

ついで複雑な経路で次々と補体が反応し、最終的には病原体や感染細胞を穿孔させるに至る。この古典経路 (classical pathway) のほかに、細菌などが抗体非依存性に C3, B 因子, D 因子を活性化することにより反応が開始する第二経路 (alternative pathway) と、微生物表面の糖鎖に血清中のマンノース結合レクチンなどが結合して活性化されるレクチン経路 (lectin pathway) が存在する。補体系蛋白の先天的異常および欠損により、SLE 様症状, Raynaud 症候群, 血管性浮腫, 易感染性などさまざまな皮膚症状を示すことがある。

## b. 免疫担当細胞 immunocompetent cells

### 1. 一般的な免疫担当細胞 immunocompetent cells in general

#### 1) T 細胞 T cell ★

T 細胞受容体をもつ細胞で、自己の MHC を介して抗原情報を認識する細胞である (図 1.51 参照)。骨髄で産生されるが胸腺で機能性を獲得するため、T 細胞は胸腺依存性に存在する。機能上、T 細胞は CD4 陽性のヘルパー T 細胞 (helper T cell ; Th) と CD8 陽性の細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T cell ; Tc) とに大別される。

Th は細胞表面に CD4 を有する。抗原刺激を受けていない Th (ナイーブ T 細胞, naive T cell, Th0) は MHC class II をもつ抗原提示細胞や B 細胞に反応する。そのとき Th0 は周囲環境に存在するサイトカインの種類によって、Th1, Th2, Th17, Treg のいずれかに分化する (図 1.51 参照)。この分化誘導にはそれぞれ特異的な転写因子がかかわっており、主要制御因子 (master regulator) という。

Th1 は IL-2 や IFN- $\gamma$  などのサイトカインを分泌し組織球 (マクロファージ) などを活性化させ、さまざまな炎症反応を惹起することで主に細胞性免疫 (cellular immunity) を誘導する。一方、Th2 は IL-4 や IL-5 などを分泌し、B 細胞を活性化して抗体を産生し、異物を不活性化させる [液性免疫 (humoral immunity)]。Th1 は主に IV 型アレルギー、Th2 は I 型アレルギー (アトピー性疾患) の発症に関与していると考えられている。

Th17 は IL-17 を産生し、慢性炎症性疾患や自己免疫疾患に関与する。核内のレチノイン酸受容体関連オーファン受容体  $\gamma$ t (retinoid-related orphan receptor  $\gamma$ t ; ROR $\gamma$ t) を主要制御因

### Th1/Th2 バランス

MEMO 

### 自然リンパ球 (innate lymphoid cells ; ILC)

MEMO 

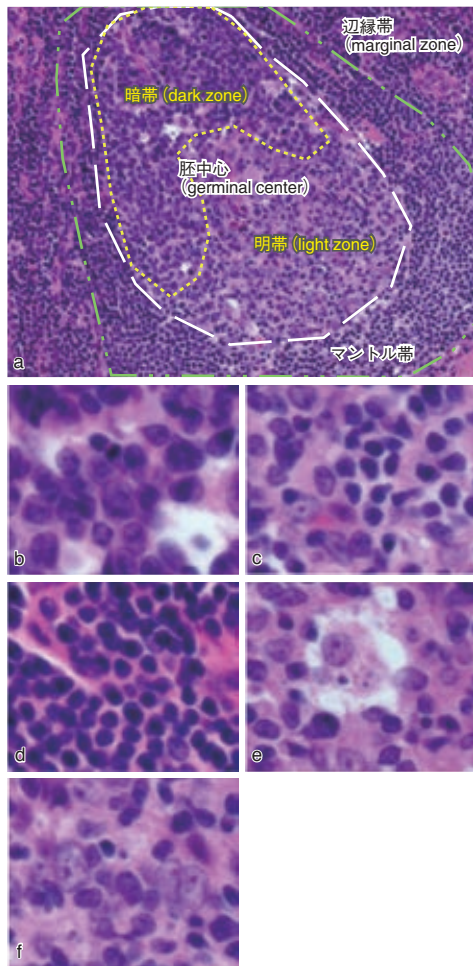


図 1.53 リンパ濾胞 (a) とリンパ濾胞を構成する細胞 (b～f)

a: リンパ濾胞の全体。胚中心は明帯 (light zone) と暗帯 (dark zone) に分かれ、構成細胞が異なる。b: 中心芽細胞 (centroblast)。大型で、核のくびれや核小体が目立つ。c: 中心細胞 (centrocyte)。中～小型で細胞質に乏しい。d: 辺縁帯の細胞。小型で塩基性、やや核が偏在 (形質細胞に類似)。e: tingible body macrophage。成熟する過程でアポトーシスに至った B 細胞を貪食。f: 濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell)。大型で核が明るい。中心細胞と相互作用。

