

免疫系統

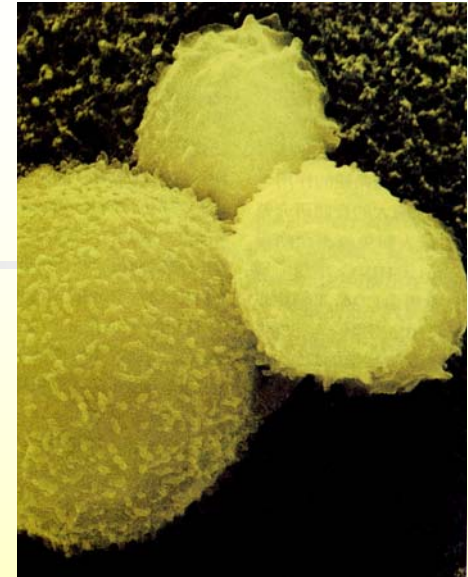
張鑑中老師

清華大學

分子與細胞生物研究所暨

生命科學系

ccchang@life.nthu.edu.tw

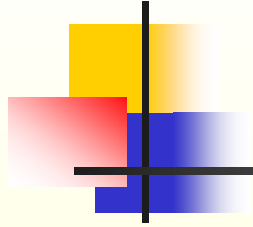




課程大綱：

1. 人類免疫系統概論
2. 對感染疾病的免疫反應
3. 影片欣賞





1. 人類免疫系統概論

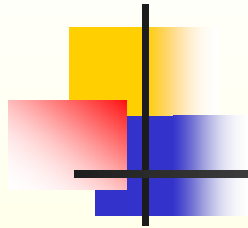
什麼是免疫系統？

即「自我防衛」系統

就功能而言，免疫系統可分為兩相關的作用，
即「辨識(recognition)」和「反應(response)」。
後者尚分為「效應功能反應(effector response)」
及「記憶反應(memory response)」。

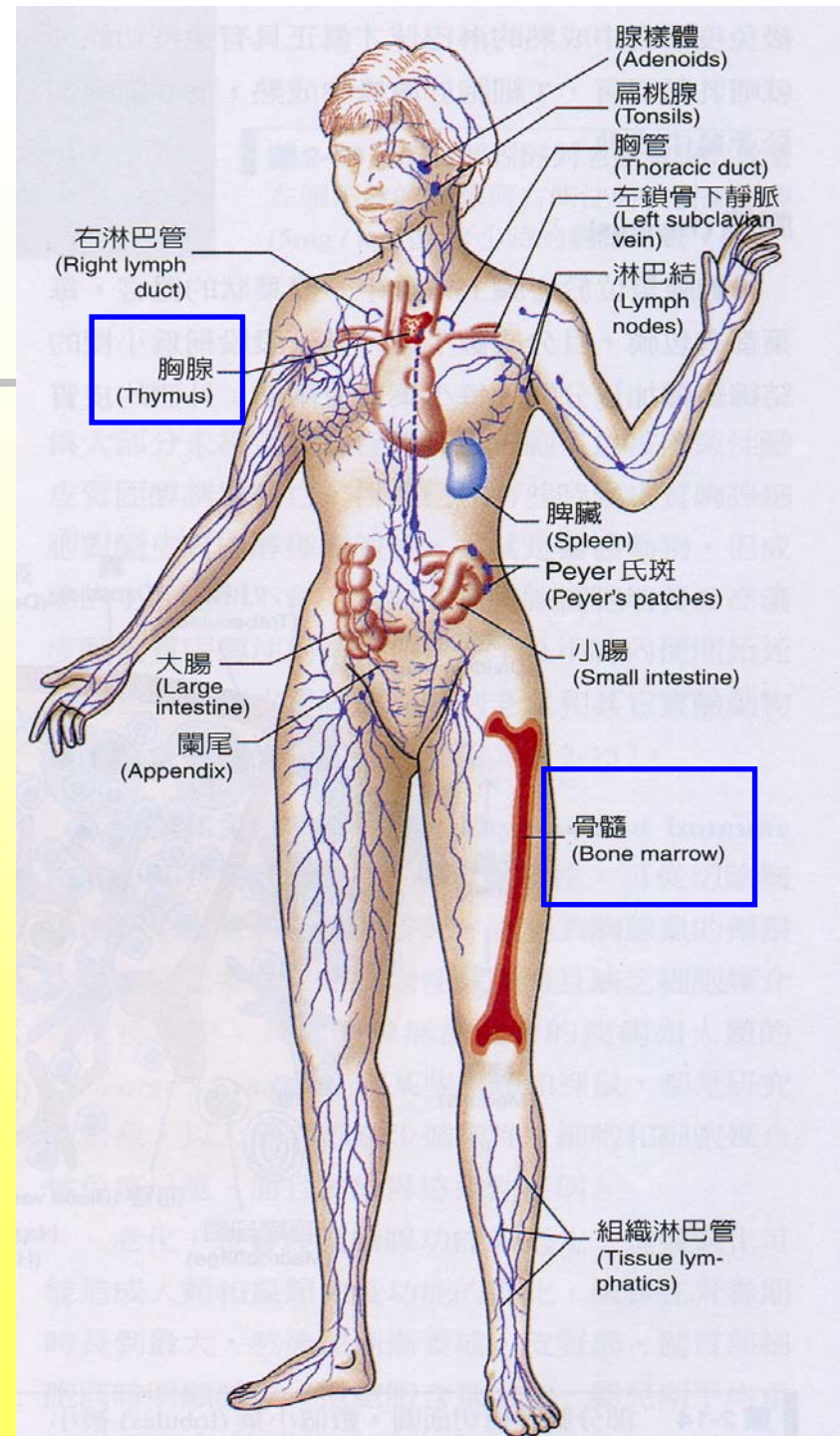
這兩種反應可以促成個體的「免疫力(immunity)」。

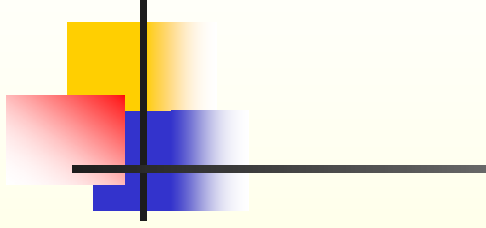
免疫系統在那裡？



主要分佈在人類的淋巴組織

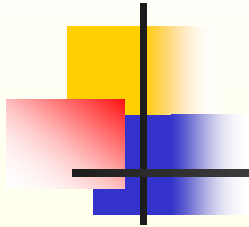
1. 初級淋巴器官：
如：骨髓、胸腺
2. 次級淋巴器官：
如：脾臟、扁桃腺、
淋巴結



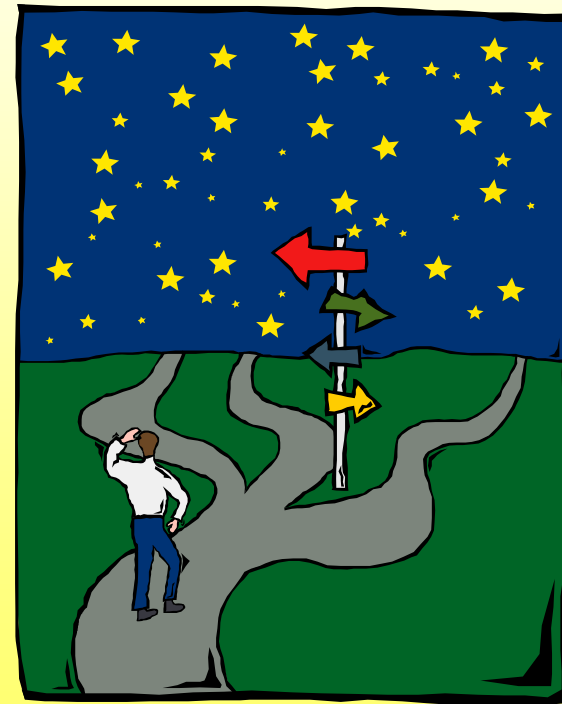


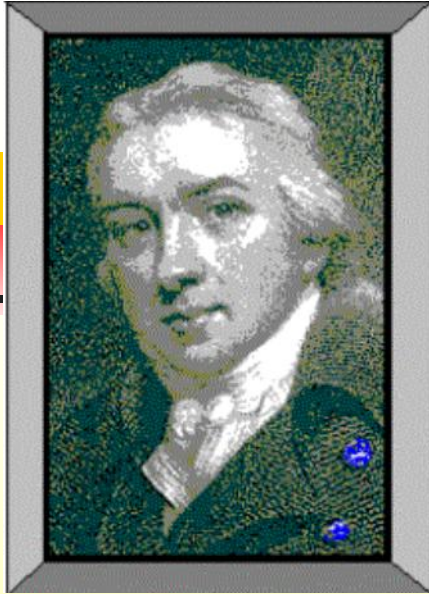
天花

Infectious diseases 傳染病



社群

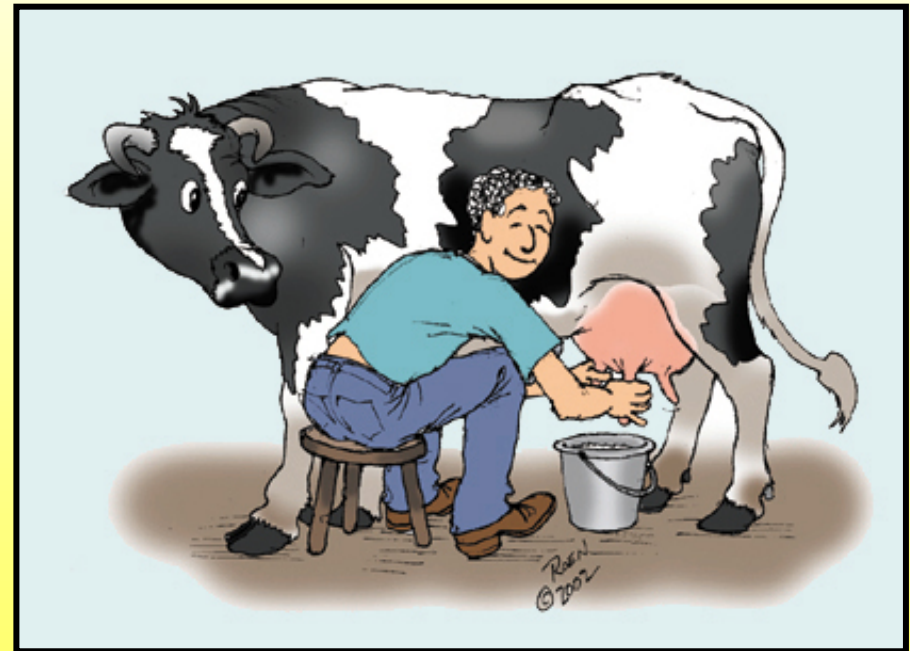




1798 Edward Jenner

Observation:

Milkmaids who contracted cowpox (牛痘)(a mild disease) were subsequently immune to smallpox (天花).



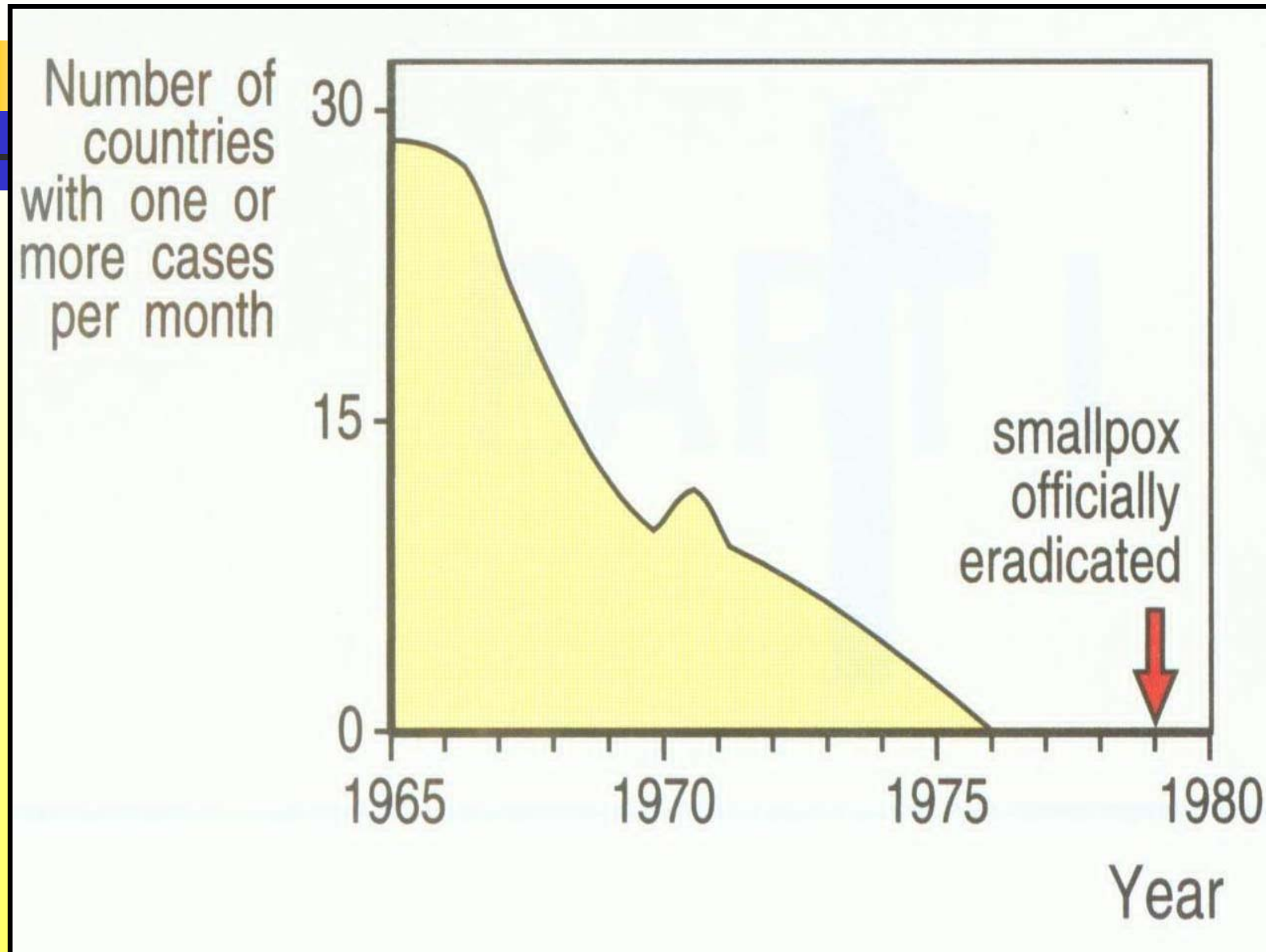


1798 Edward Jenner

Profound impact:

- (1) Jenner's technique of inoculating with cowpox (牛痘) to protect against smallpox (天花) spread quickly throughout Europe.
- (2) Began the science of Immunology (免疫學), the study of the body's response to foreign substances.

