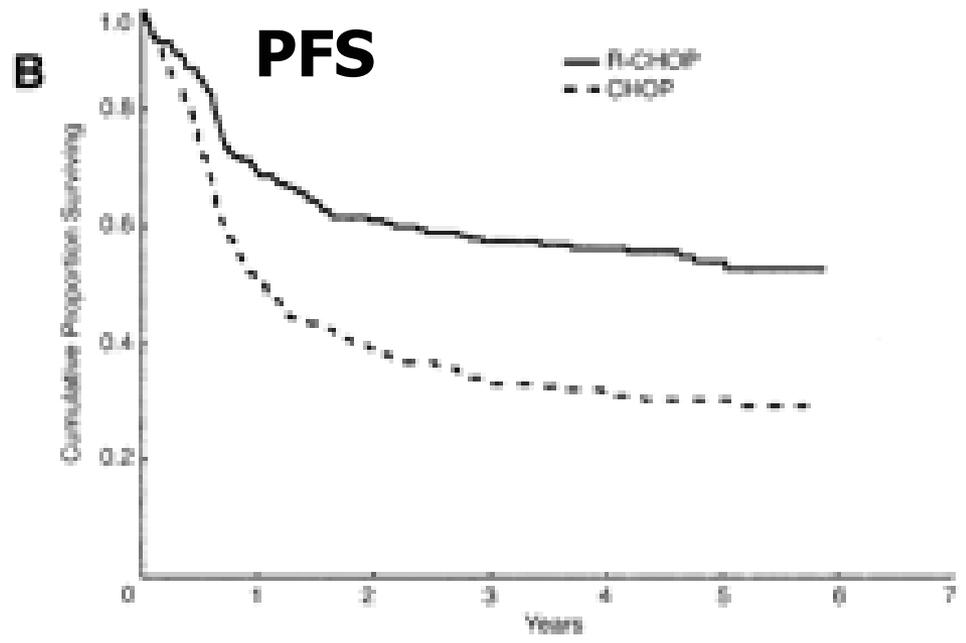
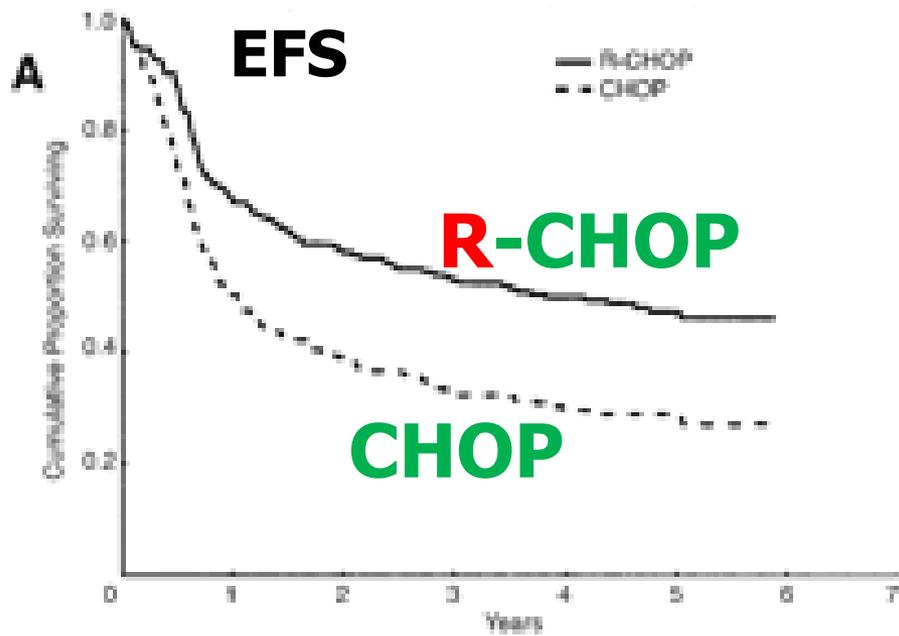
NK細胞など



