

特別演習 基礎薬学

第1回 平成19年4月25日(水)
S21, S22教室
免疫学関連担当: 荒牧弘範

1. 抗体とは何をするタンパク質か

抗体とは

- 抗体は、異物、病原体、破損した細胞を捕らえる。
- 免疫システムの他の細胞が、目印のついた侵入者(抗体がとりついたもの)を攻撃する。
- 抗体はB細胞が産生するタンパク質である。
- 抗体は10~14日で合成される。
- 一度免疫ができると2回目はかからないか、病気の症状が軽くて済む。

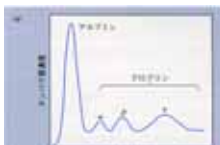
一次応答と二次応答



一次応答と比べ二次応答は、早く、強く、長い。

抗体は血清中のどの分画に存在する？

免疫前血清



免疫後血清

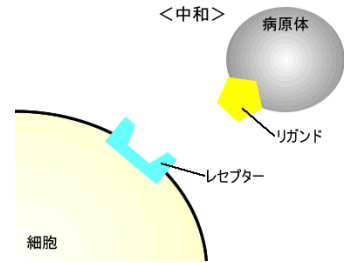
2. エフェクター作用による抗体の違い

抗体の役割

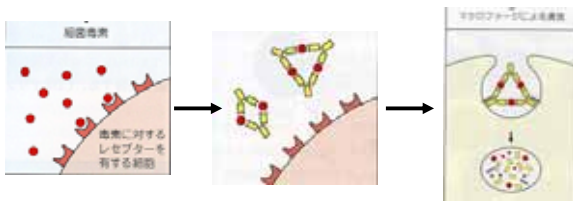
- 抗体の働きは、抗原その物を分解する作用はありません。
- 補助的な役割を果たして、抗原を除去します。

1. 中和
2. オプソニン作用
3. 補体の活性化

1) 中和

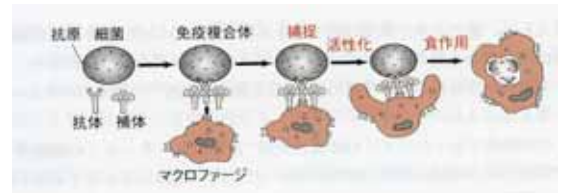


中和

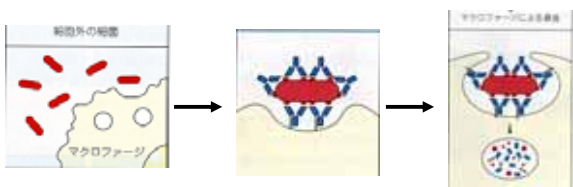


オプソニン作用

- 好中球(顆粒球)やマクロファージなどの白血球は、細菌をそのまま貪食できません。



オプソニン作用



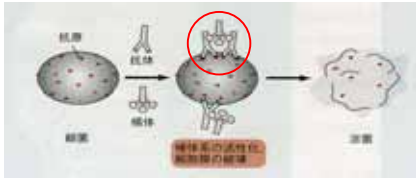
組織マクロファージ

- マクロファージは体のいたるところに存在する。それぞれ、肝臓のクッパー細胞、皮膚の組織球、脳のミクログリア、破骨細胞などと固有の名前でよばれたり、肺胞マクロファージ、腹腔マクロファージ、脾臓マクロファージ、胸腺マクロファージなどと呼ばれたりする。
- 細胞によっては特有の働きも持っているが、いずれも共通して細菌や死細胞の貪食除去にあたる。



補体の活性化(エフェクター作用)

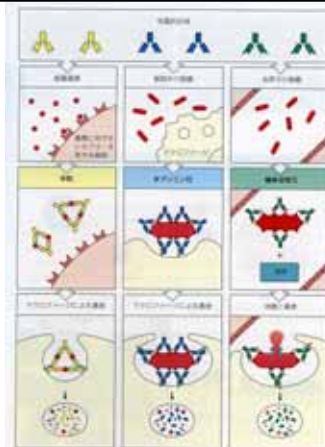
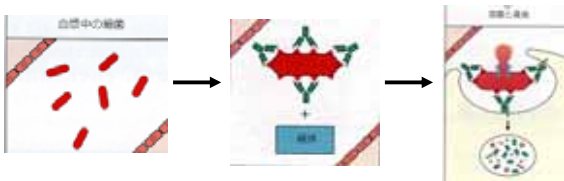
- 抗体が細菌に結合すると、近くの補体が活性化して、細菌にとりつき、細胞膜に穴をあけて殺します。