牛痘疫苗使人類對天花病毒產生了免疫力



疫苗使人類對許多傳染病都產生了免疫力

TABLE 1-1 Cases of selected infectious disease before and after the introduction of effective vaccines

Disease	ANNUAL CASES/YR		CASES IN 2004
	Prevaccine	Postvaccine	Reduction (%)
Smallpox	48,164	0	100
Diphtheria	175,885	0	100
Measles	503,282	37	99.99
Mumps	152,209	236	99.85
Pertussis (whooping cough)	147,271	18,957	87.13
Paralytic polio	16,316	0	100
Rubella (German measles)	47,745	12	99.97
Tetanus ("lockjaw")	1,314 (deaths)	26 (cases)	98.02
Invasive hemophilus influenzae	20,000	172	99.14

SOURCE: Adapted from W. A. Orenstein et al., 2005. *Health Affairs* 24:599.

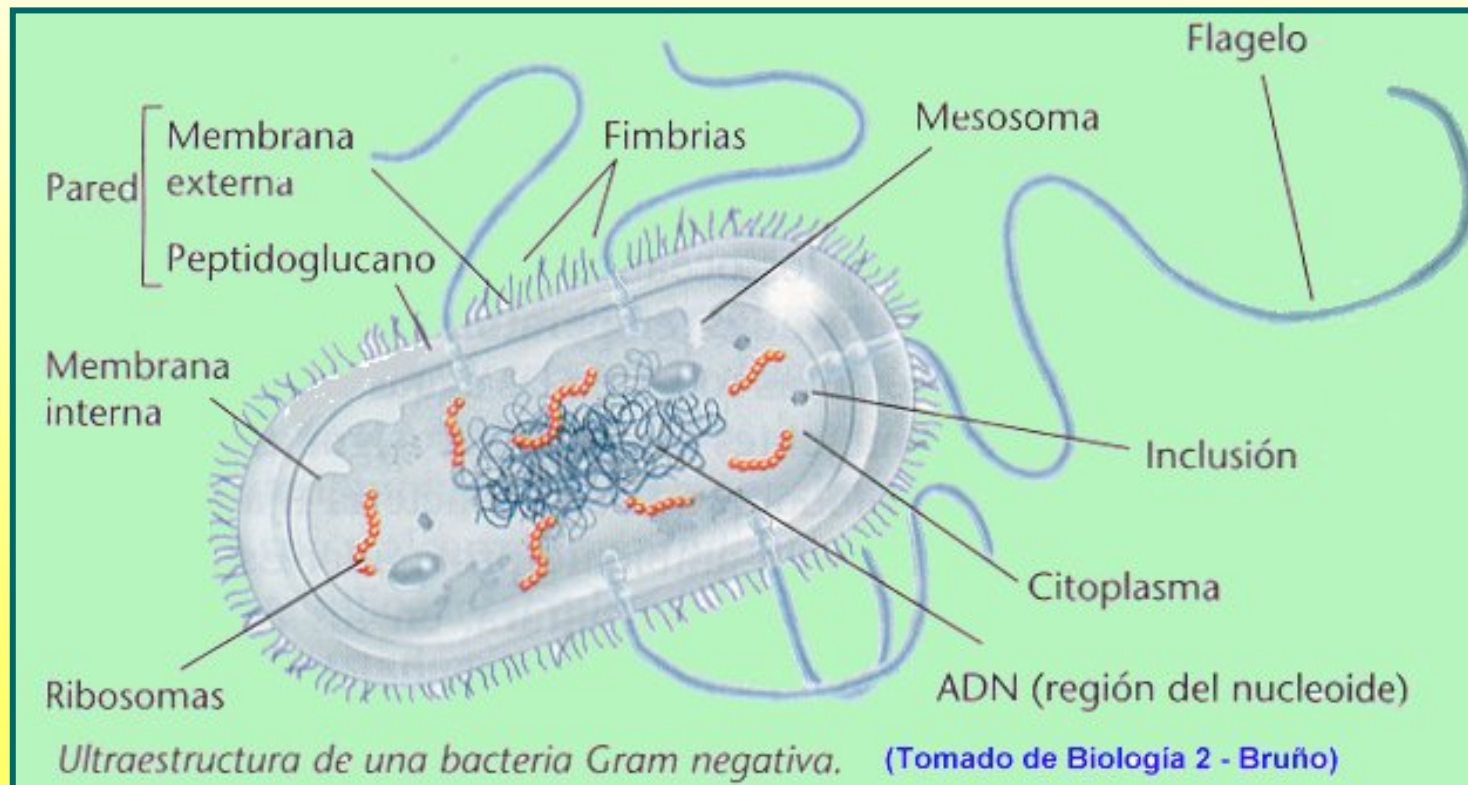
Table 1-1
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Robert Koch

Discovery of microbes or microorganisms

(微生物)

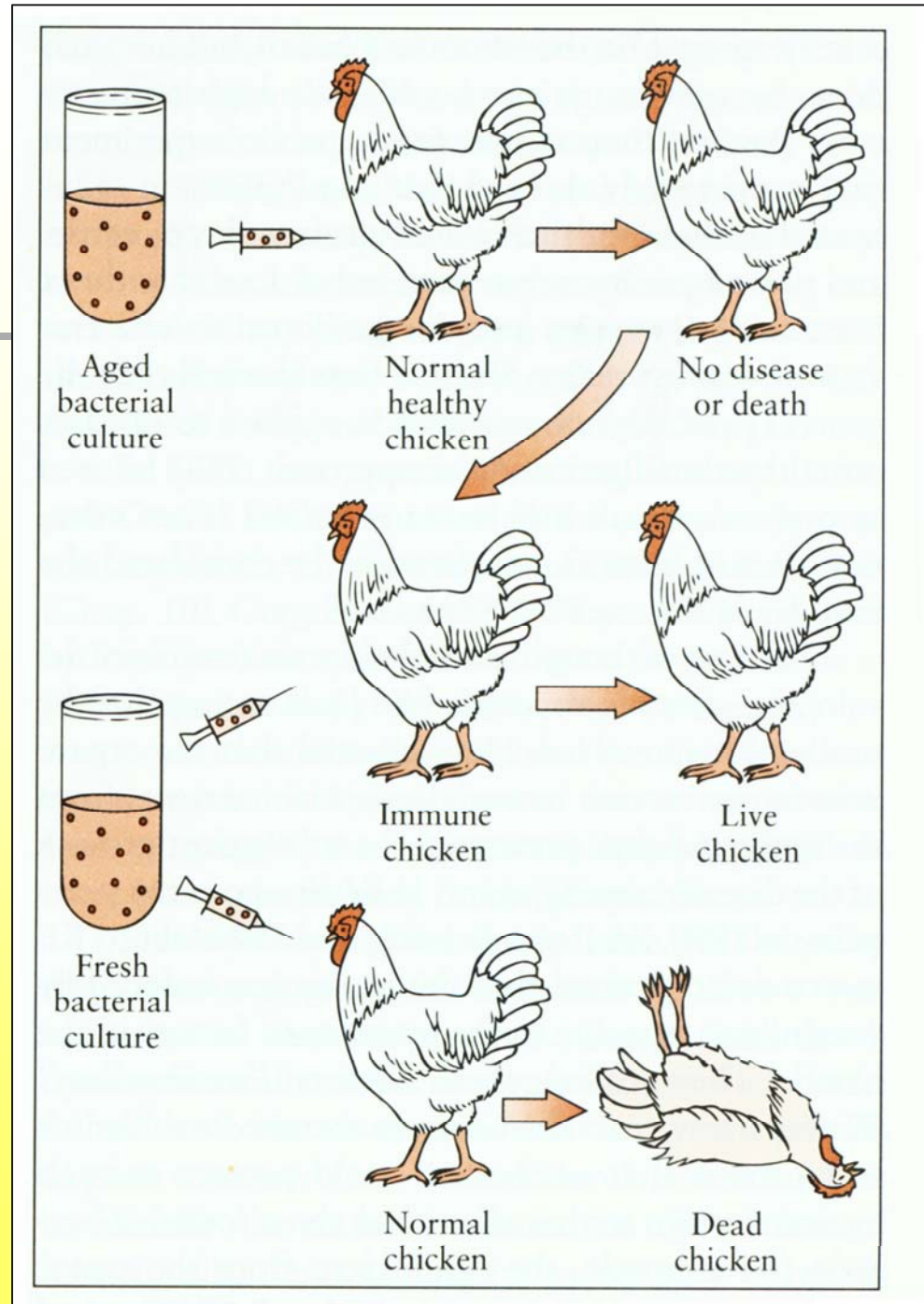
致病性微生物 Pathogens



Louis Pasteur

雞霍亂弧菌與雞霍亂

Observation:





Louis Pasteur

Reasoning:

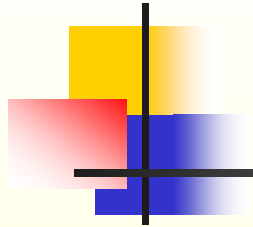
Aging had weakened the virulence of the pathogen and that such an attenuated strain (called vaccine) might be administered to protect against disease.



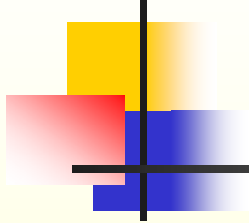
Louis Pasteur 替
Joseph Meister
接種狂犬病疫苗



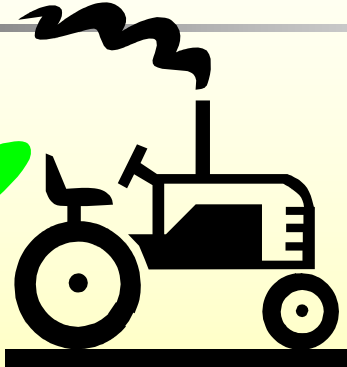
Figure 1-2
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company



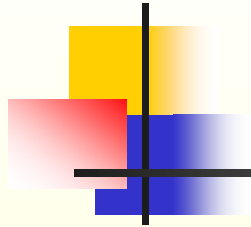
微生物中的成分，即抗原(antigen)，
刺激了免疫系統。



我每天遇到多少外來抗原？



免疫力(Immunity)



抗原
(Antigens)



Innate immunity

先天性免疫



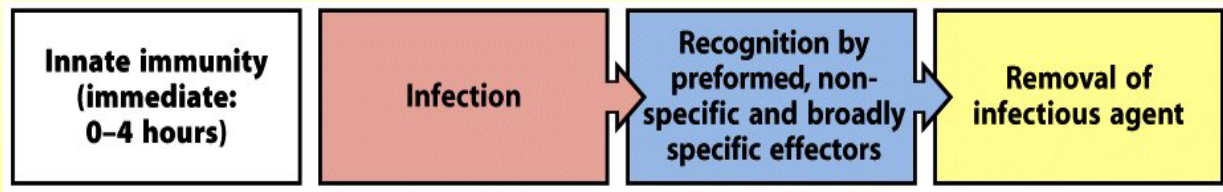
Adaptive immunity

後天性免疫

「先天性免疫」與「後天性免疫」的比較

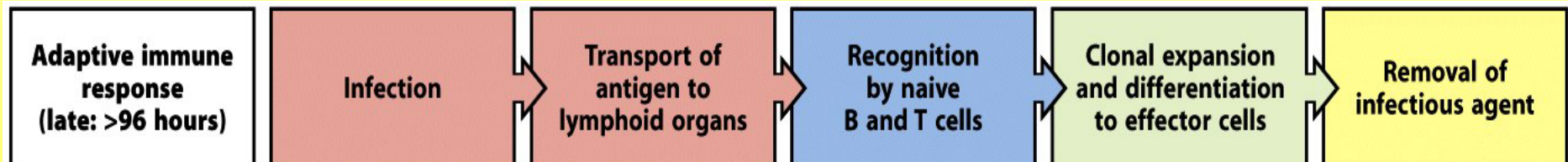
先天性

即時、無記憶性、專一性低



後天性

費時、有記憶性、專一性高





免疫力如何產生？

Innate (non-specific) immunity

先天性免疫

Adaptive (specific) immunity

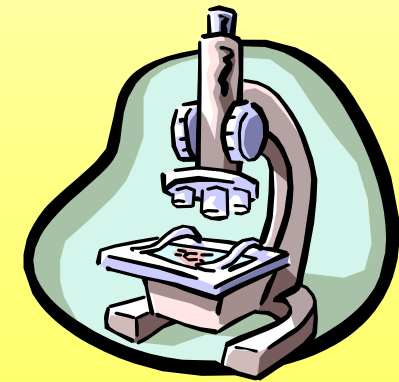
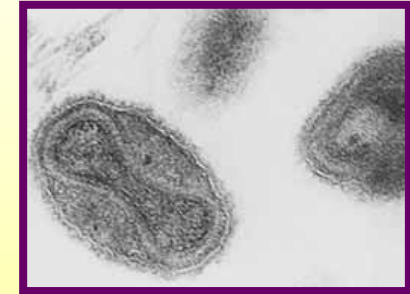
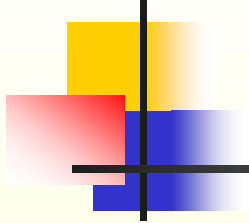
後天性免疫

先天性免疫

表 1-2 非專一性防禦摘要

類型	機轉
解剖性屏障	
皮膚	延緩微生物入侵的機械性屏障 酸性環境 (pH 3-5) 延緩微生物的生長
粘膜	正常菌和微生物競爭粘附處及營養 粘膜陷補外來微生物 纖毛將微生物推出體外
生理性屏障	
溫度	正常體溫抑制某些致病原生長 發燒反應抑制某些致病原生長
低 pH	胃內涵物的酸度殺死大部分吃進來的微生物
化學介質	分解酶分解細菌細胞壁 干擾素誘導未感染細胞呈抗病毒狀態 補體分解微生物或促進胞噬
胞噬 / 胞吞性屏障	各種細胞內化 (胞吞) 並破壞外來的大分子 特化細胞 (單核球, 中性球, 組織巨噬細胞) 內化 (胞噬), 殺死, 並消化整個微生物
發炎性屏障	組織