HER2陽性乳がんに対する抗体療法

N Engl J Med 2001;344:783-792

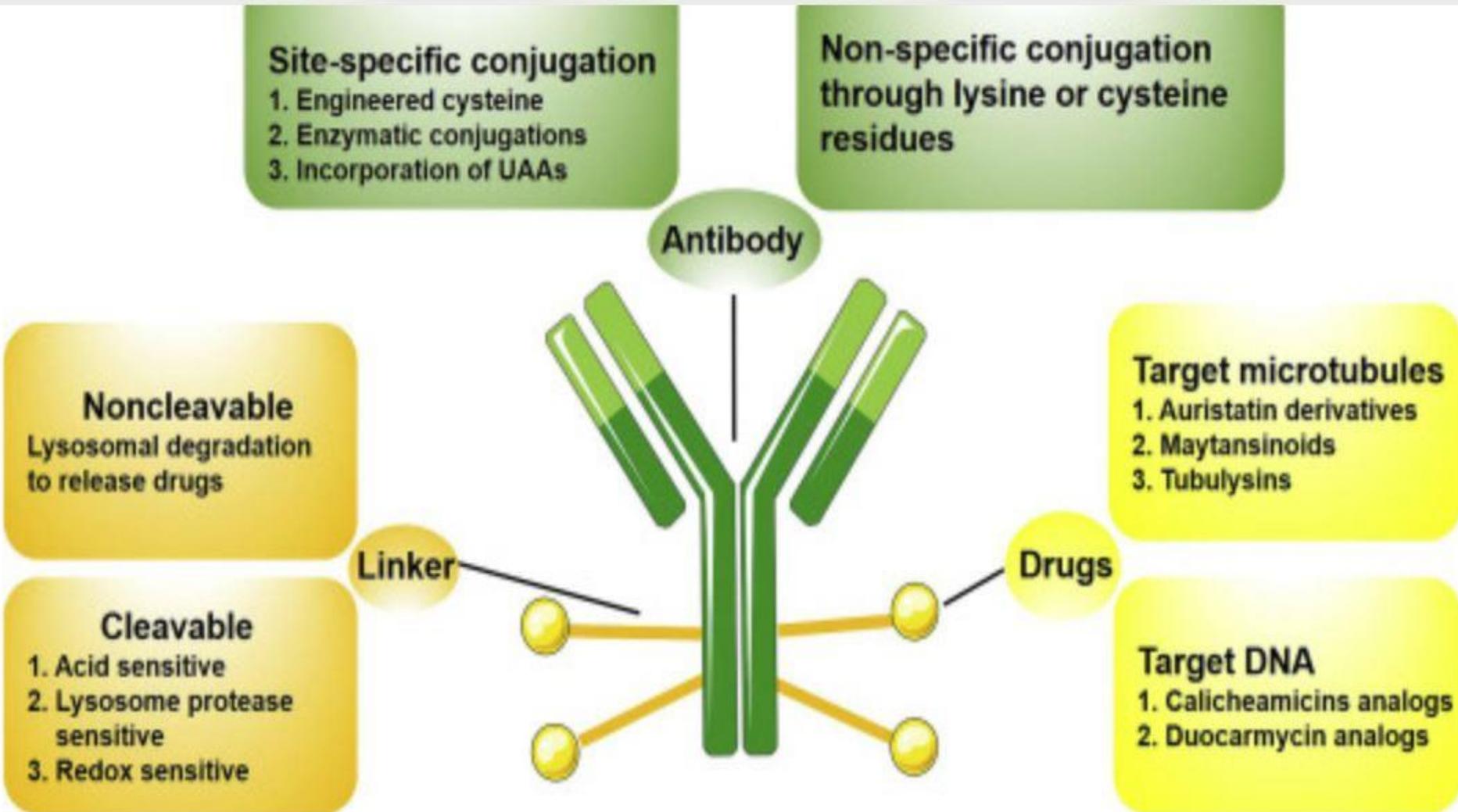


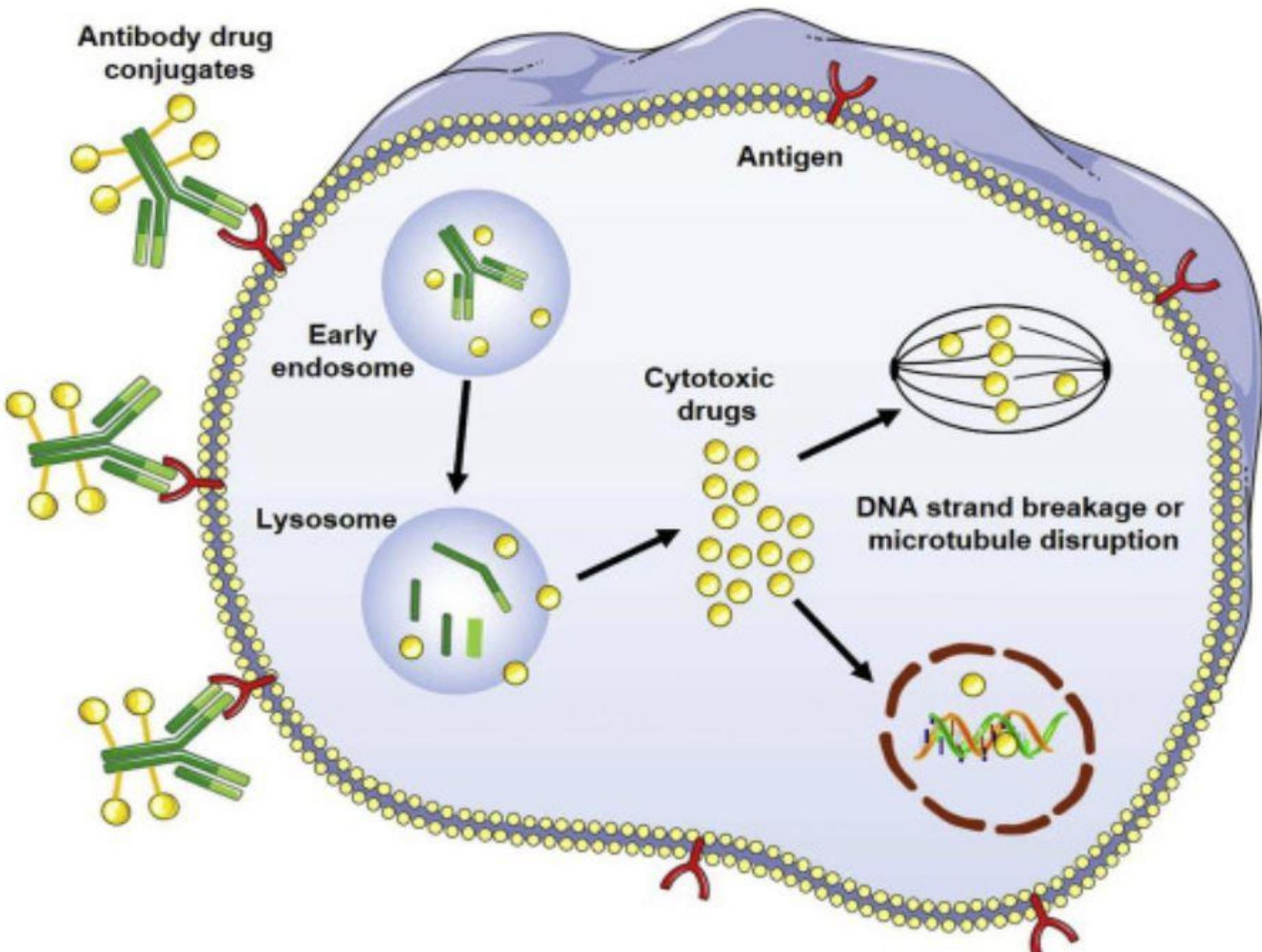


**CD20⁺びまん性大細胞型
B細胞リンパ腫に対する
CHOP療法と
R(リツキシマブ)(抗CD20
モノクローナル抗体)
-CHOP療法との比較**

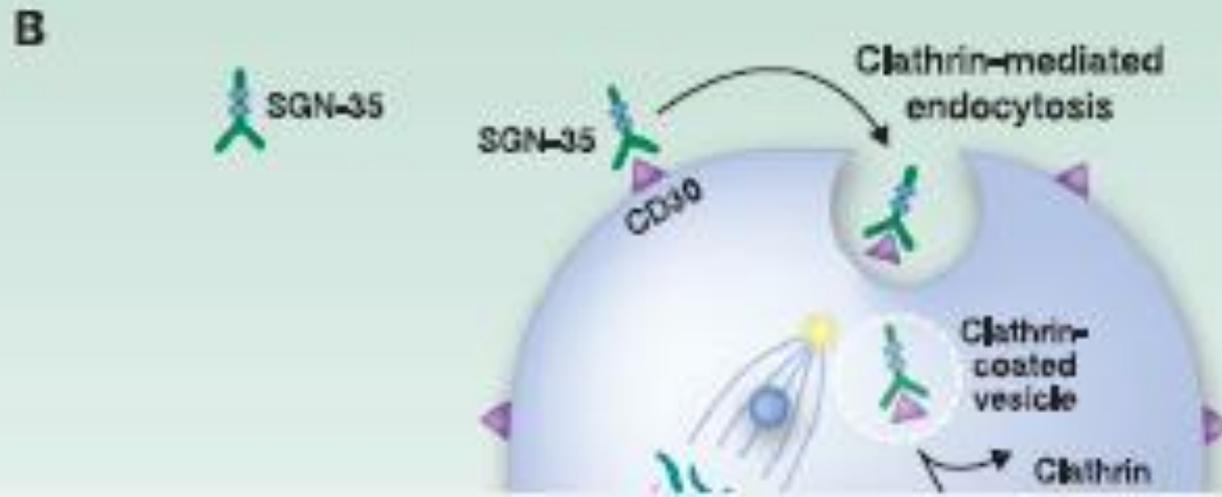