子として Th0 から誘導され、IL-23 刺激により生存維持される。上皮細胞や線維芽細胞を介して好中球を活性化し、細菌および真菌の排除や組織のリモデリングに関与する。乾癬や関節リウマチなどの炎症維持にも重要な役割を果たしている。

Treg (制御性 T 細胞, regulatory T cell) は CD4, CD25, Foxp3 陽性で特徴づけられる。免疫を抑制する作用を有し、免疫寛容をつかさどる。自己免疫疾患の発症抑制や、接触皮膚炎などアレルギー性疾患の終息にかかわる。

Tc は CD8 をもち、これを介して MHC class I に接着して、細胞傷害性の免疫を起こす (図 1.51 参照)。これにより非自己の細胞や細胞内感染をした細胞は、細胞ごと破壊される。よって、移植免疫や腫瘍免疫、ウイルス感染において重要な役割を果たしている。

また免疫反応を生じた後の Th, Tc の一部はメモリー T 細胞として血中や毛包周囲にとどまり、再度の感染や感作に備えているとされる。

## 2) B 細胞 B cell ★

骨髄において造血幹細胞から派生、分化し、リンパ節や脾臓、末梢組織において外来性抗原に反応し抗体産生細胞 [形質細胞 (plasma cell)] へと分化することで抗体を産生する細胞である。また、MHC class II をもち、抗原提示細胞として T 細胞の活性化を行う。B 細胞はその表面に免疫グロブリンを発現しており、これが対応する抗原と結合することで活性化、T 細胞へ情報を伝える。

抗原刺激を受けたナイーブ B 細胞はリンパ濾胞に入り、胚中心の暗帯 (dark zone) で大型の濾胞中心芽細胞 (centroblast) になり分裂増殖する (図 1.53)。その後中型の濾胞中心細胞 (centrocyte) に分化して明帯 (light zone) に移動し、濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell) や濾胞ヘルパー T 細胞と相互作用し、免疫グロブリンのクラススイッチを行う。ここで一部の B 細胞はアポトーシスに陥り、組織球 (tingible body macrophage) によって貪食される。生き残った B 細胞は辺縁帯 (marginal zone) に移動し、最終的に形質細胞へ分化して抗体を産生する (図 1.54)。一部はメモリー B 細胞に分化し、再感染時に迅速に抗体を産生できるよう備えている。

## 3) 組織球 (マクロファージ) histiocyte (macrophage) ★

骨髄由来細胞で、真皮に固有のものと血中の単球 (mono-

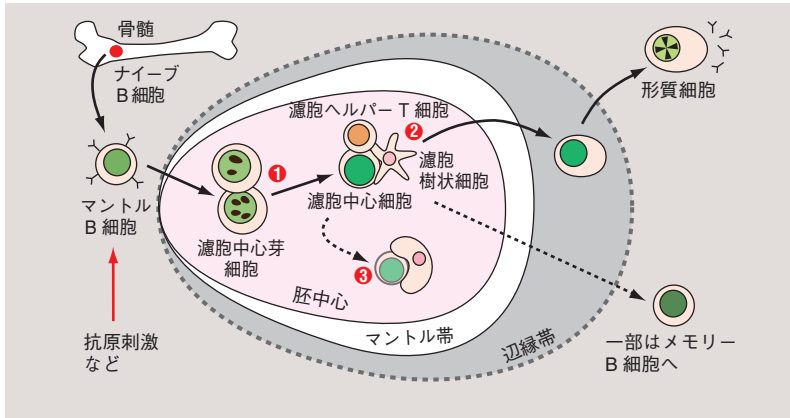


図 1.54 B 細胞の分化

①濾胞中心芽細胞は分裂して濾胞中心細胞となる。②濾胞中心細胞は濾胞ヘルパーT細胞や濾胞樹状細胞と作用し、教育や、選択、クラススイッチが行われる。③一部の濾胞中心細胞はアポトーシスを起こし、組織球に貪食される。

cyte) が遊走してきたものがあり、主に  $\text{IFN-}\gamma$  によって誘導される。強い貪食作用をもち、貪食した抗原の蛋白をプロテアソーム (proteasome) によってペプチドにまで分解し、その抗原情報を MHC class II に載せて T 細胞に提示する (抗原提示細胞, 図 1.51 参照)。また、炎症の際には増殖し、局所に遊走して  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$ ,  $\text{IL-8}$ ,  $\text{IFN-}\alpha$  など種々のサイトカインを遊離し、病原体の食作用や感染細胞の傷害を引き起こす。組織球同士が融合して巨細胞を形成することもあり、慢性の炎症においては肉芽腫を形成する中心的細胞となる (2章 p.46 参照)。