Breakthrough of view and technology



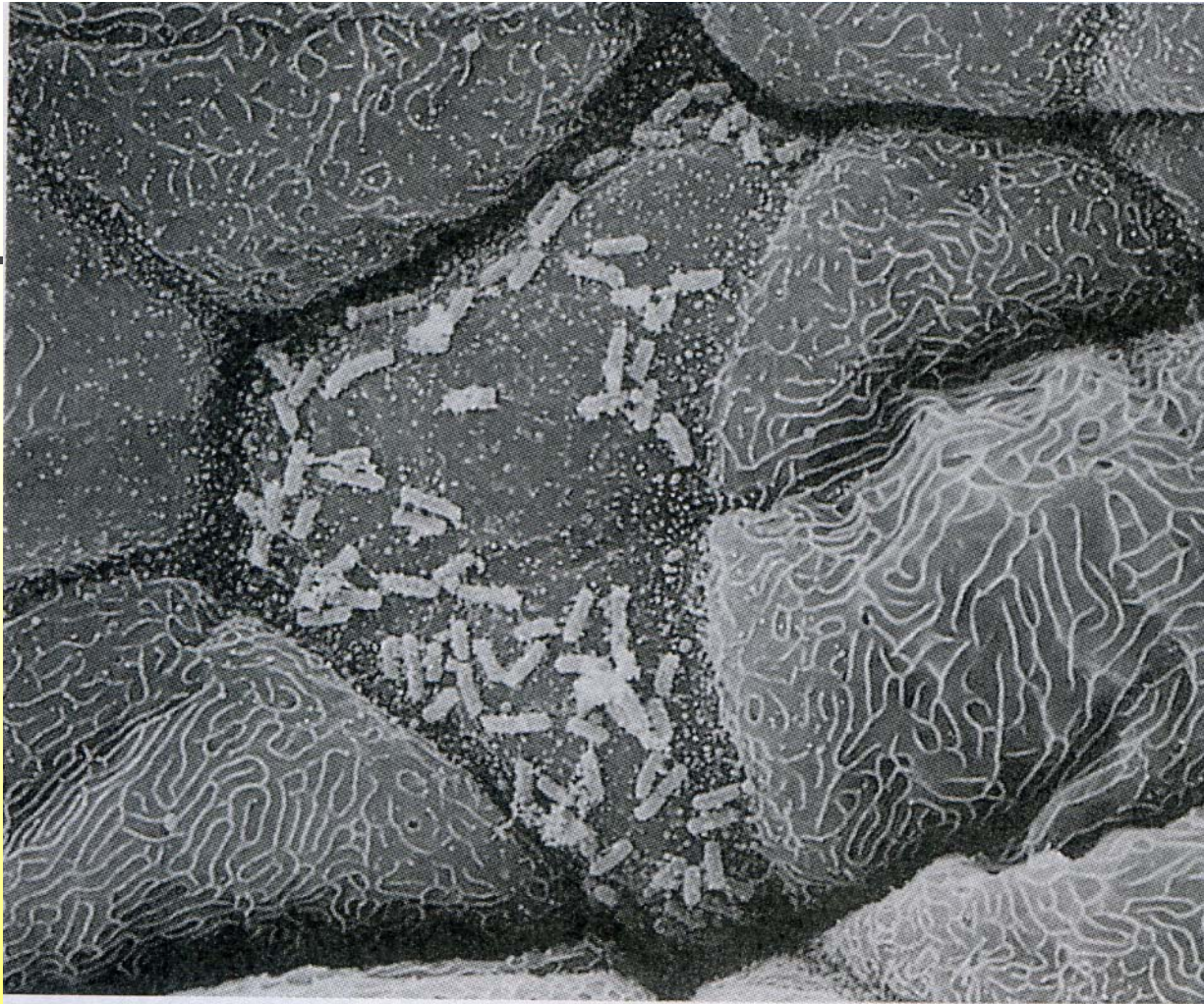
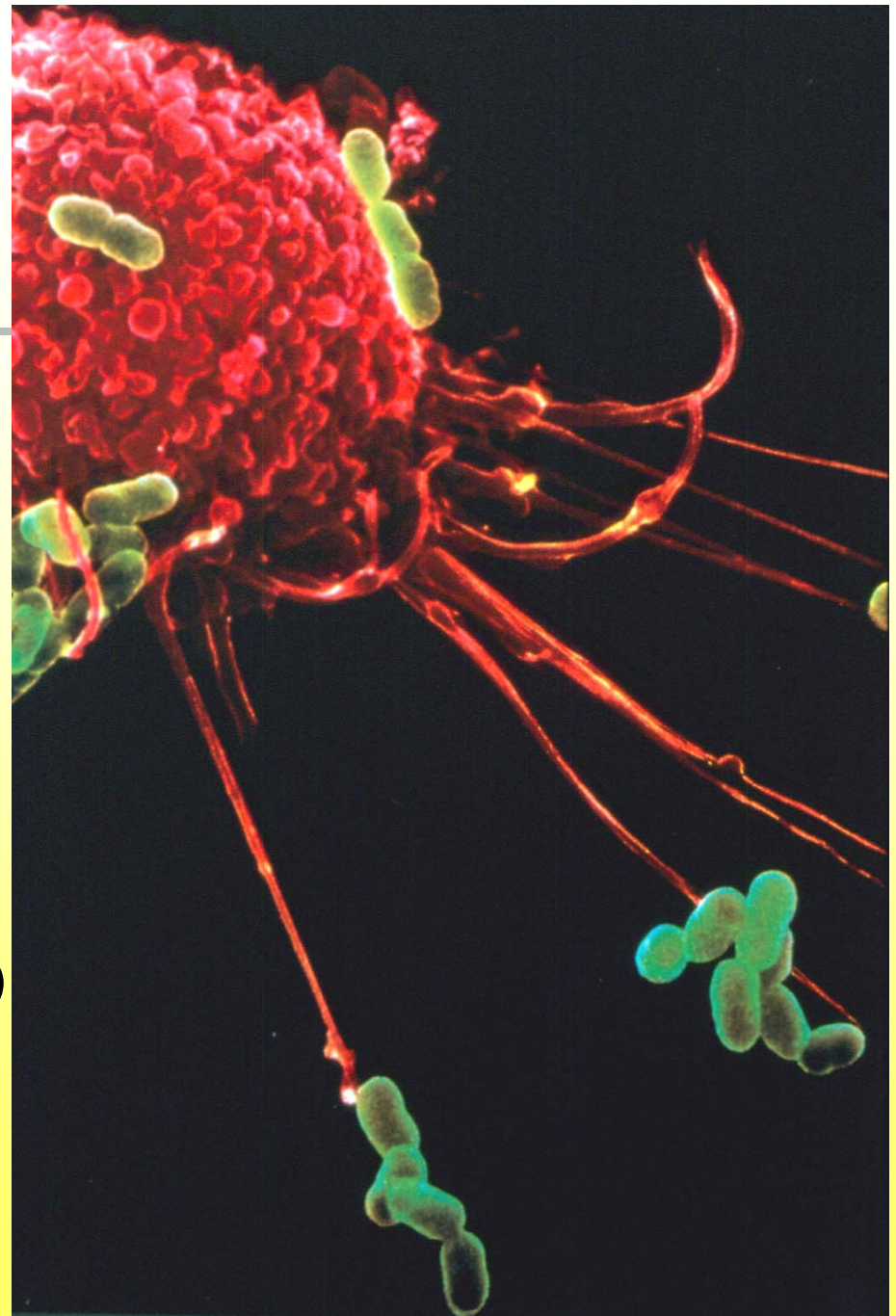


圖 1-2 大腸桿菌 (*E coli*) 粘附於尿道上皮細胞表面之電子顯微圖片。

巨噬細胞
(Macrophage)



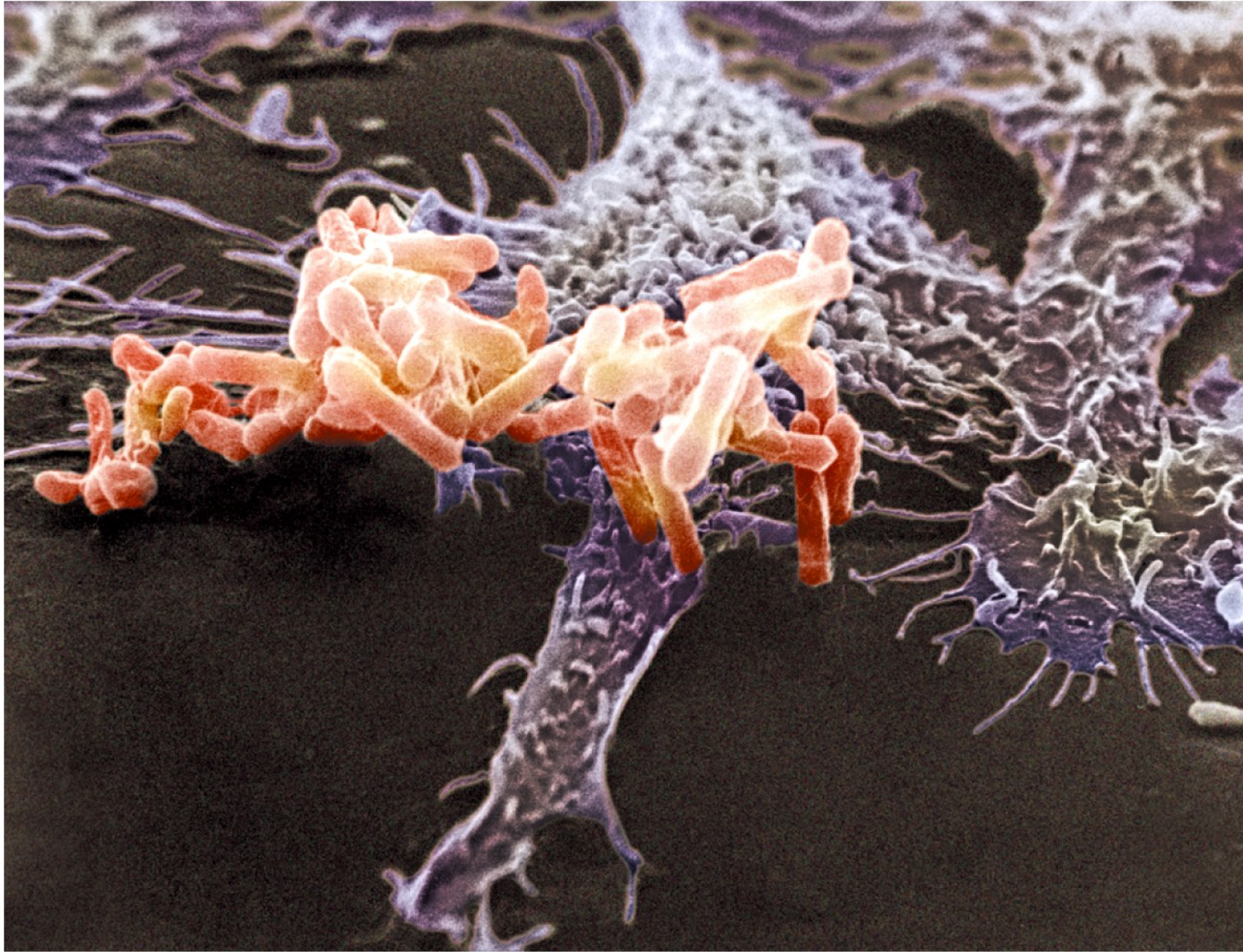
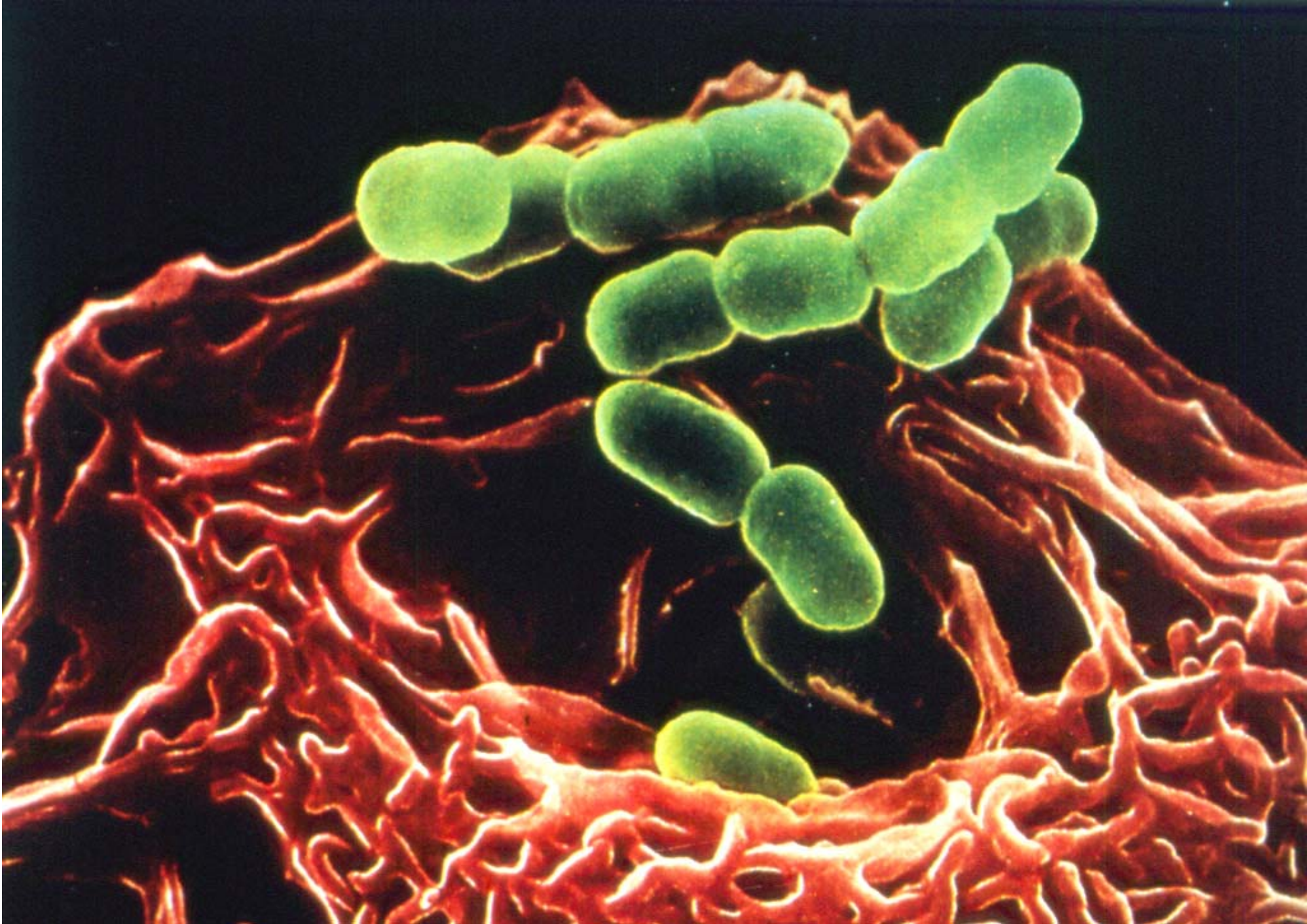