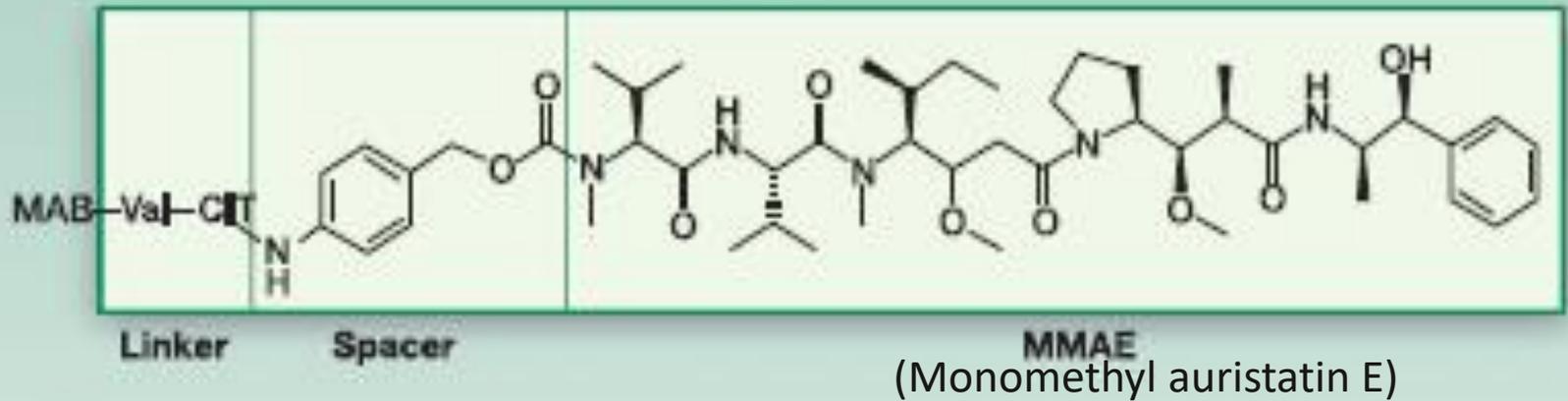
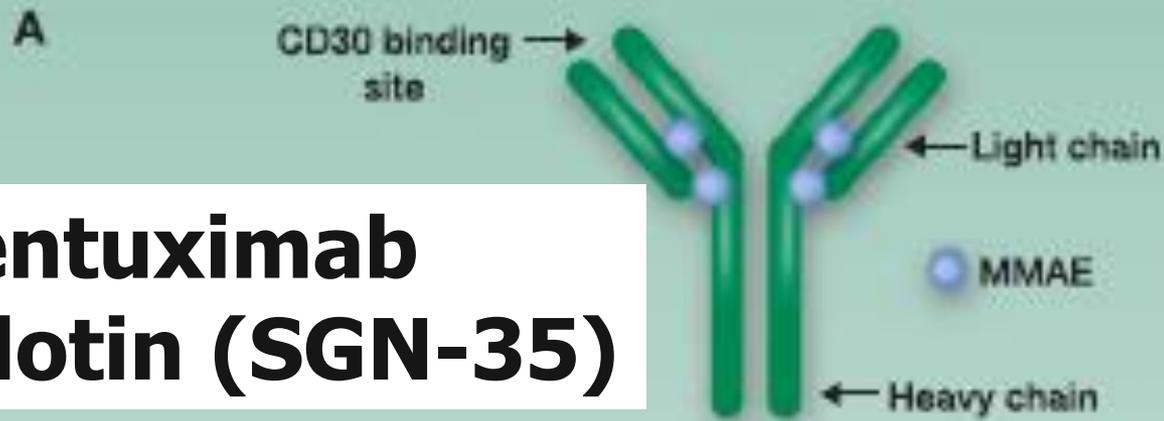
Antibody-Drug Conjugates (ADC)

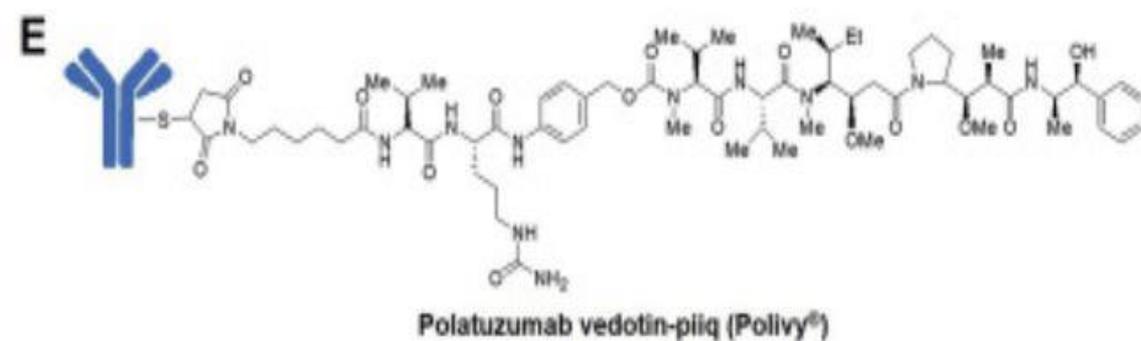
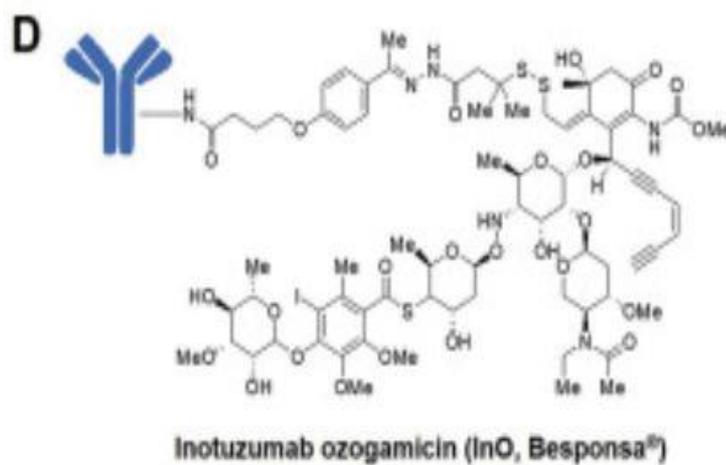
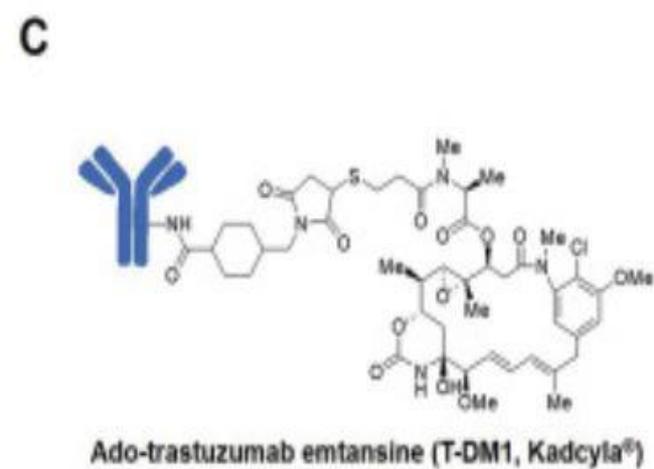
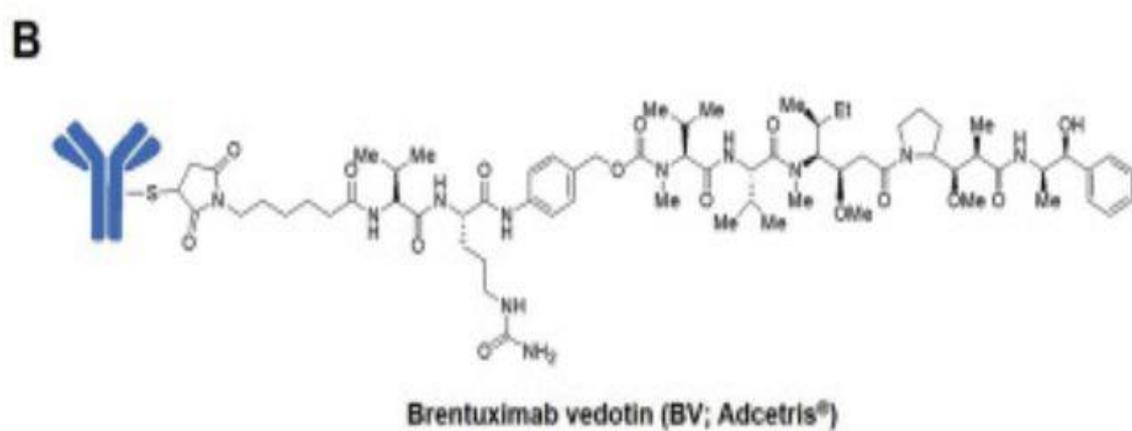
抗体藥物複合体