補体

- 血液中には補体というタンパク質の一種が存在します。ふだん、補体は眠った状態で血中に漂っています。

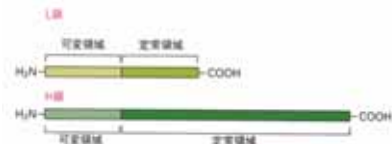
補体の活性化

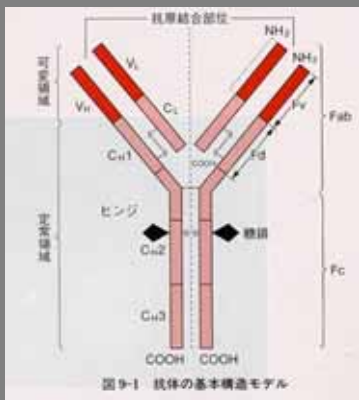


- 抗体は可逆的な構造部分と一定した構造部分からなる

G. Edelman

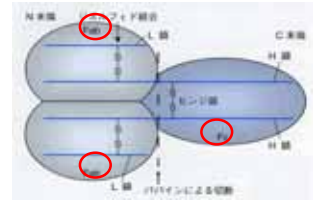
- 抗体タンパク質はH鎖(heavy chain)とL鎖(light chain)各2本ずつ、計4本のポリペプチドがジスルフィド結合(S-S結合)によって形成されていることを発見した。



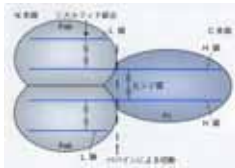


R. Porter

- プロテアーゼの一種パピイン (papain) を用いて分解した産物のN末端を**Fab** (Fragment antigen binding)、C末端を**Fc** (Fragment crystallizable) と名づけた。

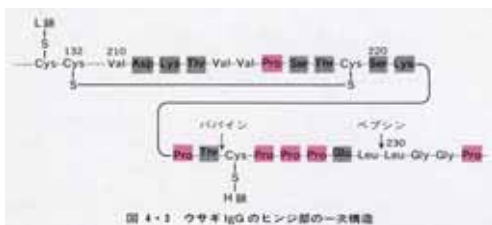
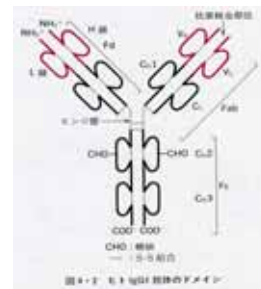


FabとFcの特徴



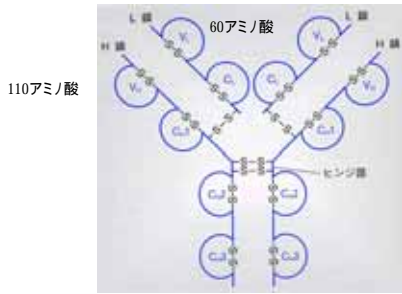
	Fab	Fc
構造	N末端 アミノ酸組成は一定ではない	C末端 アミノ酸組成は一定
機能	抗原と結合	1. 補体の活性化 (IgGとIgM) 2. 各種細胞のFc受容体と結合し、胎盤通過性