Figure 1-5b
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company



巨噬細胞

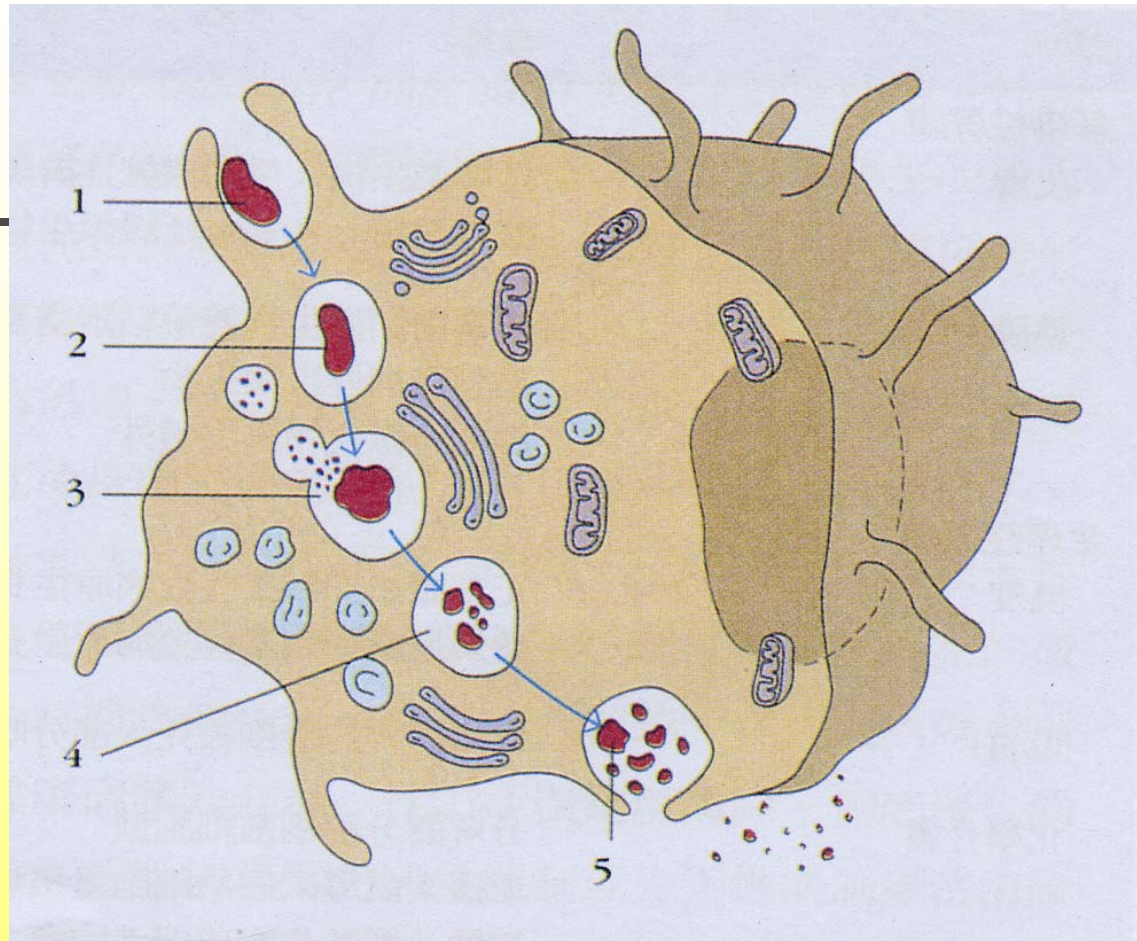
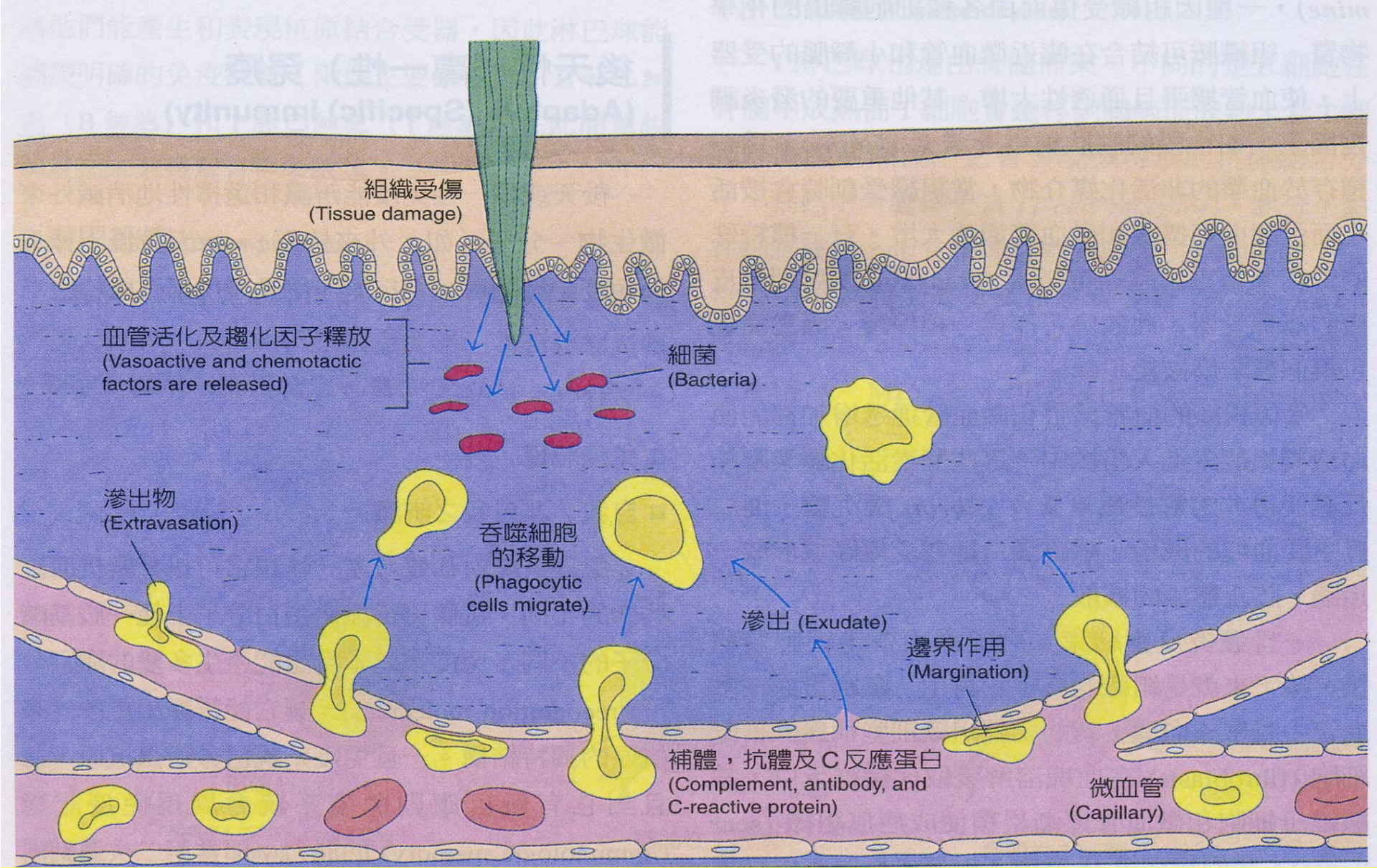
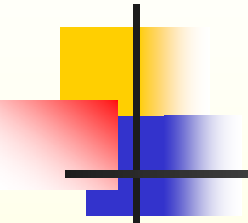


圖 1-3 細菌吞噬過程：(1) 細菌粘附於偽足的外翻長膜；(2) 細菌內吞形成吞噬小體，並朝溶小體移動；(3) 溶小體和吞噬小體融合並釋出酵素至吞噬小體；(4) 消化吞入之物質；(5) 將消化後產物釋出細胞外。

發炎反應





發炎反應四部曲: 紅、腫、熱、痛



免疫力的產生

Innate (non-specific) immunity

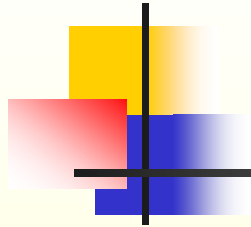
先天性免疫

Adaptive (specific) immunity

後天性免疫

高度專一的抗原辨識

免疫力(Immunity)



抗原
(Antigens)



Innate immunity

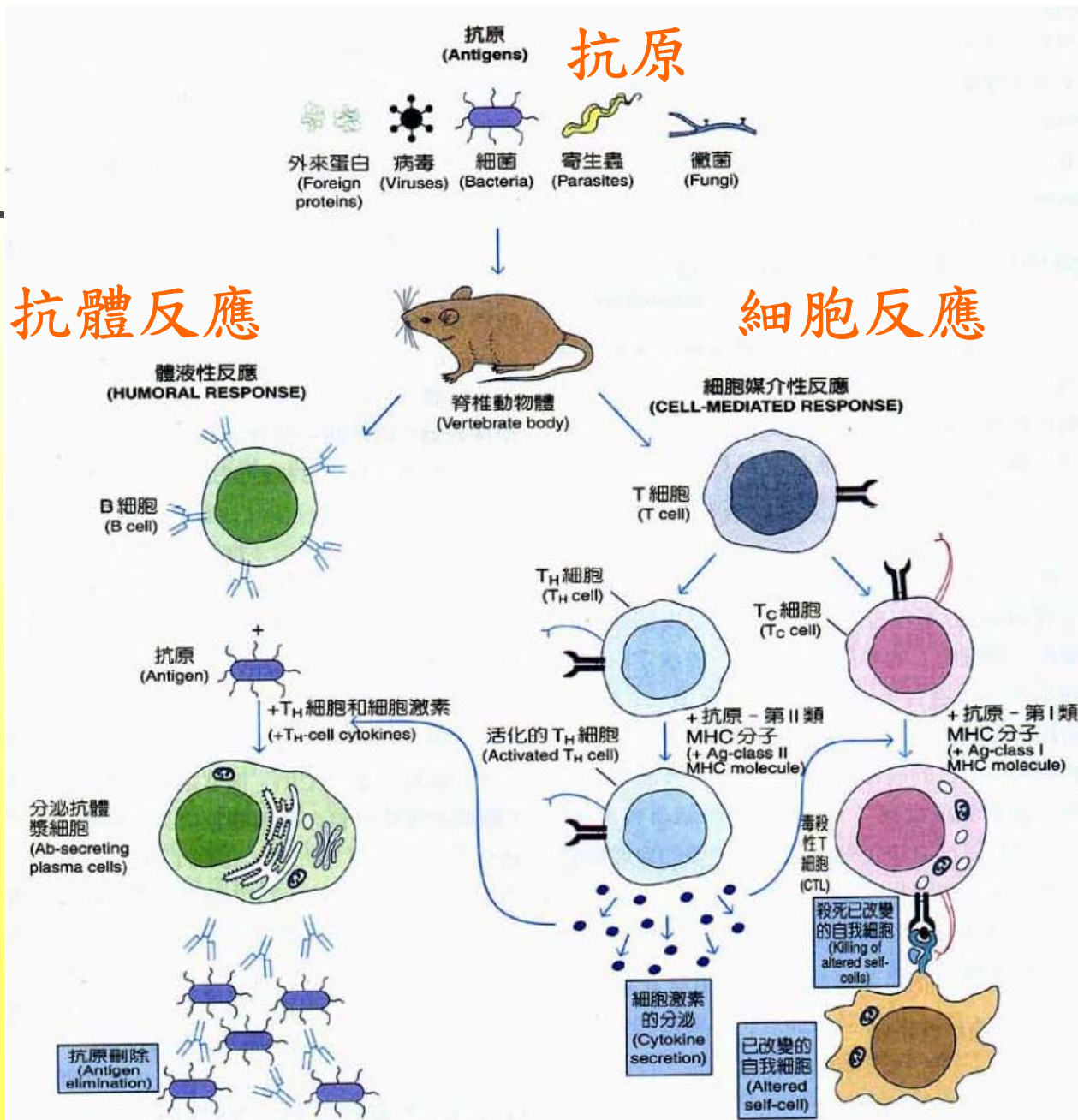
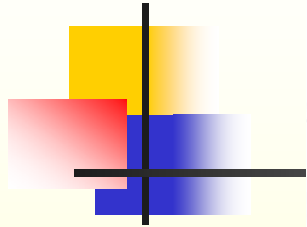
先天性免疫