Brentuximab vedotin (SGN-35)





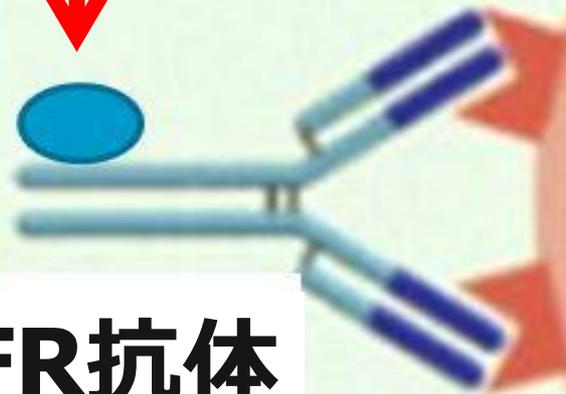
抗体に結合させる
薬物の種類

光免疫療法

近赤外線

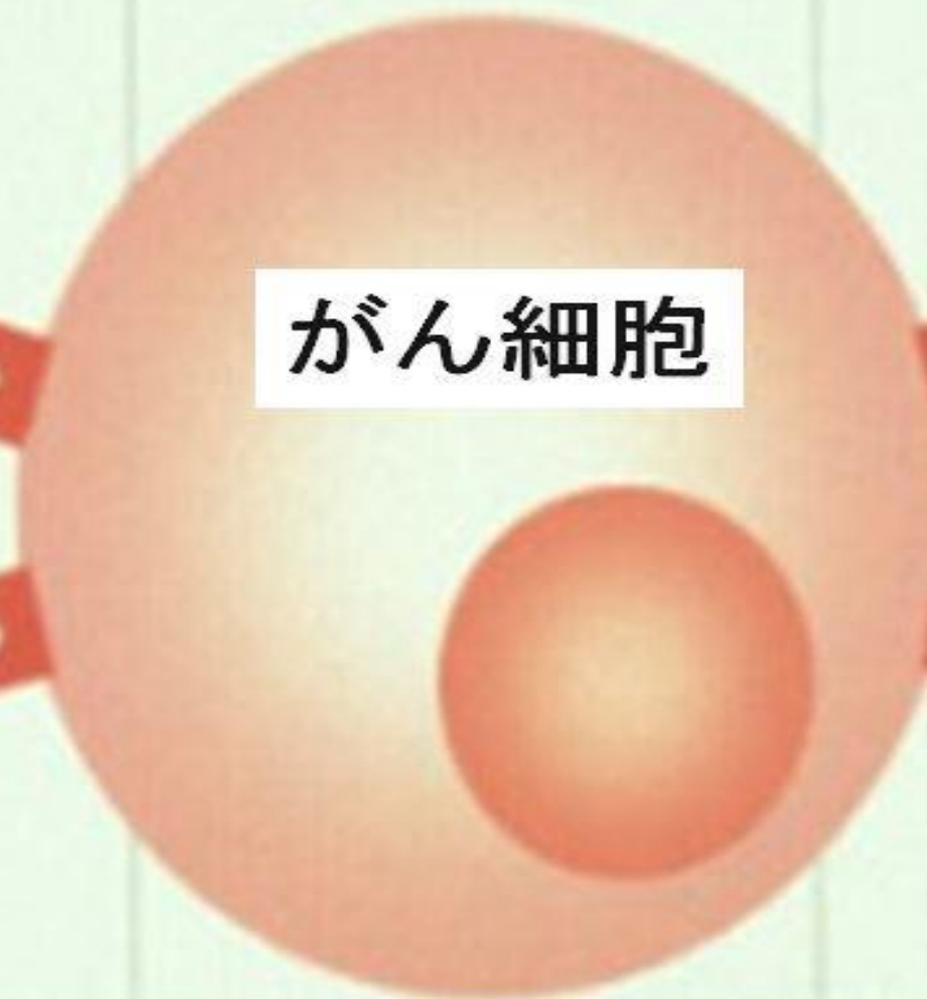


IR700

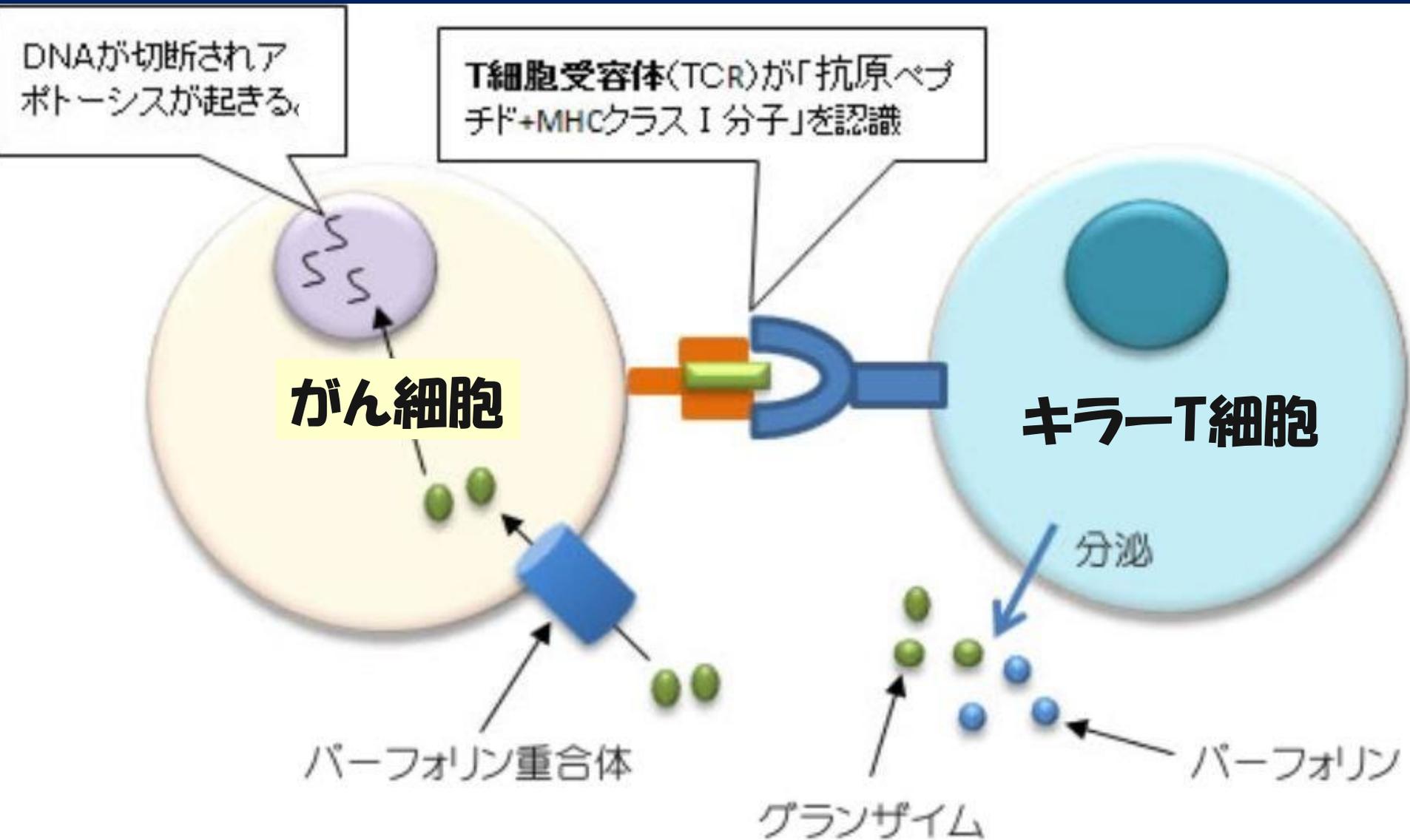


抗EGFR抗体
cetuximab

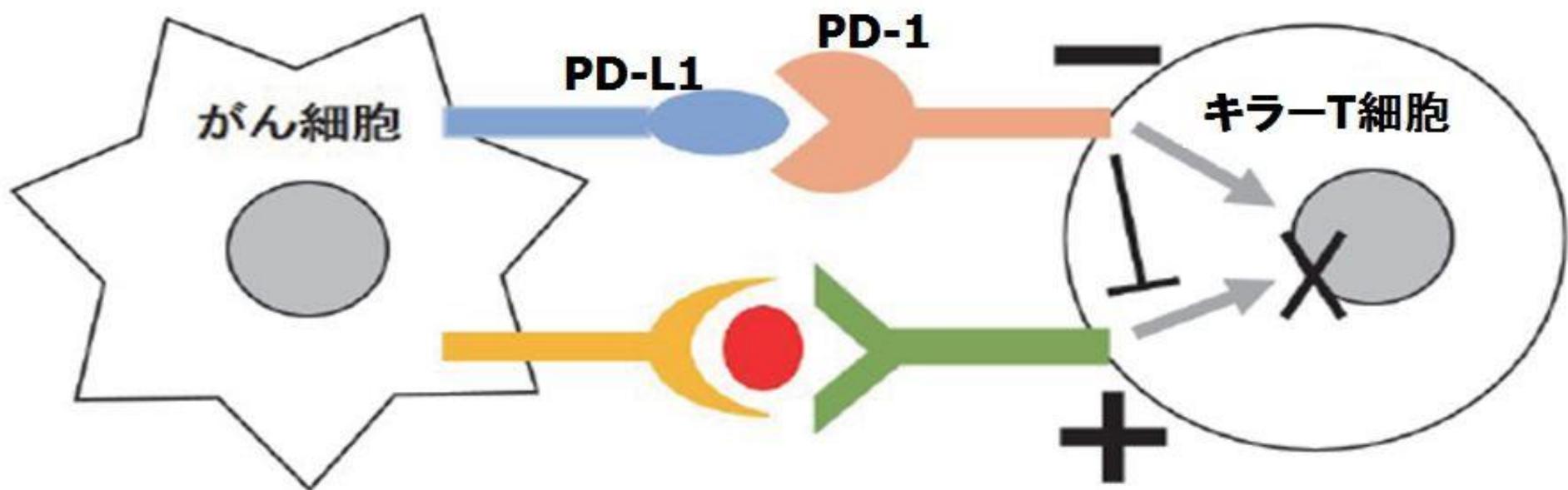