マクロファージは活性化の様式から、Th1 に作用し抗菌作用をもつ M1 マクロファージ (CD80 陽性) と、Th2 に作用し組織修復や寄生虫排除などにかかわる M2 マクロファージ (CD163 陽性) に大別される。特に真皮血管周囲に常在する M2 マクロファージは、各種アレルギー性疾患にかかわることが最近示されている (MEMO 参照)。

#### 4) 肥満 (マスト) 細胞 mast cell ★

I 型アレルギーの中心的細胞である。表面に IgE に対する高親和性レセプター ( $\text{Fc}\epsilon\text{R1}$ ) をもち、細胞内にヒスタミンなどの炎症性物質を大量に含む。IgE と結合し、なおかつその IgE に反応する抗原が結合したときに活性化し、種々の化学伝達物質を細胞外に放出する (図 1.30 参照)。この物質はヒスタミンおよびヘパリンが主成分であり、そのほか、好中球遊走因子 (neutrophil chemotactic factor; NCF), アナフィラキシー好酸球遊走因子 (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis; ECF-A), トリプターゼやキマーゼなどの各種酵素, 腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor; TNF) 様物質などが知られている。また、炎症起因物質であるプロスタグランジン, ロイコトリエン,  $\text{IL-3}$ ,  $\text{IL-4}$ ,  $\text{IL-5}$ , 血小板活性因子などを産生し、放出

iSALT と皮膚炎, 海綿状態

MEMO 



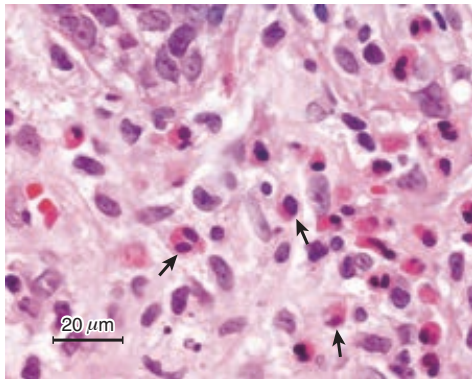


図 1.55 好酸球 (eosinophil)  
胞体が好酸性であり、エオジンに強く赤く染まり複数の核を有する。

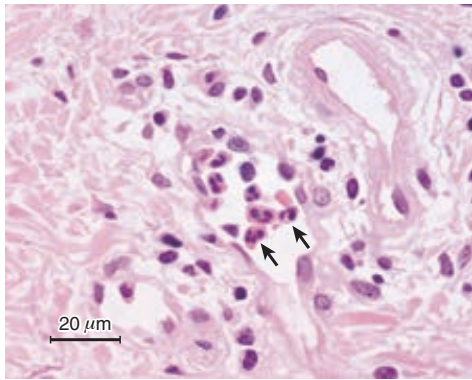


図 1.56 好中球 (neutrophil)  
皮膚における好中球は好酸球より胞体の好酸性が少し落ちる。しかし、多核の分葉核を呈する。

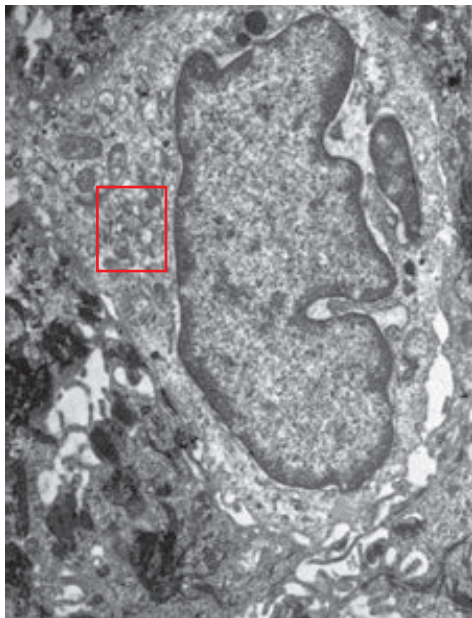


図 1.57 Langerhans 細胞の電子顕微鏡像  
赤枠で囲った部分の拡大像を図 1.58 に示す。

することもある。これらによって真皮の浮腫が生じ、紅斑や膨疹として認められる。蕁麻疹はこの反応が主体となって生じ、肥満細胞症は肥満細胞の腫瘍性増殖によって全身でこの反応がみられる疾患である。

## 5) 好酸球 eosinophil ★

好酸球は、貪食作用や細胞傷害性の作用をもち、アトピー性疾患（I型アレルギー）や自己免疫性水疱症、寄生虫疾患などに関与する。形態学的には好酸性の特徴的な顆粒を多数有し、MBP (major basic protein) や ECP (eosinophil cationic protein) といった細胞傷害性蛋白を含む（図 1.55）。IL-3, IL-5, GM-CSF などによって活性化する。正常皮膚にはほとんど存在しない。