Adaptive immunity

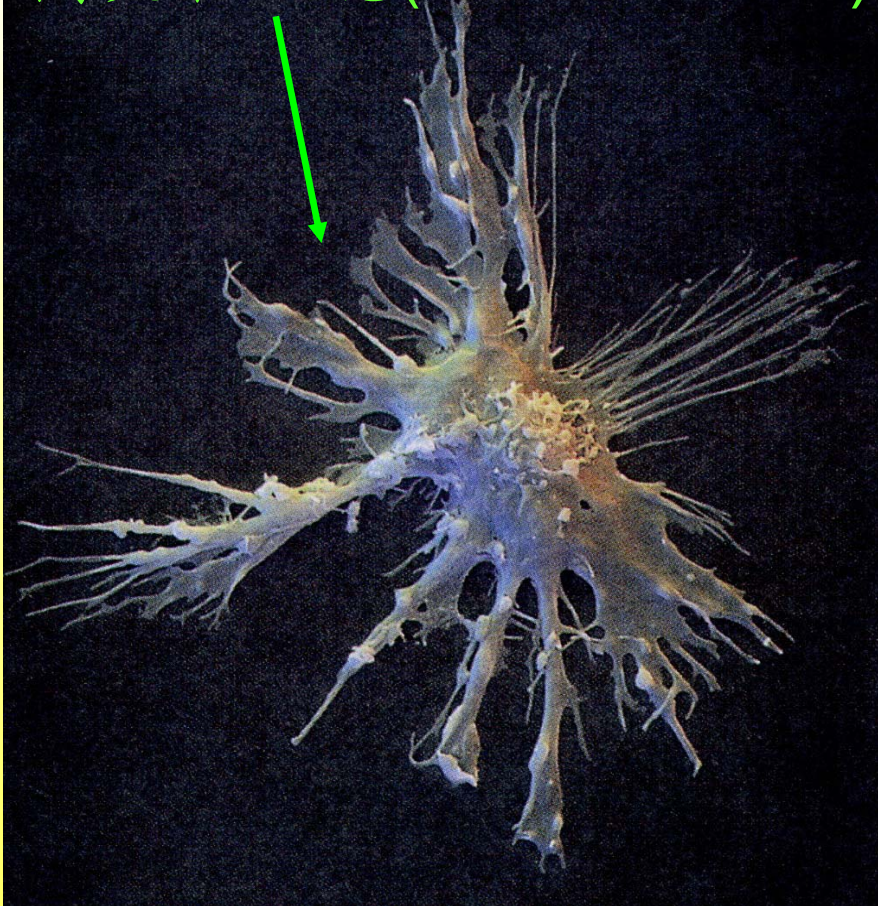
後天性免疫

後天性免疫反應的種類



抗原呈現細胞(Antigen-presenting cell)是聯繫 先天性免疫與後天性免疫的橋樑

樹突狀細胞(Dendritic cell)



巨噬細胞(Macrophage)

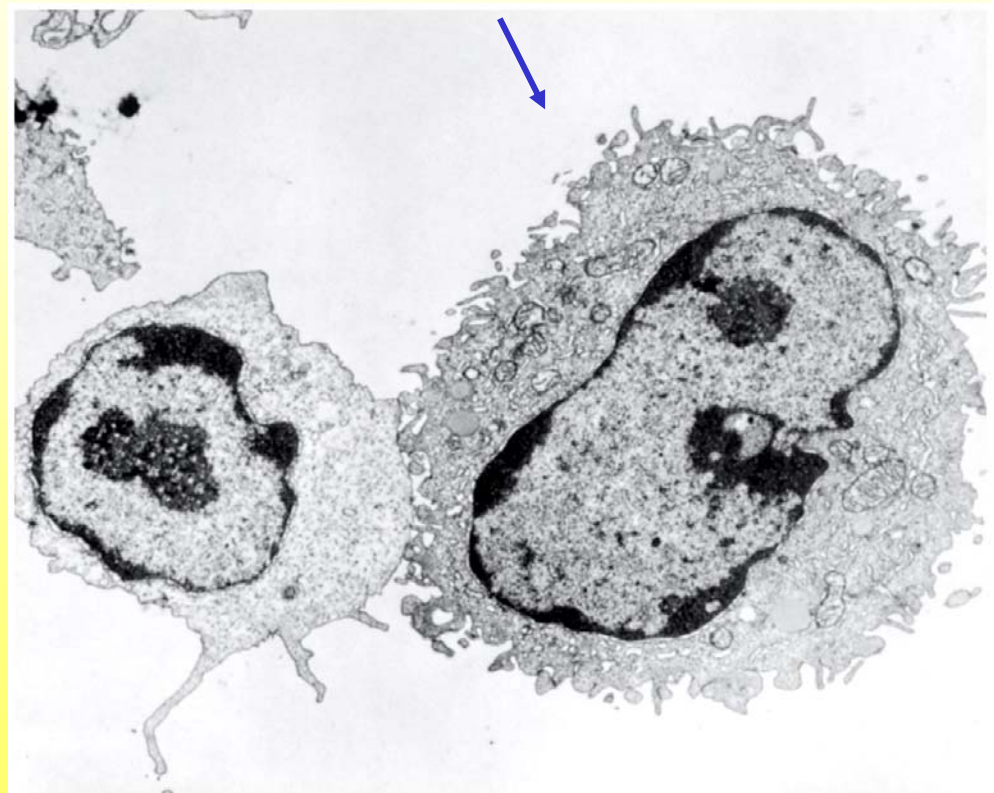
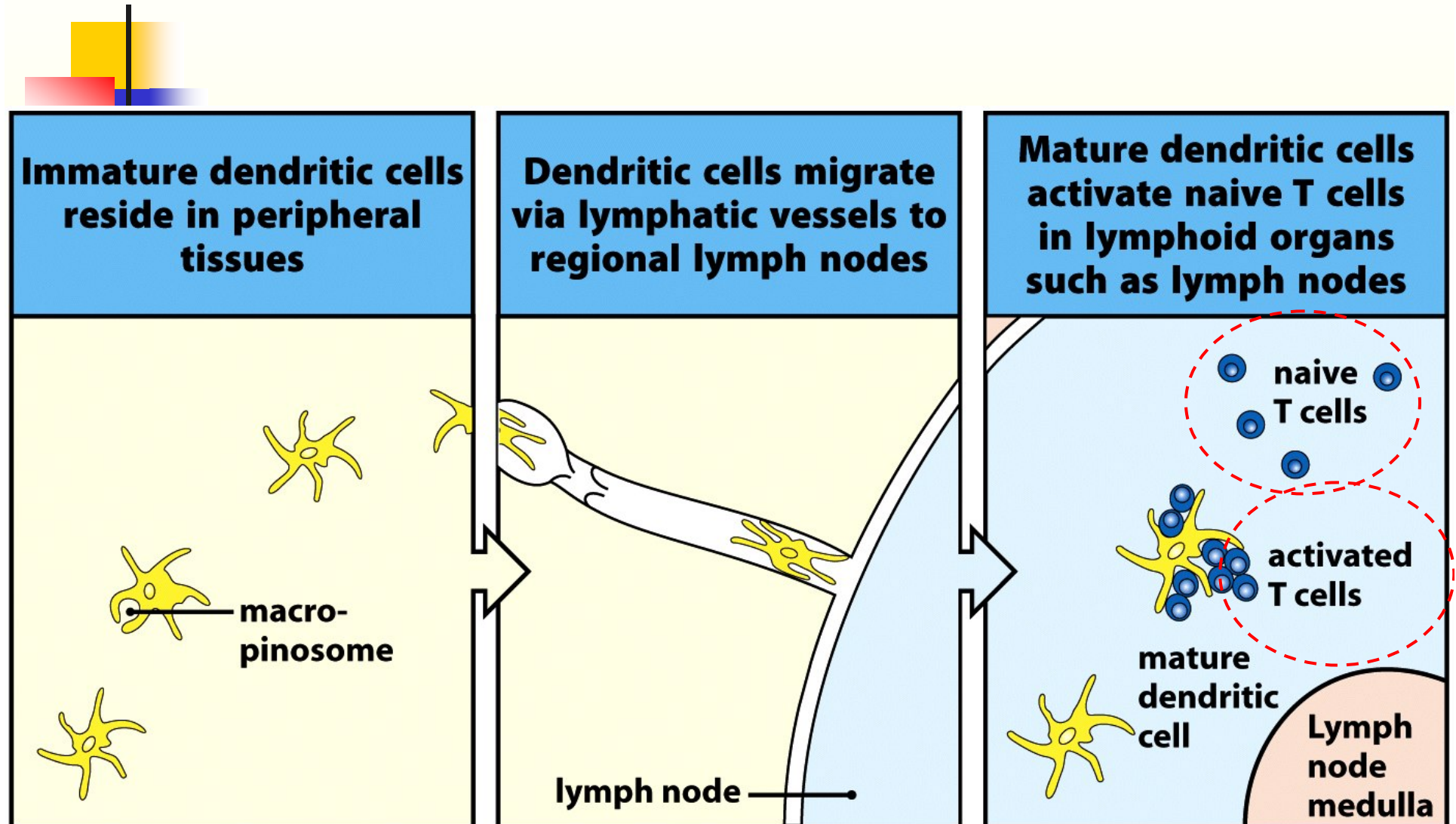
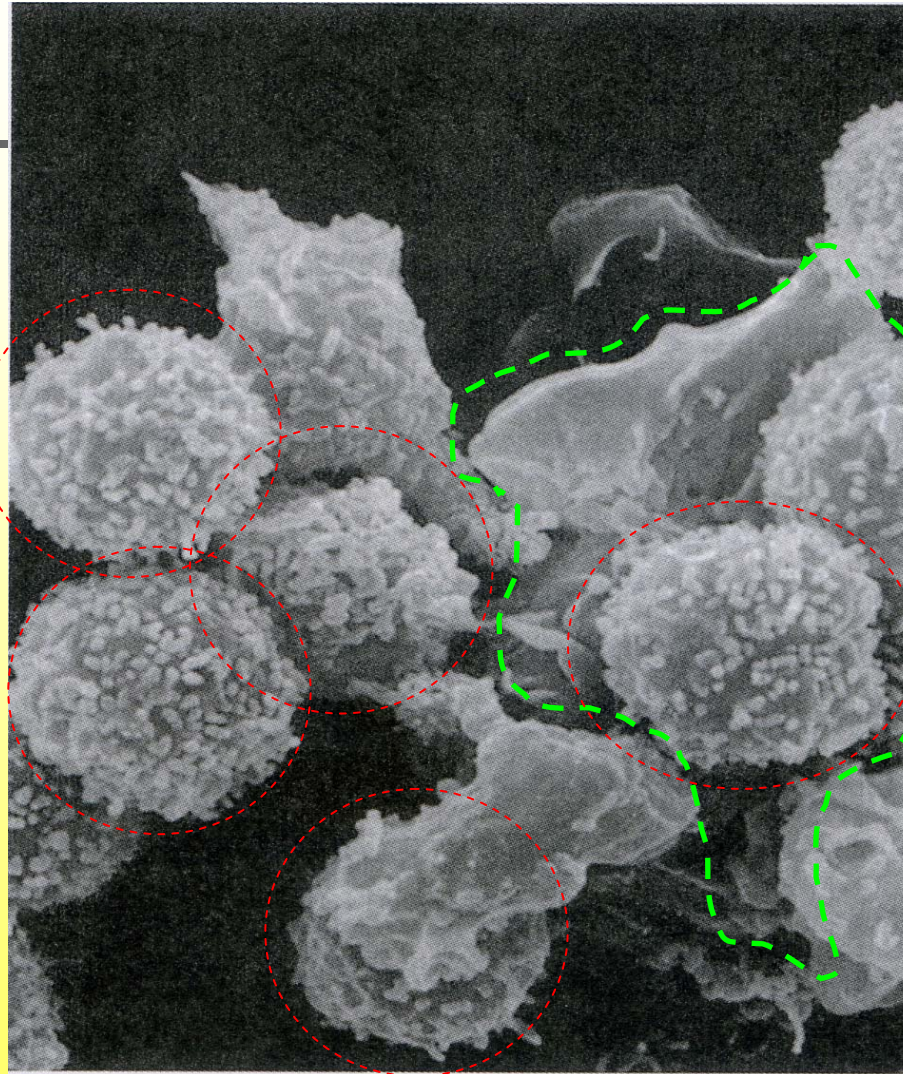
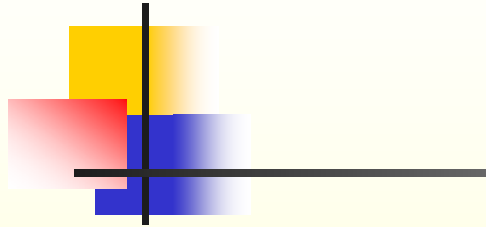


Figure 1-9
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

抗原呈現(Antigen presentation)是引發後天性免疫的必要步驟!!!



抗原呈現細胞如何活化淋巴球(Lymphocytes)?



抗原呈現細胞

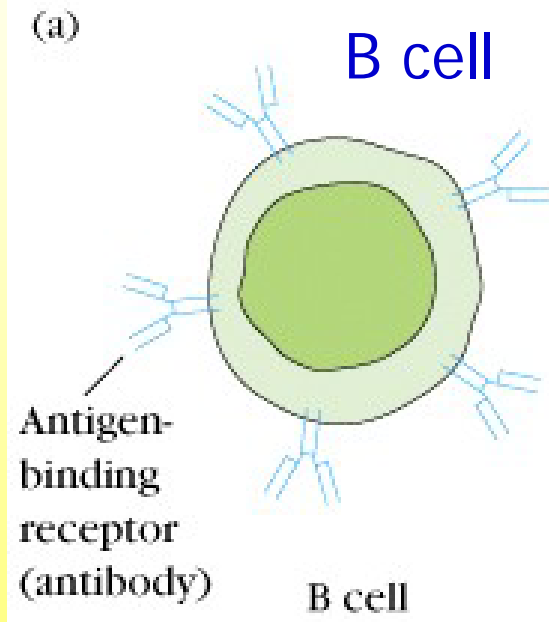
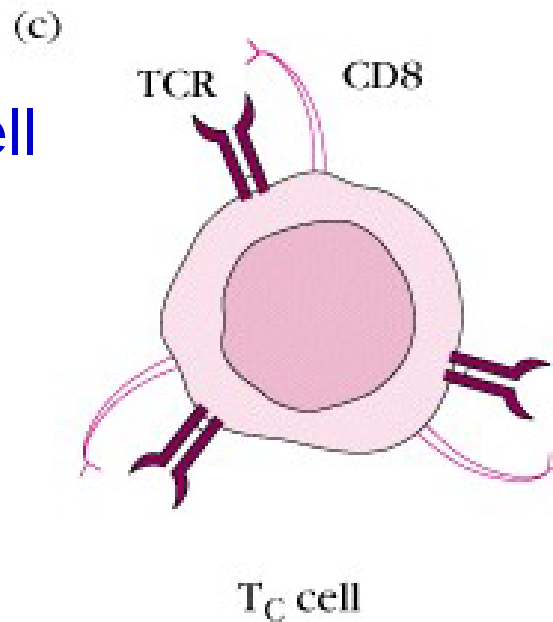
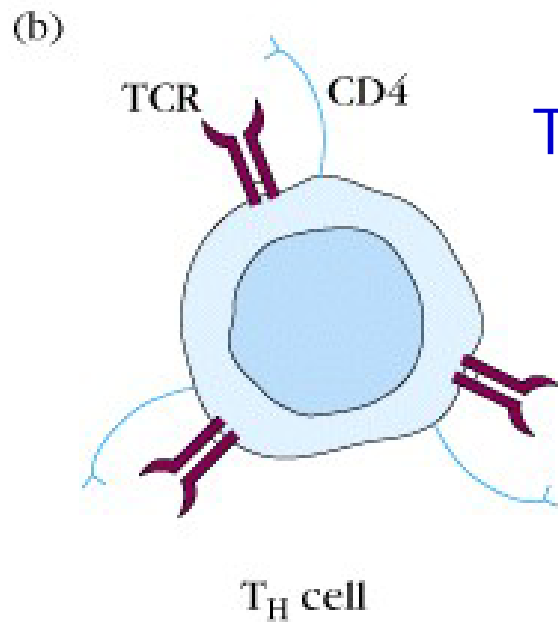
輔助型T細胞
(Helper T cells)

"相遇"
是必然要件!