がん細胞



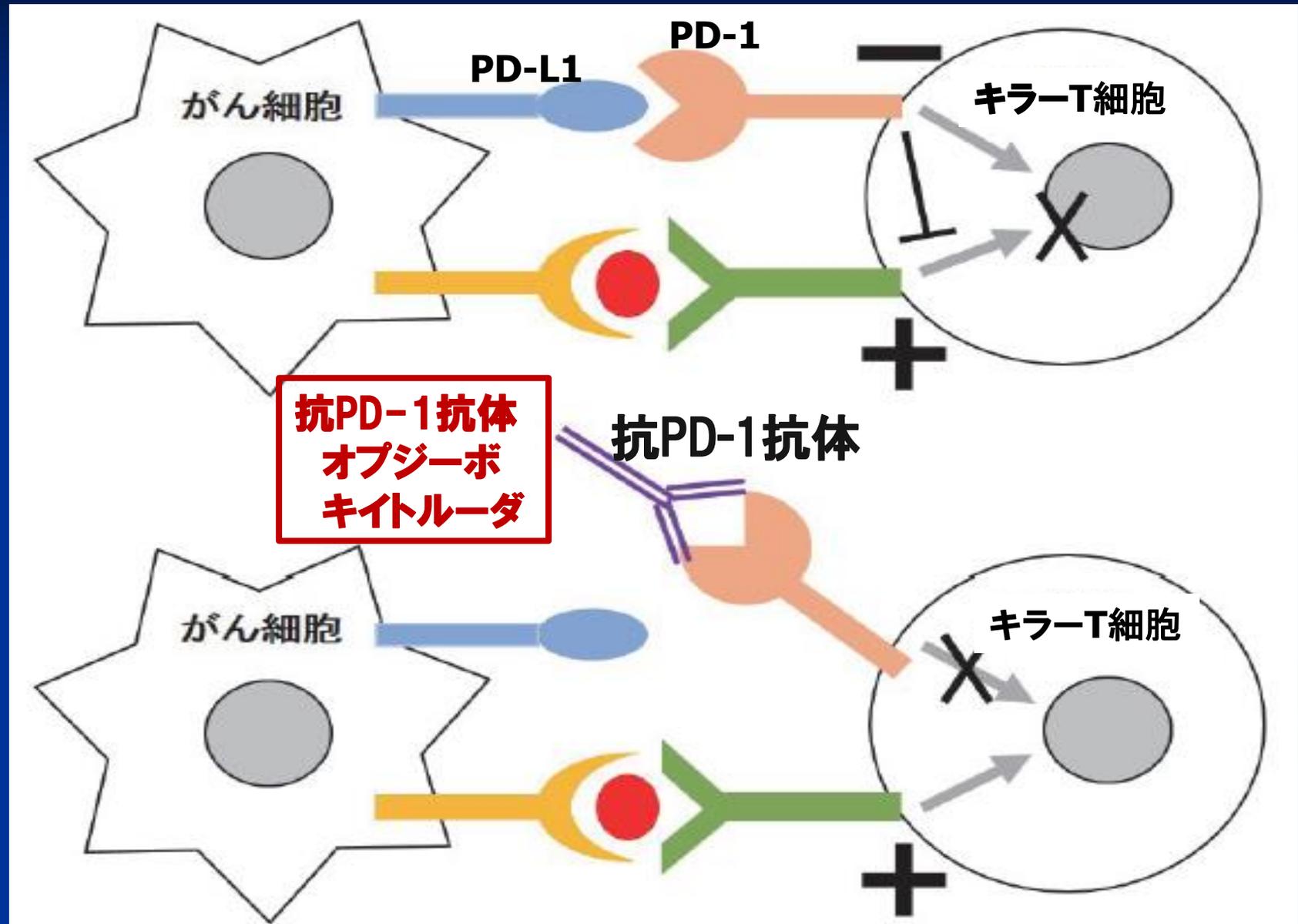
キラーT細胞ががん細胞を殺す



がん細胞がPD-L1抗原を持っていると、
キラーT細胞が持つPD-1を介して
キラーT細胞に抑制性シグナルが入り、
キラーT細胞はがん細胞を攻撃できなくなる



抗PD-1抗体を加えれば、キラーT細胞は がん細胞を攻撃できるようになる



抗PD-1抗体療法



治療前



治療後

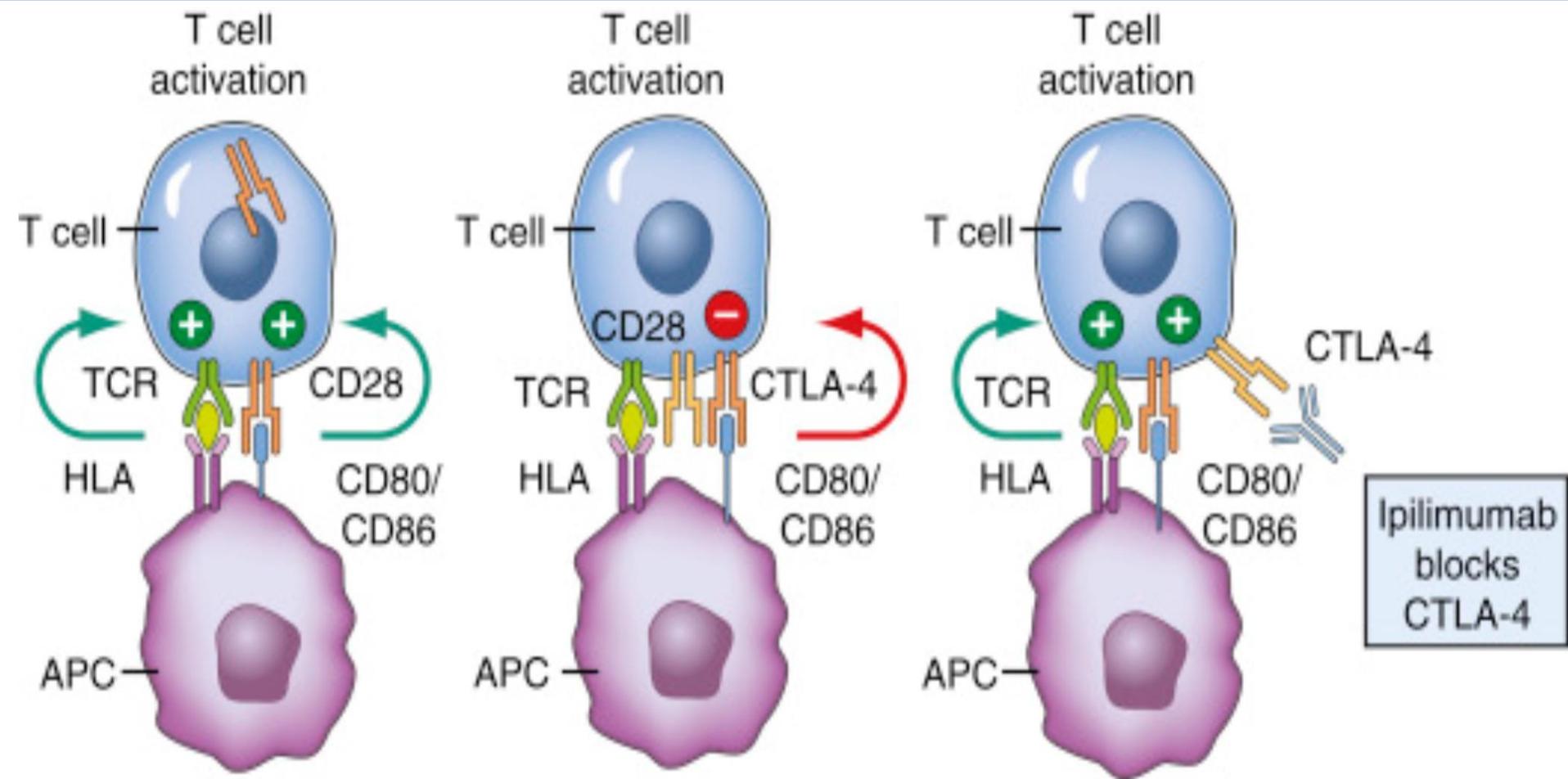