ヒンジ部

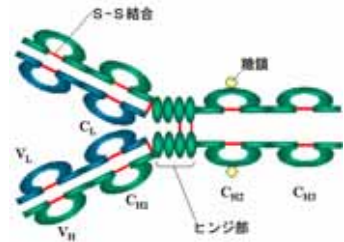


4. 抗体の構造はさらにドメインとよばれる単位に分けられる

免疫グロブリンのドメイン構造

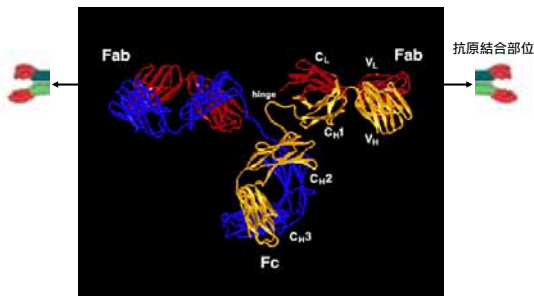


抗体分子の構造

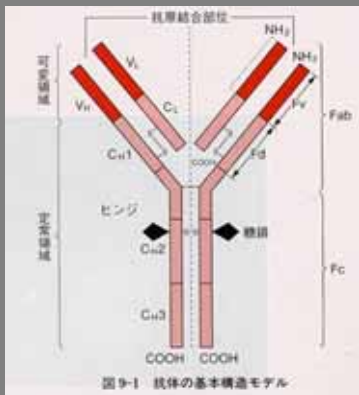


S-S結合を一つ含む、アミノ酸110が一つの単位

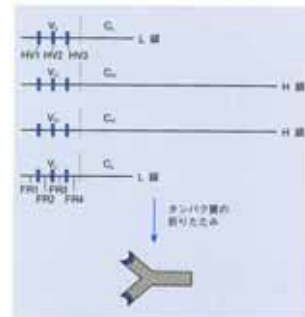
抗体分子の構造



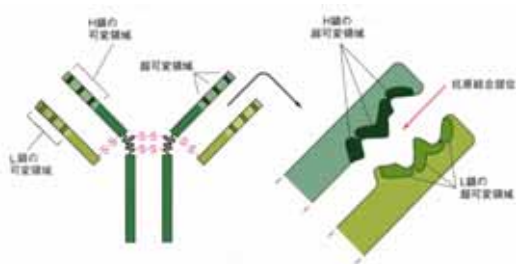
5. 抗原結合部位を形成するドメイン



可変部、定常部、超可変部

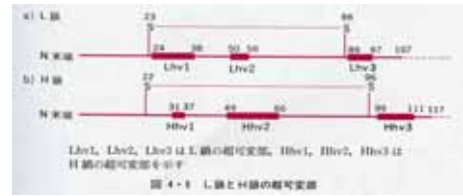


超可変部



多様な形の抗原と結合する抗原結合部位

L鎖とH鎖の超可変部

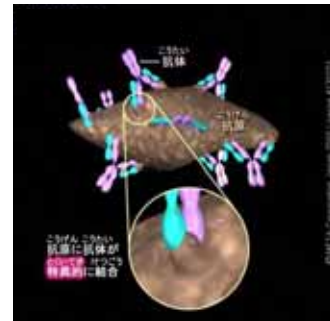


骨髄腫タンパク質NEWの抗原結合部位の構造



相補性決定部
(Complementarity-determining region, CDR)

抗原抗体反応のしくみ



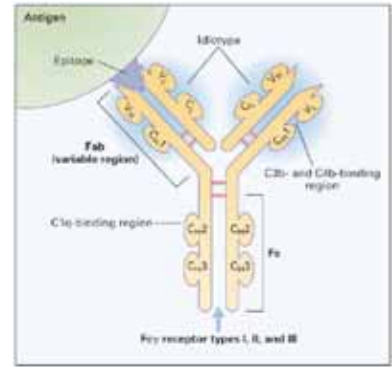
抗体と抗原の結合

- 非共有結合による比較的弱い反応
 - 静電結合
 - ファンデルワールス力
 - 疎水性及び親水性結合

6. 抗体は抗原のエピトープを認識して特異的に結合する

抗原決定基

- 抗原の分子全体ではなく、その表面の特定の部位である。
- その抗体に認識される部位を、抗原決定基 (antigenic determinant) あるいは**エピトープ (epitope)**と呼ぶ。



薬剤師国家試験問題

免疫グロブリン分子と抗原は、疎水性相互作用、水素結合などの非共有結合により結合する。(88-58)

薬剤師国家試験問題

抗体と抗原との結合反応には高い特異性があり、その結合は常に不可逆的である。(85-31)

×

薬剤師国家試験問題

イムノアッセイにおいて、タンパク質のエピトープは、アミノ酸10～15残基程度である。(89-33)