淋巴球是後天性免疫效應功能反應的執行者

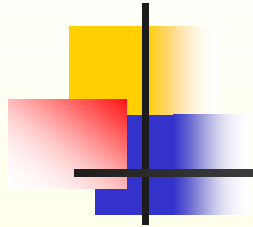
細胞媒介反應

抗體反應



共同點：

Antigen-specific receptor (高度專一性之抗原受器)

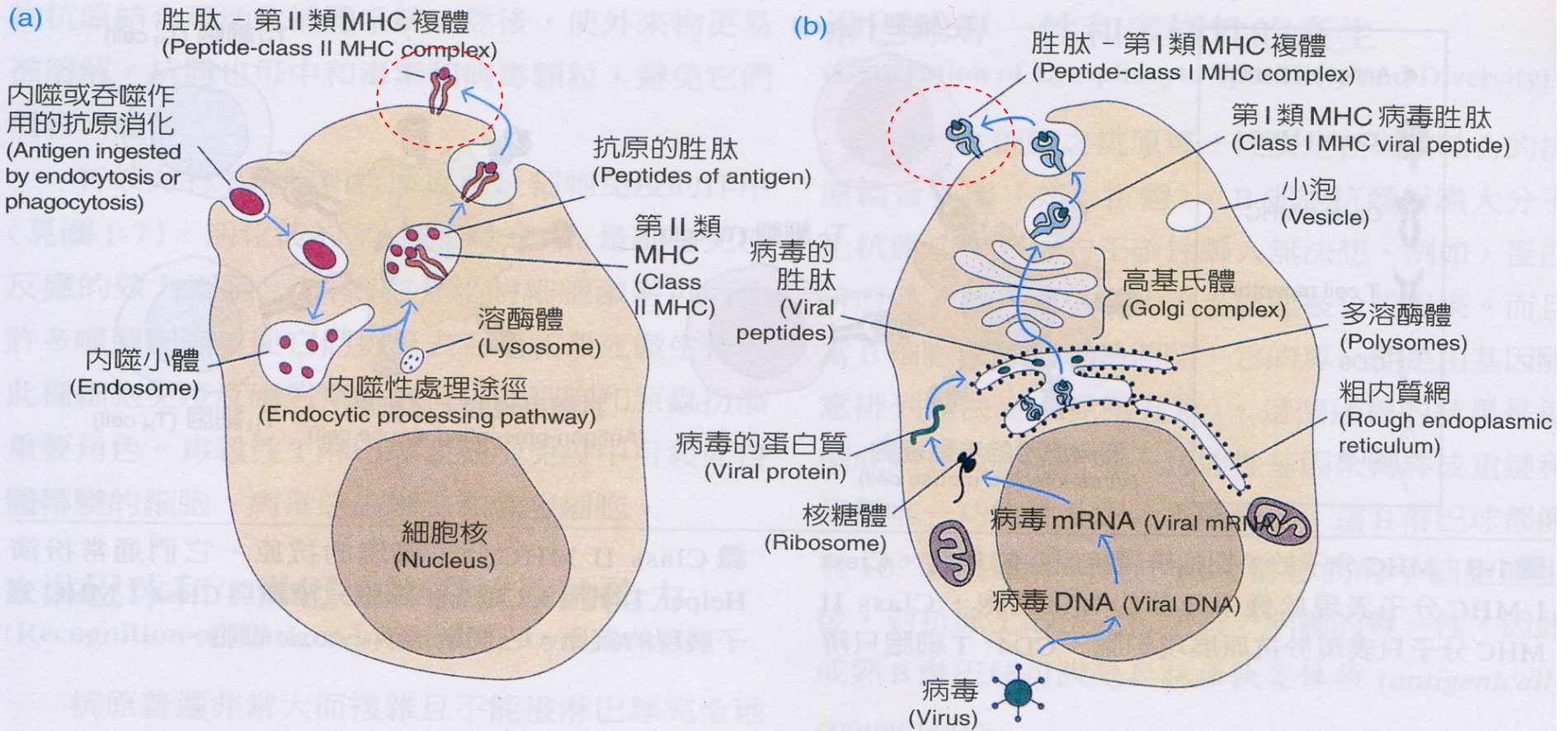


抗原呈現細胞如何活化具有高度
抗原專一性的T細胞？

抗原經過抗原呈現細胞處理後呈現在MHC分子上

第二類MHC

第一類MHC



抗原呈現細胞表面的"MHC"分子在細胞媒介反應扮演重要角色!!!

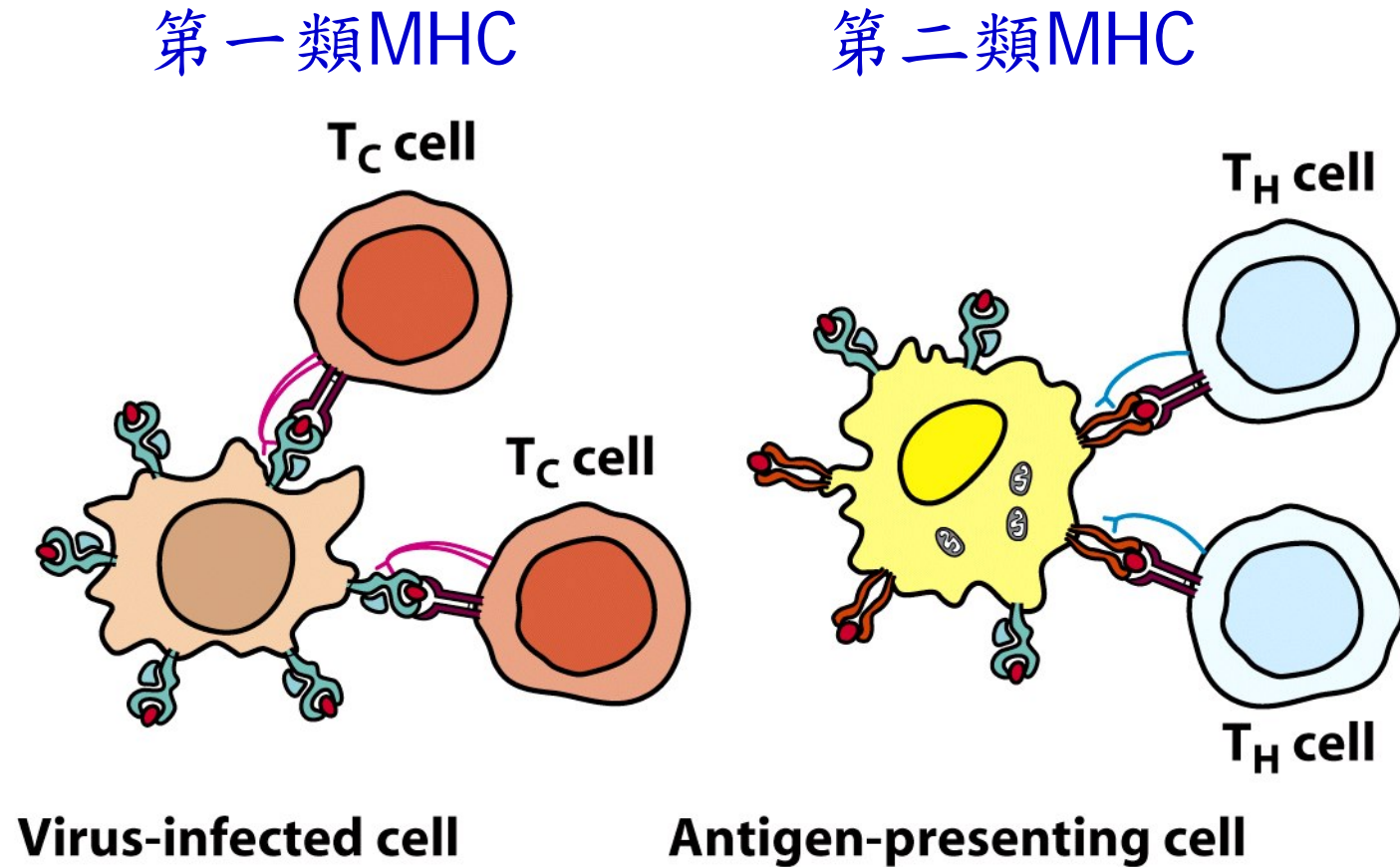
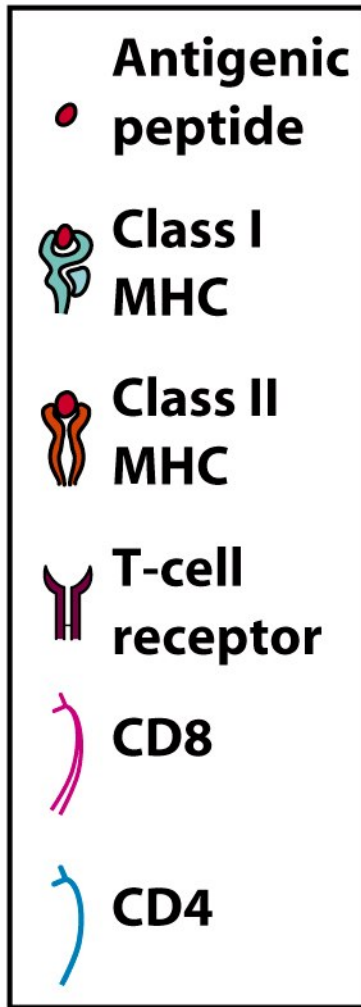
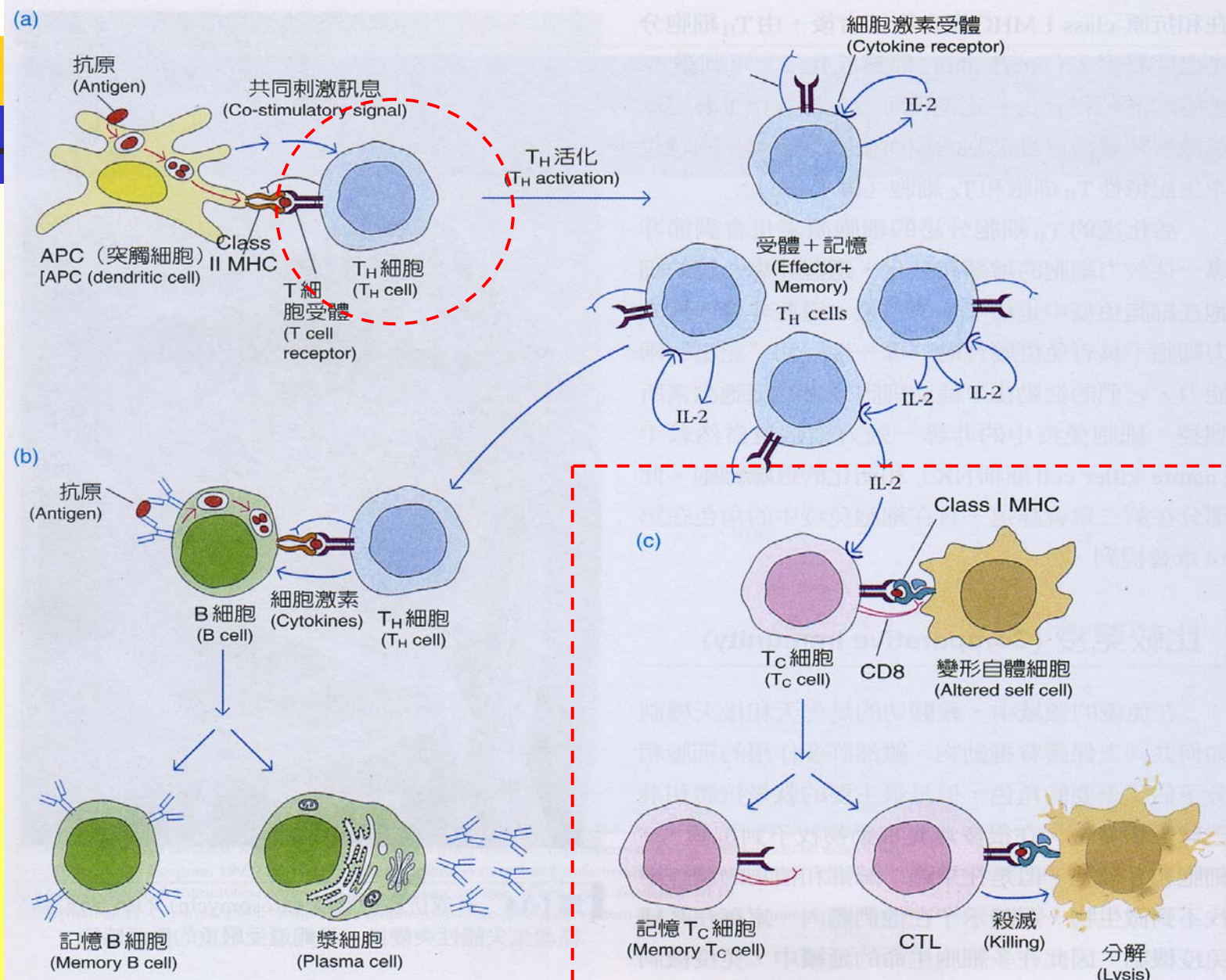
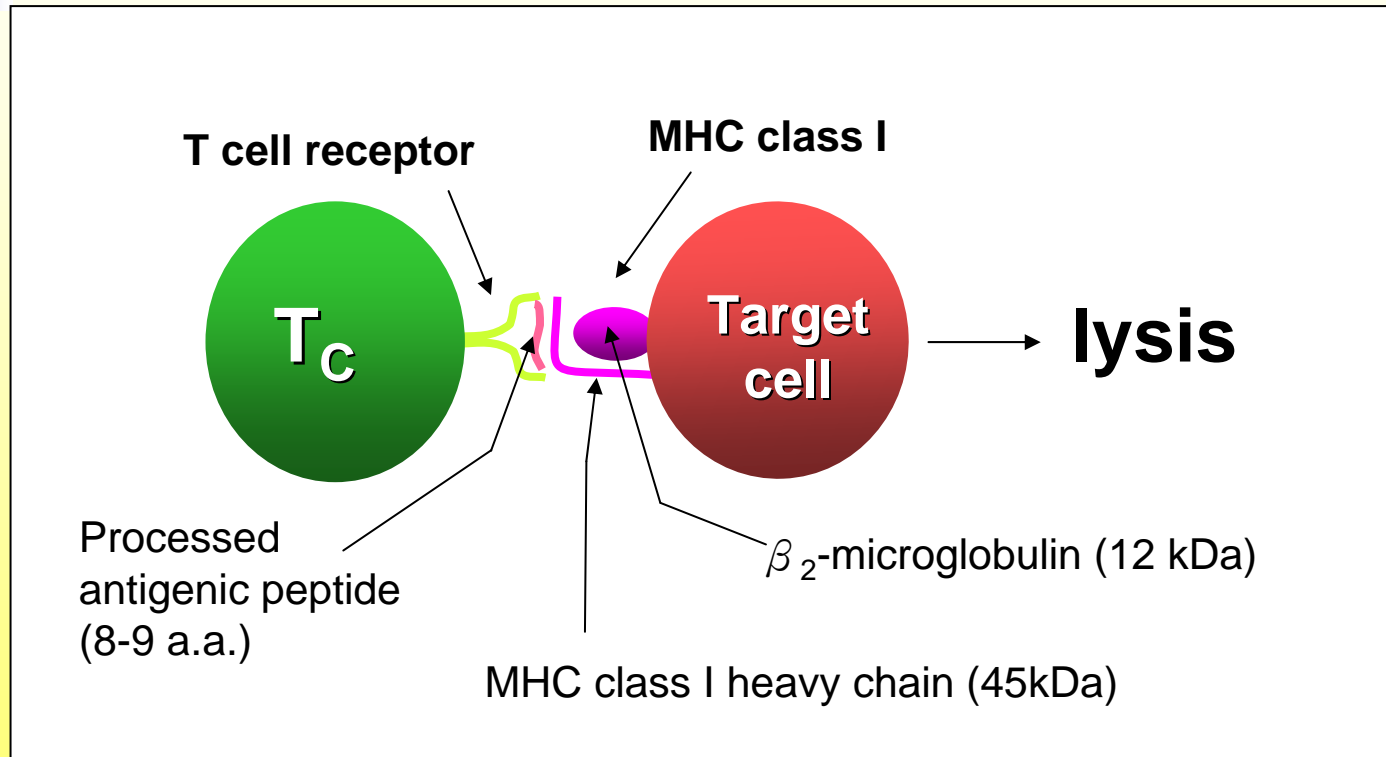