治療前



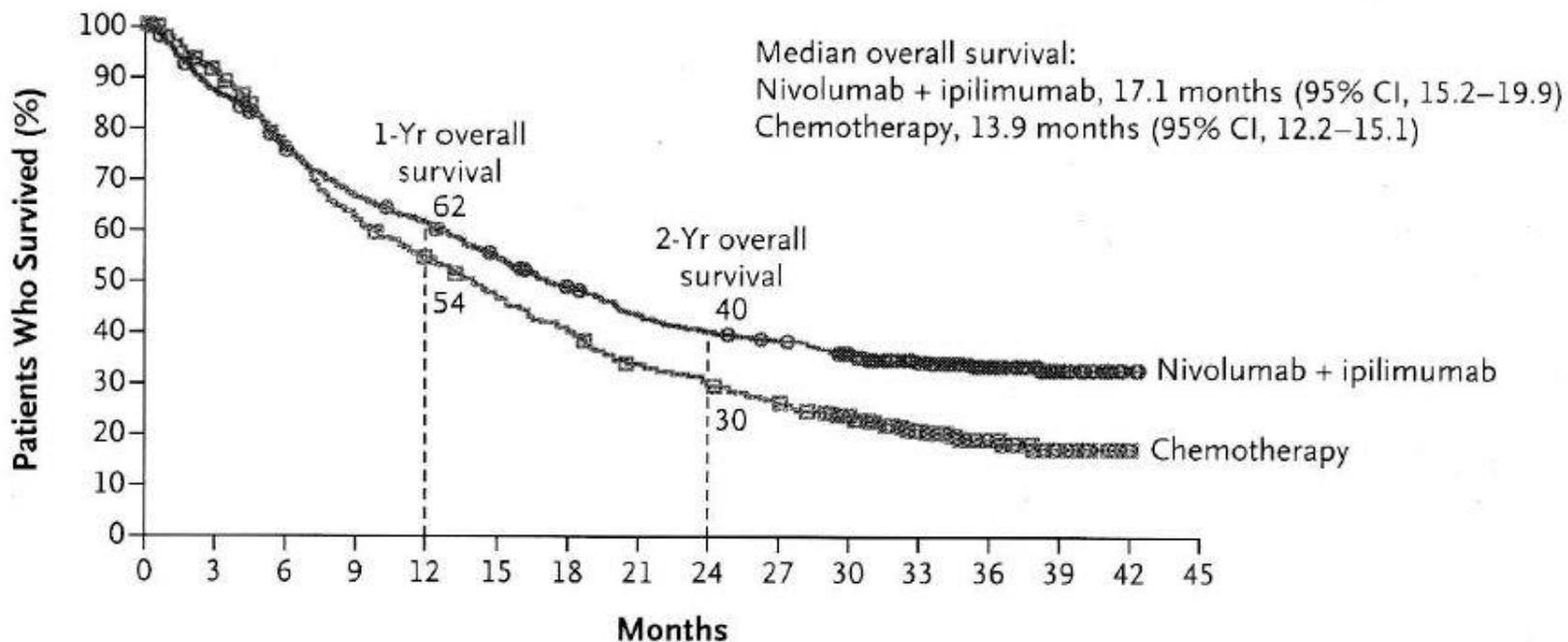
治療後

T細胞の活性化にはT細胞表面にあるCD28分子が、抗原提示細胞の表面にあるCD80やCD86分子と結合する必要がある。活性化されたT細胞はやがてその表面に**CTLA4**を発現し、これがCD28よりも優先してCD80もしくはCD86と結合してT細胞の活性化が抑制される。**CTLA4** に対する抗体を反応させると、T細胞は再び活性化される。