×

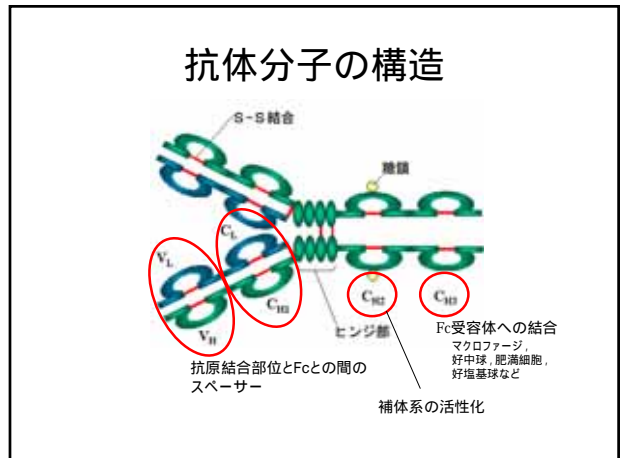
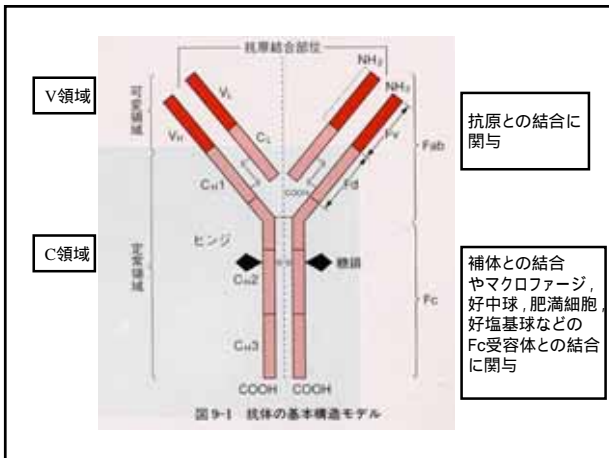
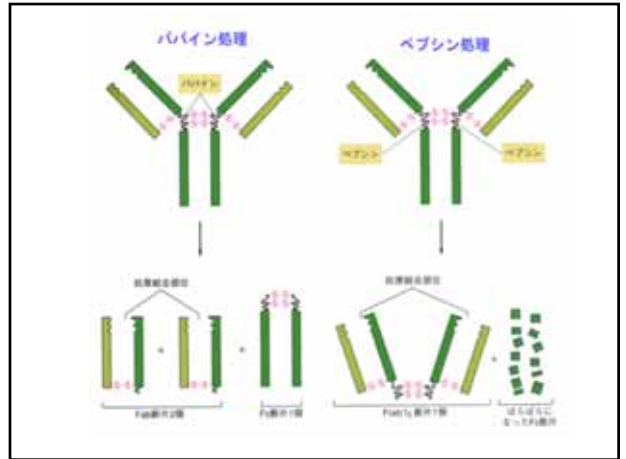
アミノ酸5～6残基程度。多糖のエピトープは、単糖5～6残基程度である。

薬剤師国家試験問題

抗原は免疫グロブリンの定常部に結合する。(83-58)

×

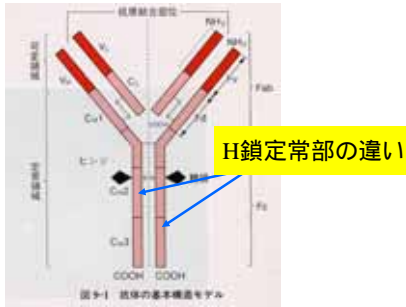
6. エフェクター作用を担うドメイン



7. 免疫グロブリンの種類は？



5種類はどこの違いによるか？



H鎖のタイプ

クラス	H鎖	L鎖
IgG	鎖	鎖 または 鎖
IgM	μ鎖	
IgA	鎖	
IgE	鎖	
IgD	鎖	

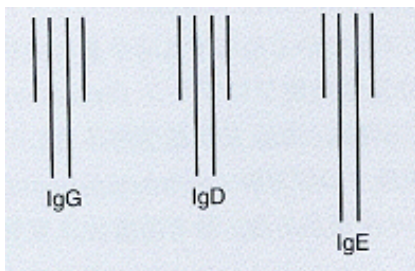
8. 5つの「抗体」の特徴



IgG

- 1つで2つの敵しか相手にできないが、産生量が多く、血液中80%を占める。
- 敵との結合力が強く、寿命も23～28日と長く、ウイルスを排除する。
- 唯一胎盤を通過できる。
- 主に血管外で細菌やその毒素と結合し、それらの侵入を防いでいる。
- II～III型アレルギー抗体、Rh抗体補体系を活性化する。

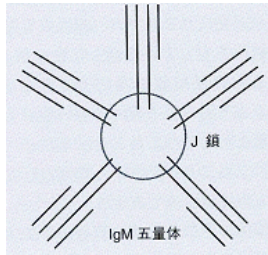
IgG



IgM

- 血流中における感染防御の第一線を担っている。
- 感染初期に作られ、分子が大きく、1つで約10個のウイルスを相手にする。
- 寿命が約5日と短命で、下等脊椎動物にとって唯一の抗体。
- 抗原を凝集する作用と、補体系の活性作用が強い。
- オプソニン作用を有する。
- 赤血球抗体、ABO式血液型抗体。