## 6) 好中球 neutrophil ★

貪食作用をもち、とくに細菌感染時に主役を演じる細胞である（図 1.56）。IgG や C3b が接合した状態の（オプソニン化された）細菌をとくに強く捕食し、顆粒中の MPO (myeloperoxidase) などを介して殺菌される。正常皮膚にはほとんど存在しない。皮膚疾患においては、感染以外の炎症性疾患でも好中球の活性化がみられる。尋常性乾癬<sup>スリート</sup>、Sweet 症候群、無菌性膿疱などで好中球浸潤（膿瘍）がみられる。

## 7) 好塩基球 basophil ★

好中球や好酸球とともに顆粒球に属し、好塩基性の顆粒を多数もつ細胞である。顆粒内にはヒスタミンやロイコトリエンをもち、細胞表面に FcεR I を有する。I 型アレルギーに関与し、肥満細胞とほぼ同様の働きをされると考えられている。

## 2. 皮膚に特異的な免疫担当細胞 immunocompetent cells specific to skin

ランゲルハンス

### 1) Langerhans 細胞 Langerhans cell ★

樹状細胞 (dendritic cell) に属する骨髄由来細胞であり、細胞質内にテニスラケット型をしたバーバック顆粒を有することを特徴とする（図 1.57, 1.58）。皮膚固有の抗原提示細胞で、E-カドヘリンを介して角化細胞と結合して存在し、外来抗原

に対する見張り (sentinel) としての機能を果たしている。T 細胞に抗原提示を行う際には表皮から離れ、リンパ管を伝って所属リンパ節に達すると考えられている (図 1.59 参照)。細胞表面には MHC class II のほかに、ヒトでは CD1a, CD207 ( langerin ) および S-100 蛋白を有しており、他の細胞と区別するマーカーとして利用できる。抗原刺激を受けると、角化細胞から分泌される GM-CSF, TNF- $\alpha$  などの作用によって CD80, CD86 を発現し、T 細胞の強力な活性化作用を有するようになる。また、IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  といったサイトカインを自身も産生し、免疫機構の活性化に関与する。一方で外来抗原のない定常状態においては、Langerhans 細胞は自己抗原を T 細胞に提示し、免疫寛容にかかわっていると考えられている。

近年、Langerhans 細胞表面に Fc $\epsilon$ R I の発現が見出され、アトピー性皮膚炎患者でこのレセプターと IgE が多数結合していることが判明した。この IgE が強くダニ抗原などを認識し、T 細胞に抗原提示をすることを考えられている。

GVHD の皮膚病変では Langerhans 細胞の消失が認められ、GVHD 診断上の重要な所見となっている。また、紫外線 (とくに UVB) 照射により細胞数や機能が抑制され、紫外線療法の機序の一つとして考えられている。

## 2) 角化細胞 keratinocyte ★

角化細胞は角化作用だけではなく、皮膚免疫にも関与している。その主な役割は、各種サイトカインを産生して分泌し、免疫細胞の活性化を促すことである (表 1.5)。とくに、IL-1 $\alpha$  は角化細胞内に大量に存在している。炎症や外傷、皮膚バリア機能低下によって角化細胞が傷害されると IL-1 $\alpha$  や IL-3, IL-6, GM-CSF など種々なサイトカインが放出され、真皮内のリンパ球や組織球 (マクロファージ)、血管内皮細胞の活性化を惹起し炎症反応を引き起こす。

## 3) 真皮樹状細胞 dermal dendritic cell

真皮上層に存在する骨髄由来の細胞で、CD14 などを発現する。真皮に常在し、自然免疫に関与する。また必要に応じて所属リンパ節に移動し、抗原提示細胞としても機能する。

乾癬 (15 章 p.281) では、定常状態ではみられない形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cells ; pDC) や炎症性樹状細胞がみられ、病態形成の重要な役割を担っていると考えられている。

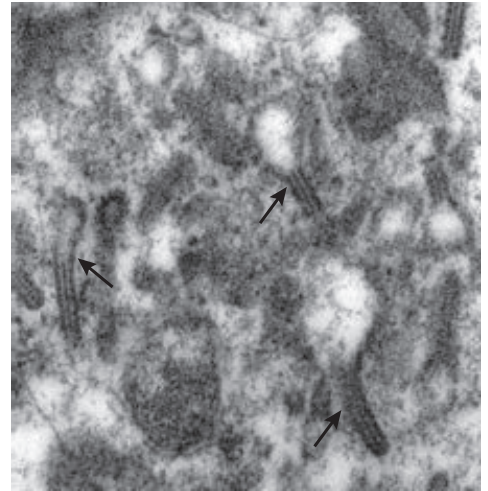


図 1.58 バーベック顆粒 (矢印, Birbeck granule) 図 1.57 内の四角で囲った部分の拡大像。テニスのラケットのような形をしているためラケット小体とも呼ばれている。

表 1.5 角化細胞が産生する主なサイトカイン

--