進行期非小細胞肺癌に対する nivolumab (抗PD-1抗体) + ipilimumab (抗CTLA-4抗体) の効果

Overall Survival in All the Patients



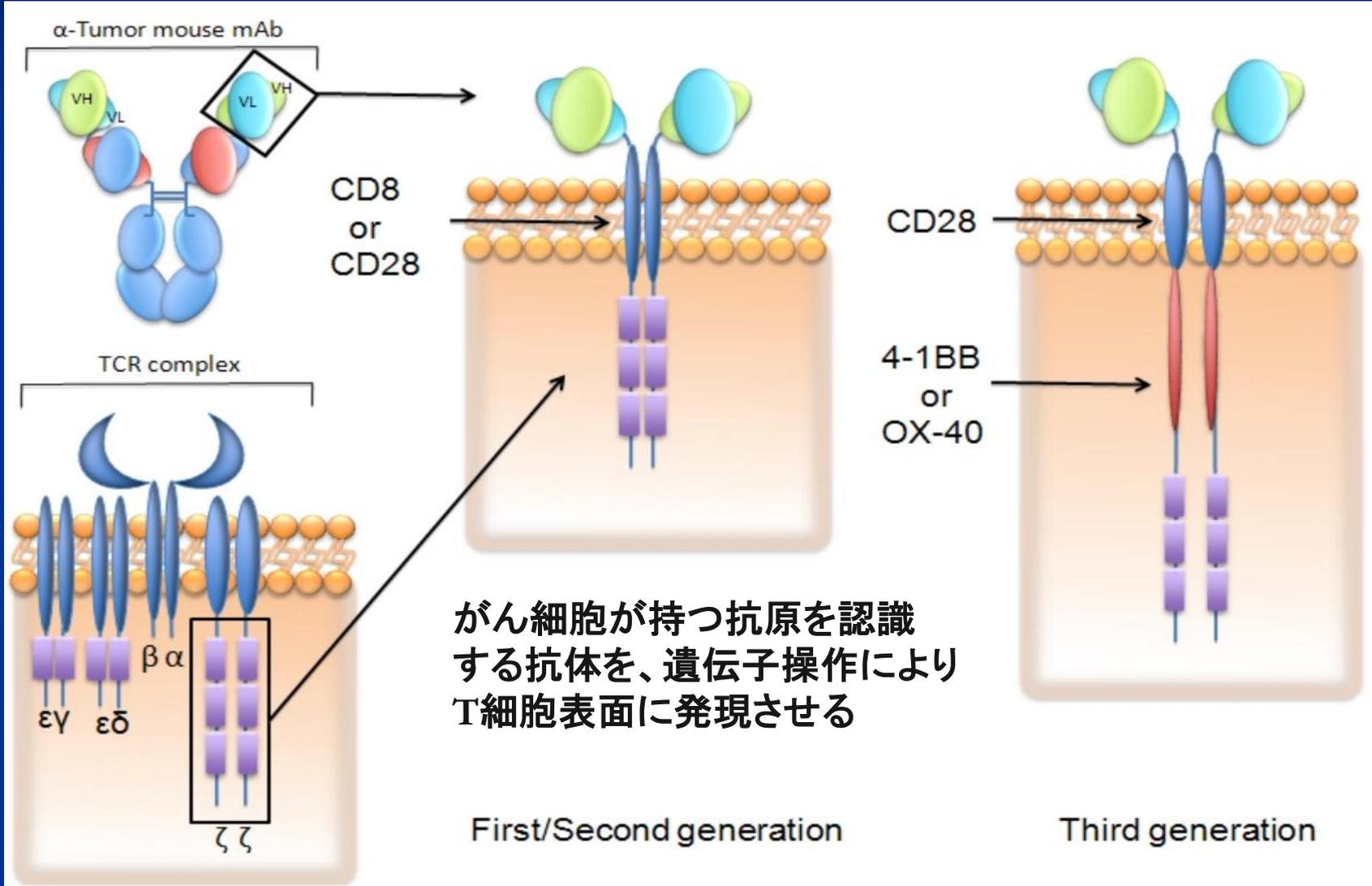
No. at Risk

Nivolumab + ipilimumab	583	506	437	384	354	312	277	245	226	214	188	125	60	17	3	0
Chemotherapy	583	522	441	357	310	264	228	190	167	147	122	76	34	11	1	0