IgM

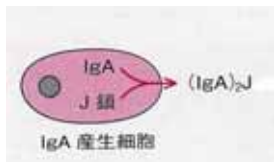


IgA

- 鼻汁、唾液、涙、胃液、気道、消化管、生殖器などの粘膜に多く含まれ、約80%を占める(分泌型IgA)。
- また、初乳に豊富に含まれ、赤ちゃんの生体防御に役立つ。
- 血清型IgAは血液中存在する。
- 局所免疫、分泌型で消化管や気管などの粘膜面で感染防御に関与している。

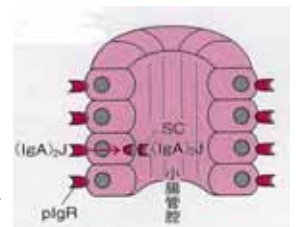
分泌型IgA抗体

- 腸管や唾液腺などの粘膜固有層にはIgAを産生する形質細胞が存在しており、産生されたIgAは同じ形質細胞で産生されたJ鎖と結合してダイマー型となって細胞外に分泌される。



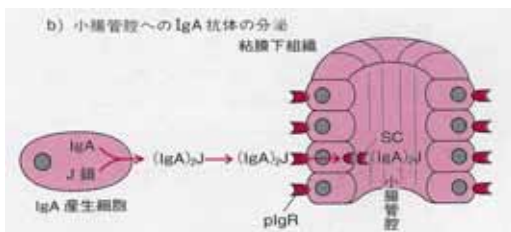
分泌型IgA抗体の分泌機構

- IgAダイマーが上皮細胞の中間間を通過する際に分泌成分(Sc)との結合が起こり、分泌型IgAになる。
- 分泌成分(Sc)は粘膜や分泌腺の腺腔の上皮細胞によって産生される。
- この分泌成分は粘膜中に存在するタンパク分解酵素からIgAを保護する役目をもっている。

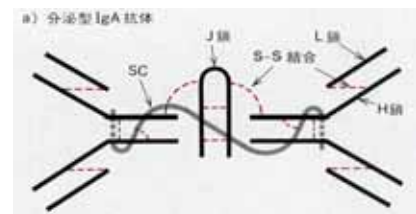


pIgR: 多量体免疫グロブリンレセプター

小腸管腔へのIgA抗体の分泌



分泌型IgA抗体の構造



- IgAダイマーに分泌成分(Sc)が結合しているため分子量は約390,000である。

血清中のIgA抗体

- 分子量約170,000のモノマーとダイマーの形で存在している。
- IgAモノマー2個がJ鎖により結合した構造をしている。



IgE

- 血液中に一定量存在するが、ごく微量。健康人中最も量的に少ない。
- 寄生虫の感染とアレルギー疾患時に分泌される。
- 消化管内の寄生虫感染を防いだり、即時型アレルギーに関与している。肥満細胞、好塩基球上に受容体が存在する。
- 補体結合能をもたないため補体の活性化しない。

IgD

- 血液にごく微量にしかなく、その正体は不明。
- B細胞の分化・増殖と関係？
- リンパ球の機能に影響を与える。
- 新生児のリンパ球に存在する。

抗体戦隊

クッツケンジャー



抗体の特徴

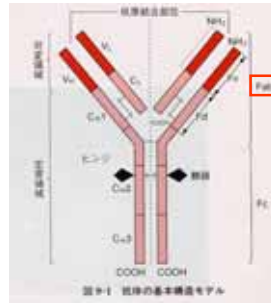
	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
H鎖	μ				
L鎖	すべて か				
二量体を1とした単位数	5	1	1	1か2	1
全Ig中の割合	10	<1	75	15	<1
半減期(日)	5	3	25	2	6
補体活性化	+++	-	++	-	-
貪食細胞との結合	-	-	+	-	-
肥満細胞との結合	-	-	-	-	+

9. 抗体の多様性

私たちの身体はどんな抗原(病原体)が侵入しても、ぴったり合う抗体をつくることができる。

- その数がなんと、1兆個以上にもなる。
- 今から1万年後に突然現れる生物にも、はたまた地球上に存在しない異物に対しても、抗体を作って対処できると言われている。
- では、体内ではどのようにしてこのような様々な種類の抗体が作られているのか？