Figure 1-11
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

抗原呈現與輔助型T細胞(T_H cell)的活化是誘導抗體反應及細胞媒介反應所必需的



Function of MHC class I molecules



毒殺型T淋巴球(T_C cell)攻擊目標細胞

CYTOTOXIC T-LYMPHOCYTE

A specialized white blood cell responsible for eliminating unwanted body cells (e.g. cancer) kills a cell infected with the influenza virus

病毒感染細胞

T-LYMPHOCYTE

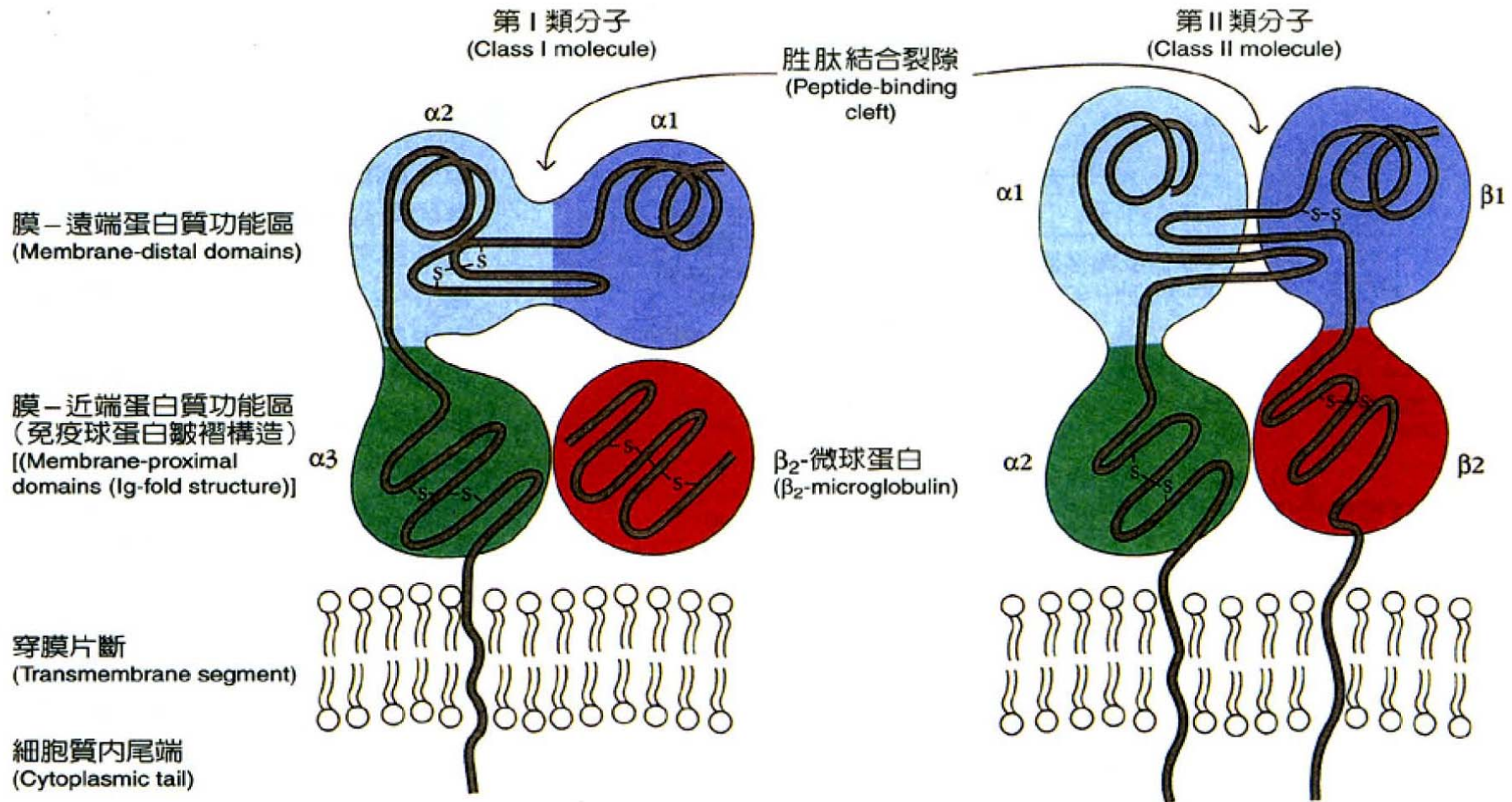
These cells recognize and kill cancer cells in the body and are shown here attacking melanoma cells

癌細胞

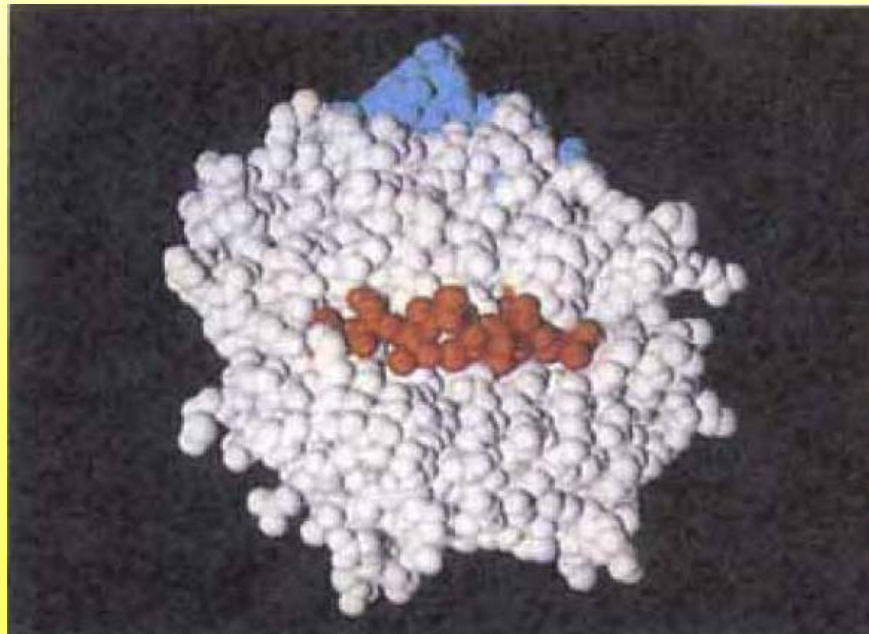
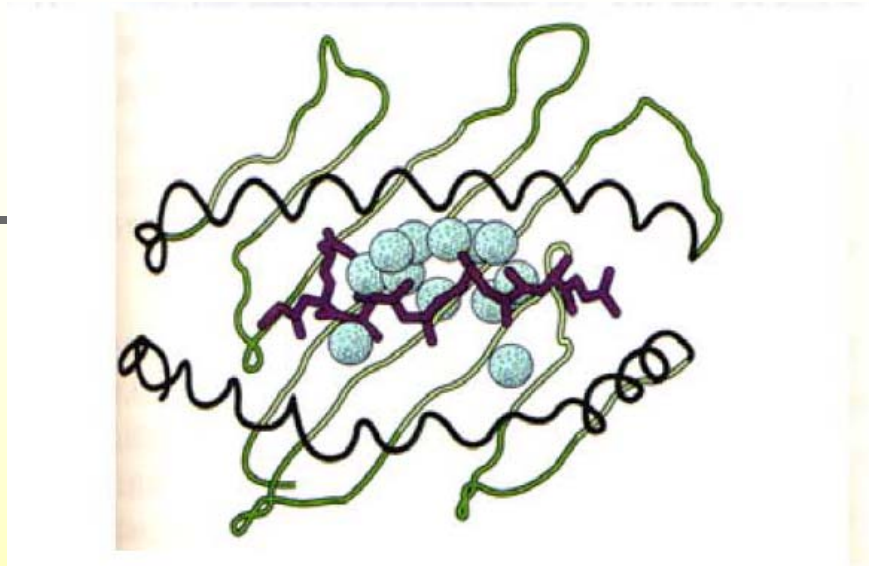
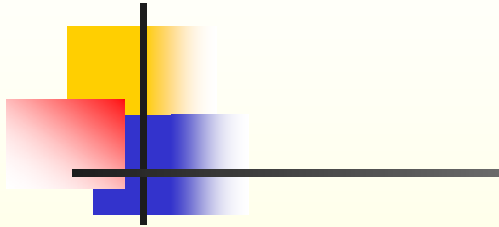
Characteristics of MHC