Chimeric antigen receptor (CAR) T 細胞 最近注目

抗体

T細胞



がん細胞が持つ抗原を認識する抗体を、遺伝子操作によりT細胞表面に発現させる

First/Second generation

Third generation

再発/治療抵抗性急性リンパ性白血病(ALL) に対する CAR T 細胞療法

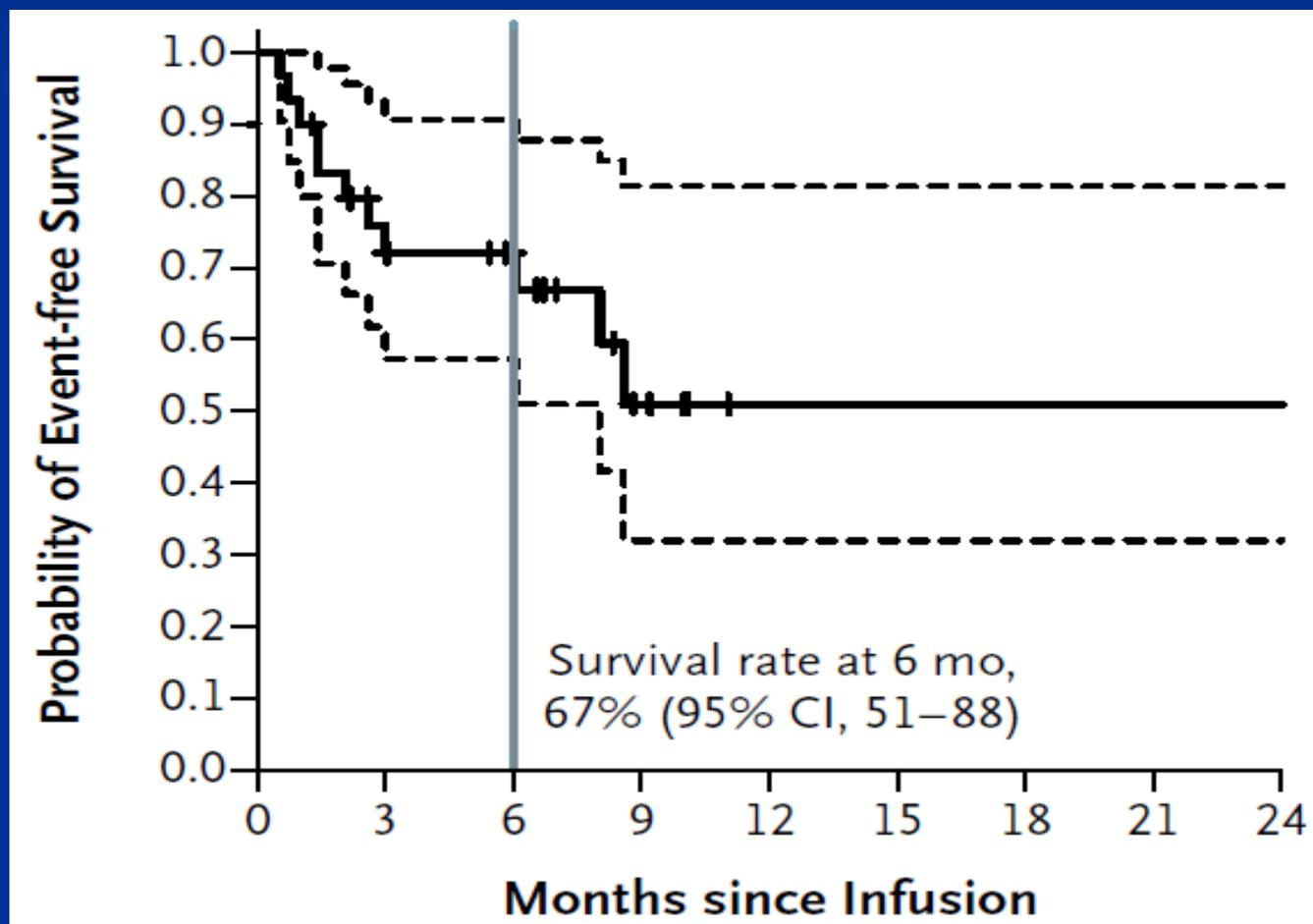
N Engl J Med 2014, 371:1507-17

30 症例の
再発または
治療抵抗性 ALL
(15 症例, 造血
幹細胞移植後に
再発)

抗CD19
CAR T 細胞

完全寛解

27 例 (90%)

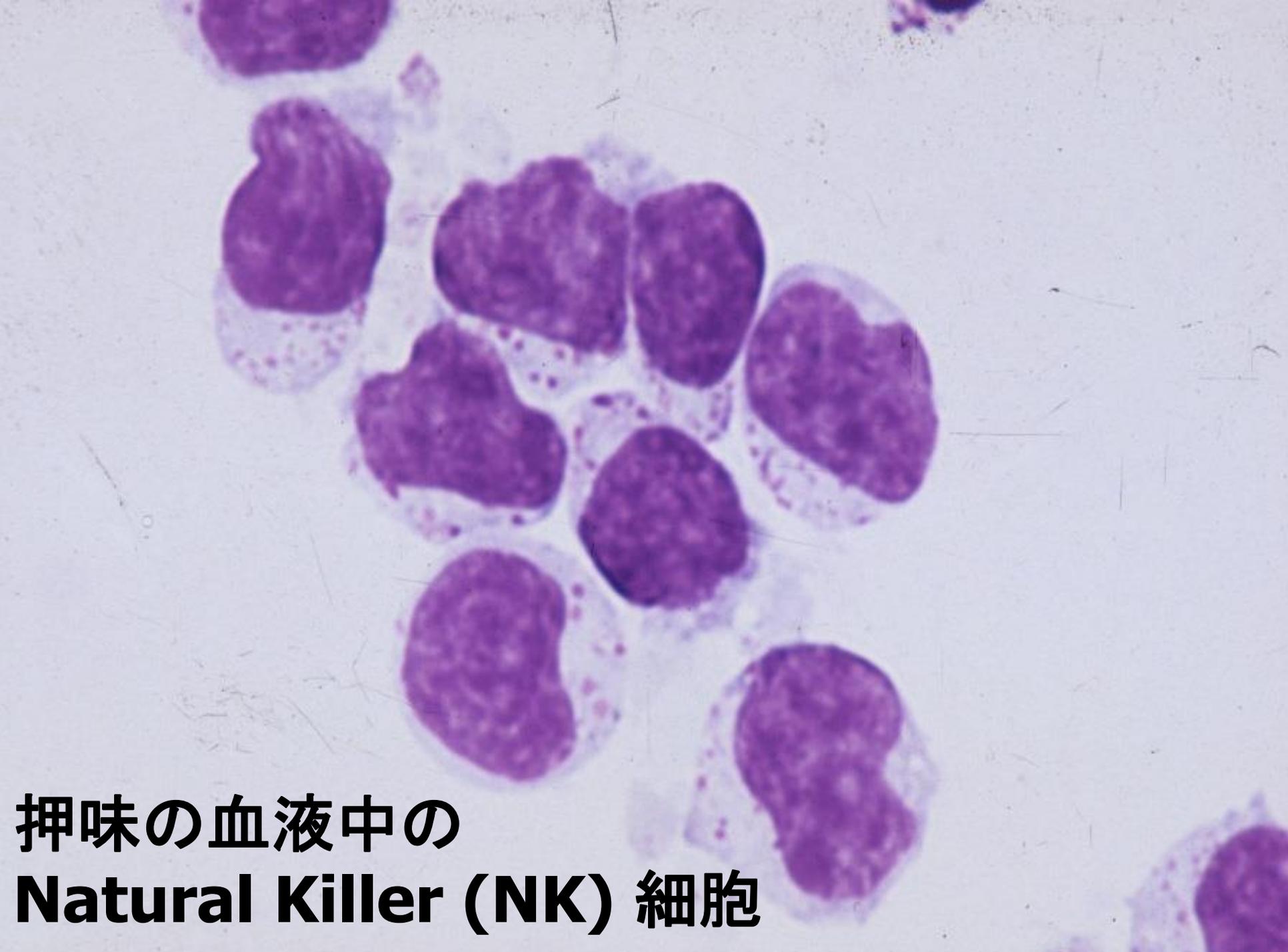


CAR-T 細胞療法

- 作るのに時間がかかる、おカネがかかる
キムリア® 3350万円
- 副作用が大きい
- 限られた腫瘍にしか使えない

CAR-NK 細胞療法

- 臍帯血中のNK細胞を使えば、時間がかからない、おカネも少力で済む
- 副作用も少ない
- いろんな腫瘍に使える

A microscopic image showing several Natural Killer (NK) cells in a blood smear. The cells are characterized by their large, round nuclei with a dense, granular appearance, and a thin rim of light blue cytoplasm. The background is a light, slightly textured surface, likely the slide or a digital background.

**押味の血液中の
Natural Killer (NK) 細胞**

CAR-NK細胞



NK細胞

標的がん細胞

Use of **CAR**-transduced **NK** cells in **CD19⁺** **lymphoid tumors**

N Engl J Med 2020;382:545-553

Of **11** pts (relapsed/refractory
CD19-positive), **7** CR, **1** PR