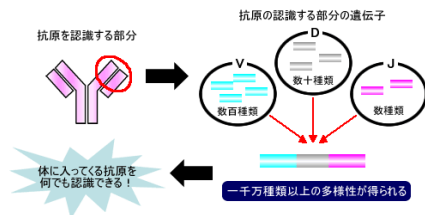
天文学的な数字の抗体をつくるには、Fabのアミノ酸の配列を入れ替えればいい



- 2箇所では抗原と結合するわけですが、ここを「Fab」といいます。
- Fabは、400個以上のアミノ酸がつながったものです。
- その配列は変幻自在に変わります。
- 実はこれがとても重要な点なのです。

抗体の多様性生成の遺伝学的原理

- 遺伝子の組み合わせによって、一千万種類以上の抗体が作られている。(利根川進の発見)。



10. 抗体をつくるのはB細胞

B細胞が抗体産生細胞へ増殖・分化する過程で産生される抗体のクラスが変わる

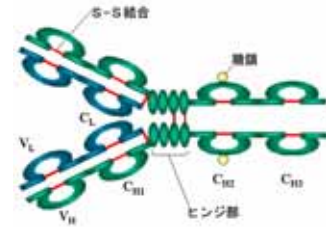
- B細胞は抗原と反応すると、抗体産生細胞へと増殖・分化する。
- 細胞膜に結合せずに、細胞外に分泌される。



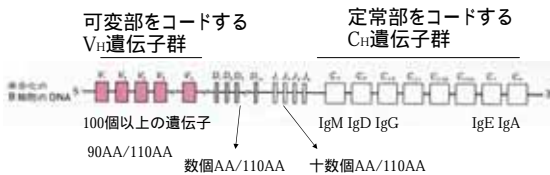
11. B細胞の分化の過程で抗体の遺伝子の組換えが起こる

11.1 H鎖とL鎖の遺伝子は多数の遺伝子断片からなる

抗体分子の構造

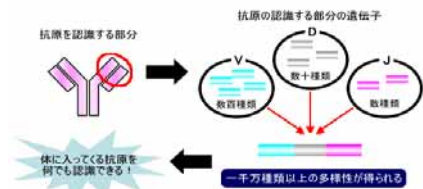


抗体のH鎖をコードする遺伝子群



抗体の多様性生成の遺伝学的原理

- 遺伝子の組み合わせによって、一千万種類以上の抗体が作られている。(利根川進の発見)。

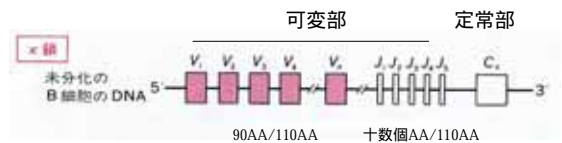


抗体の数

- V_H を200個と仮定
- Dは15個
- J_H は4個

$$200 \times 15 \times 4 = 12,000 \text{種類}$$

抗体のL()鎖をコードする遺伝子群



抗体の鎖をコードする遺伝子群

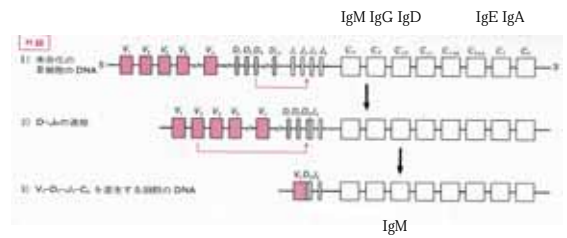
- V 遺伝子-2個
- J 遺伝子-3個
- C 遺伝子

11.2 幹細胞がB細胞や抗体産生細胞に分化する過程で抗体遺伝子の組換えが起こる

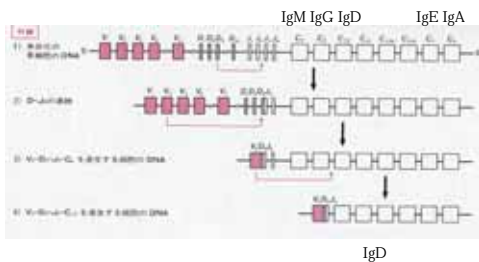
免疫グロブリン(Ig)の組成

	H鎖	L鎖
IgG	鎖	鎖 または 鎖
IgM	μ鎖	
IgA	鎖	
IgE	鎖	
IgD	鎖	

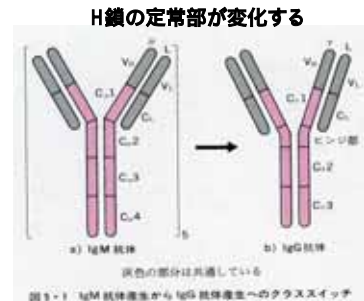
抗体のH鎖をコードする遺伝子群の組換え



IgMからIgD抗体のクラススイッチ



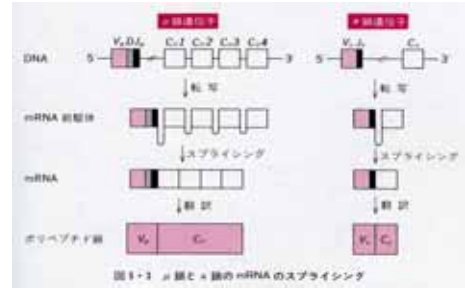
IgM抗体産生からIgG抗体産生へのクラススイッチ



クラススイッチ

- 抗体の可変部を変えずにH鎖定常部の構造が変化する現象
- 受け取ったサイトカインの種類によりどのクラスにスイッチするか決まる。
- **TGF-** は、B細胞に作用するとIgAへのクラススイッチを誘導する。
- **IL-4**は**IFN-** の機能に拮抗的にはたらく。**IL-4**によりB細胞ではIgEへのクラススイッチが促進される。
- ex) IL4 IgM IgE INF IgM IgG

μ鎖(M)と 鎖(E)のmRNAのスプライシング



L鎖はいずれかの鎖が合成される。

- 遺伝子の再編成がうまくいかないときは、
- 遺伝子の再編成
- L鎖は一方の遺伝子が発現すると他方は発現しない。

問1. 免疫グロブリン分子に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- 免疫グロブリン分子は2本のH鎖と2本のL鎖がジスルフィド結合しており、還元するとFab断片とFc断片に分割される。
- 免疫グロブリン遺伝子の組換えにより、免疫グロブリン分子可変領域のアミノ酸配列の多様性が生じる。
- 免疫グロブリン分子の5種類のクラスは、Fab断片の特異性により分類される。
- 免疫グロブリン分子と抗原は、疎水性相互作用、水素結合などの非共有結合により結合する。

問1. 免疫グロブリン分子に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- 免疫グロブリン分子は2本のH鎖と2本のL鎖がジスルフィド結合しており、還元するとFab断片とFc断片に分割される。
- 免疫グロブリン遺伝子の組換えにより、免疫グロブリン分子可変領域のアミノ酸配列の多様性が生じる。
- 免疫グロブリン分子の5種類のクラスは、Fab断片の特異性により分類される。
- 免疫グロブリン分子と抗原は、疎水性相互作用、水素結合などの非共有結合により結合する。

問2. 免疫グロブリンに関する次の記述のうち、正しいものはどれか。

- 免疫グロブリンは、アミノ酸配列が異なる可変部と、ほぼ一定した配列をもつ定常部からなる。
- 抗原は免疫グロブリンの定常部に結合する。
- 正常時において一番高い血中濃度を示す免疫グロブリンは、IgGである。
- 単クローン性(monoclonal)抗体は、多クローン性(polyclonal)抗体と異なり、単一の構造を持つ抗体分子である。

問2. 免疫グロブリンに関する次の記述のうち、正しいものはどれか。

- a. 免疫グロブリンは、アミノ酸配列が異なる可変部と、ほぼ一定した配列をもつ定常部からなる。
- b. 抗原は免疫グロブリンの定常部に結合する。
- c. 正常時において一番高い血中濃度を示す免疫グロブリンは、IgGである。
- d. 単クローン性(monoclonal)抗体は、多クローン性(polyclonal)抗体と異なり、単一の構造を持つ抗体分子である。

問3. 抗体に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a. 抗体のH鎖定常領域に対する受容体を介して、食細胞は効率よく抗原を取り込むことができる。
- b. 免疫グロブリンのL鎖には、鎖又は μ 鎖がある。
- c. IgEは、抗原と結合したのち、補体を活性化して炎症を起こす。
- d. 分泌型IgAは、粘膜面での微生物に対する防御反応に重要な役割を果たしている。

問3. 抗体に関する記述のうち、正しいものはどれか。

- a. 抗体のH鎖定常領域に対する受容体を介して、食細胞は効率よく抗原を取り込むことができる。
- b. 免疫グロブリンのL鎖には、鎖又は μ 鎖がある。
- c. IgEは、抗原と結合したのち、補体を活性化して炎症を起こす。
- d. 分泌型IgAは、粘膜面での微生物に対する防御反応に重要な役割を果たしている。

問4. 免疫グロブリンに関する次の記述のうち、正しいものはどれか。

- a. 花粉による即時型アレルギー反応は主にIgEが関係する。
- b. IgGは胎盤を通過し胎児に移行するため、新生児の感染防御に関与する。
- c. IgAは血液中のみならず、唾液、初乳、小腸分泌液などにも存在する。
- d. IgMは補体結合能を持たず溶菌反応に関与しない。

問4. 免疫グロブリンに関する次の記述のうち、正しいものはどれか。

- a. 花粉による即時型アレルギー反応は主にIgEが関係する。
- b. IgGは胎盤を通過し胎児に移行するため、新生児の感染防御に関与する。
- c. IgAは血液中のみならず、唾液、初乳、小腸分泌液などにも存在する。
- d. IgMは補体結合能を持たず溶菌反応に関与しない。

特別演習問題 2007

問121 免疫グロブリンに関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 免疫グロブリン分子は、高分子のH鎖と低分子のL鎖が2本ずつ1組となって形成される。
- b 免疫グロブリン分子は、ペプシンで消化するとFab断片とFc断片に分割される。
- c 免疫グロブリン分子の5種類のクラスは、H鎖の違いにより分類される。
- d 免疫グロブリン分子のFc部は抗原決定基と結合し、Fab部は好中球などのFab受容体と結合する。

1(a, b) 2(a, c) 3(a, d) 4(b, c) 5(b, d) 6(c, d)

問121 免疫グロブリンに関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 免疫グロブリン分子は、高分子のH鎖と低分子のL鎖が2本ずつ1組となって形成される。
- b 免疫グロブリン分子は、ペプシンで消化するとFab断片とFc断片に分割される。
- c 免疫グロブリン分子の5種類のクラスは、H鎖の違いにより分類される。
- d 免疫グロブリン分子のFc部は抗原決定基と結合し、Fab部は好中球などのFab受容体と結合する。

1(a, b) 2(a, c) 3(a, d) 4(b, c) 5(b, d) 6(c, d)

問122 抗体に関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 抗体の遺伝子の組換えは、B細胞の分化の過程で起こる。
- b 抗体のH鎖の変換領域に対する受容体を介して、食細胞は効率よく抗原を取り込むことができる。
- c IgMの特徴は、補体系を活性化する作用が強いことである。
- d 血清型IgAは、粘膜面での微生物に対する防御反応に重要な役割を果たしている。

1(a, b) 2(a, c) 3(a, d) 4(b, c) 5(b, d) 6(c, d)

問122 抗体に関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 抗体の遺伝子の組換えは、B細胞の分化の過程で起こる。
- b 抗体のH鎖の変換領域に対する受容体を介して、食細胞は効率よく抗原を取り込むことができる。
- c IgMの特徴は、補体系を活性化する作用が強いことである。
- d 血清型IgAは、粘膜面での微生物に対する防御反応に重要な役割を果たしている。

1(a, b) 2(a, c) 3(a, d) 4(b, c) 5(b, d) 6(c, d)

問58 抗体に関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。(92回)

- a IgMは初回の免疫により分泌される主要な抗体である。
- b IgEは健康人の血液中で最も濃度の低い抗体である。
- c IgGとIgMは胎盤を通過できる。
- d IgAを消化液中での分解から保護する分泌成分は、小腸上皮細胞のポリIg受容体に由来する。
- e IgMからIgAへのクラススイッチにはインターロイキン-1が関与する。

1(a, b, c) 2(a, b, d) 3(a, b, e)
4(b, c, d) 5(b, c, e) 6(c, d, e)

問58 抗体に関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。(92回)

- a IgMは初回の免疫により分泌される主要な抗体である。
- b IgEは健康人の血液中で最も濃度の低い抗体である。
- c IgGとIgMは胎盤を通過できる。
- d IgAを消化液中での分解から保護する分泌成分は、小腸上皮細胞のポリIg受容体に由来する。
- e IgMからIgAへのクラススイッチにはインターロイキン-1が関与する。

1(a, b, c) 2(a, b, d) 3(a, b, e)
4(b, c, d) 5(b, c, e) 6(c, d, e)