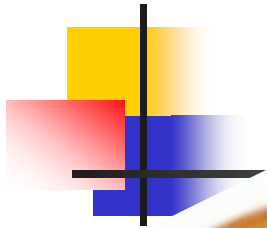
MHC class I

MHC class II

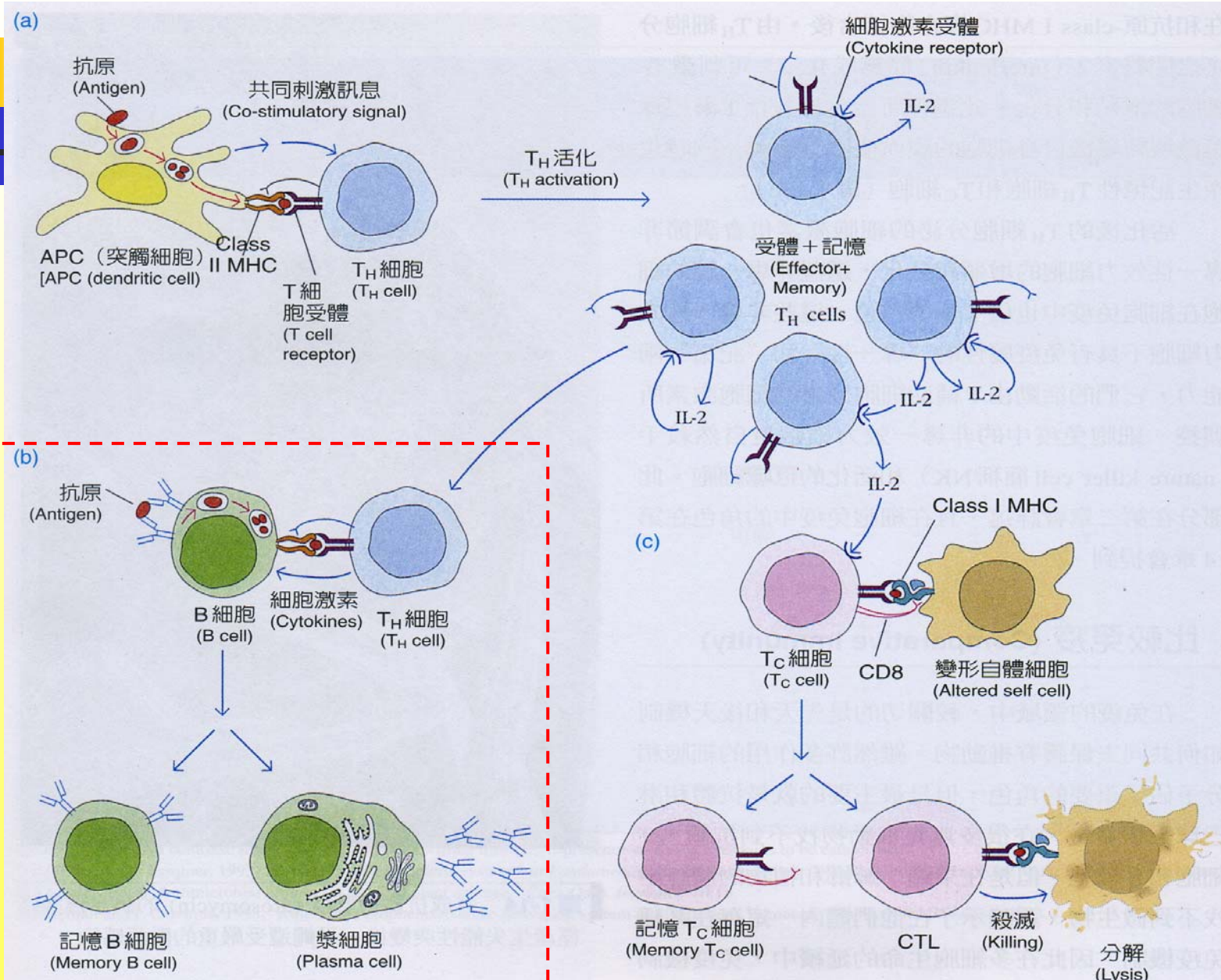


MHC class I

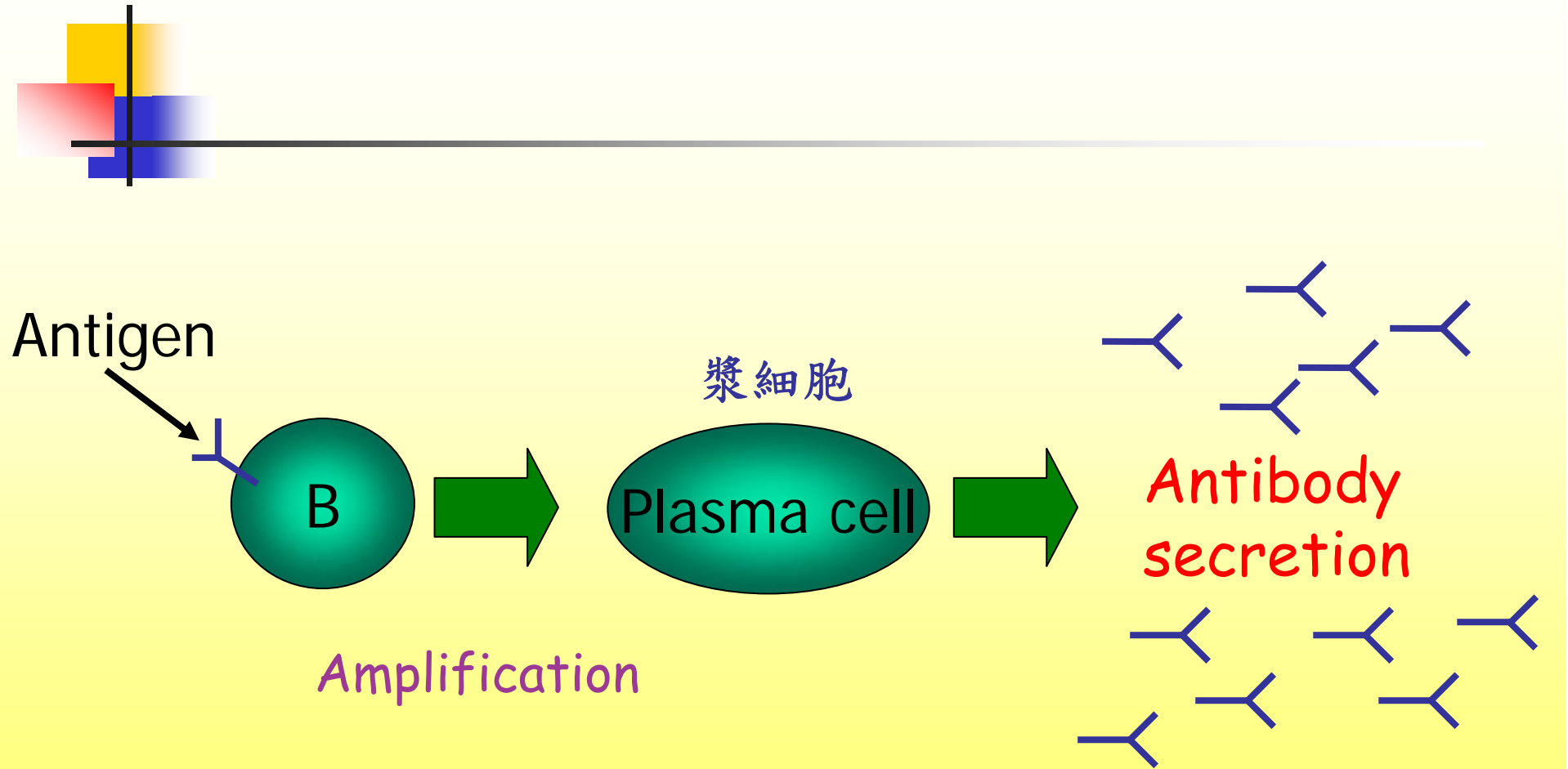


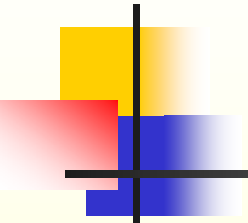


抗原呈現與輔助型T細胞(T_H cell)的活化是誘導抗體反應及細胞媒介反應所必需的



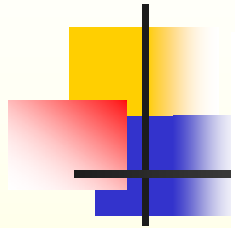
B細胞分化成漿細胞並產生抗體



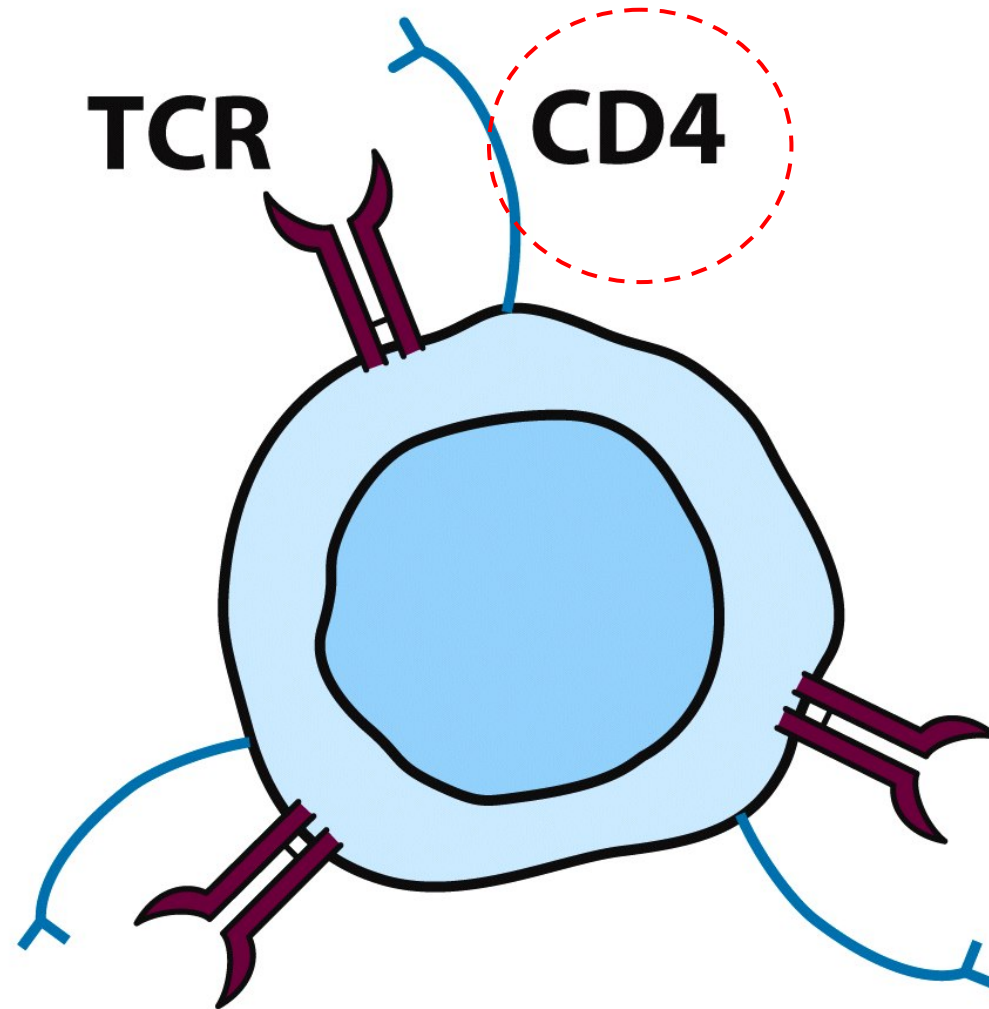


輔助型T細胞如何活化具有高度抗原
專一性的B細胞並使其分化產生抗體
(**Immunoglobulin, antibody**)?

輔助型T細胞(Helper T cell, T_H cell)



T_H cell



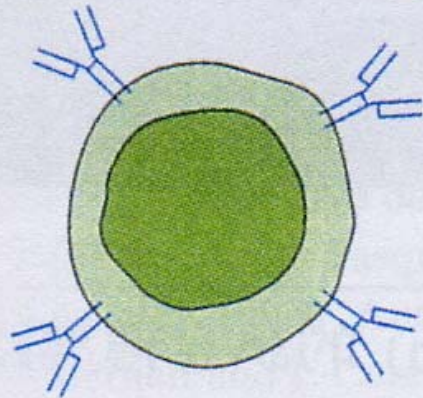
抗原
(Antigen)

MHC class II

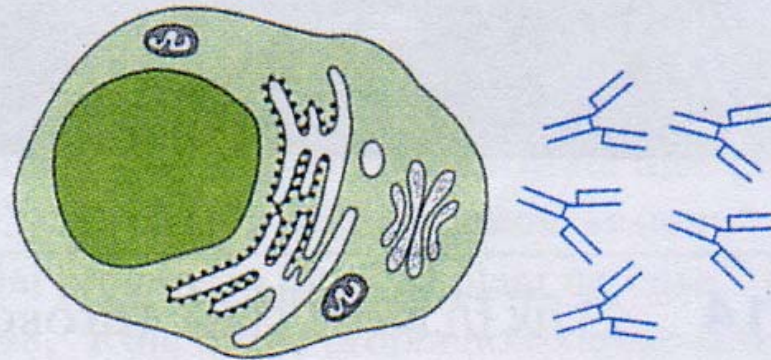
細胞激素
(Cytokines)

B 細胞
(B cell)

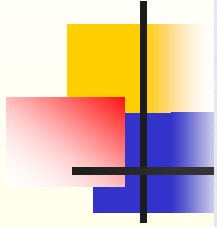
T_H 細胞
(T_H cell)



記憶 B 細胞
(Memory B cell)



漿細胞
(Plasma cell)



B cell

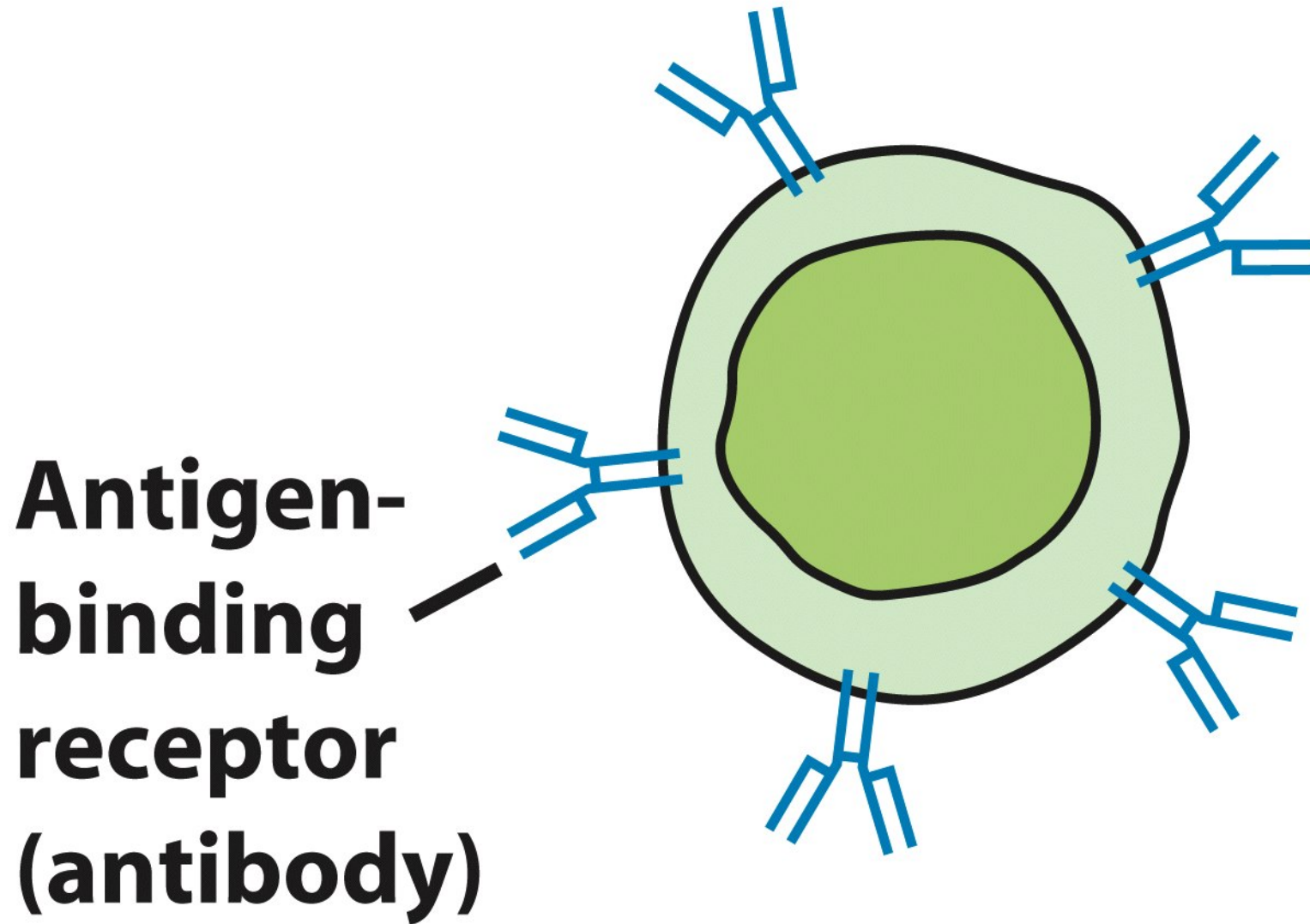
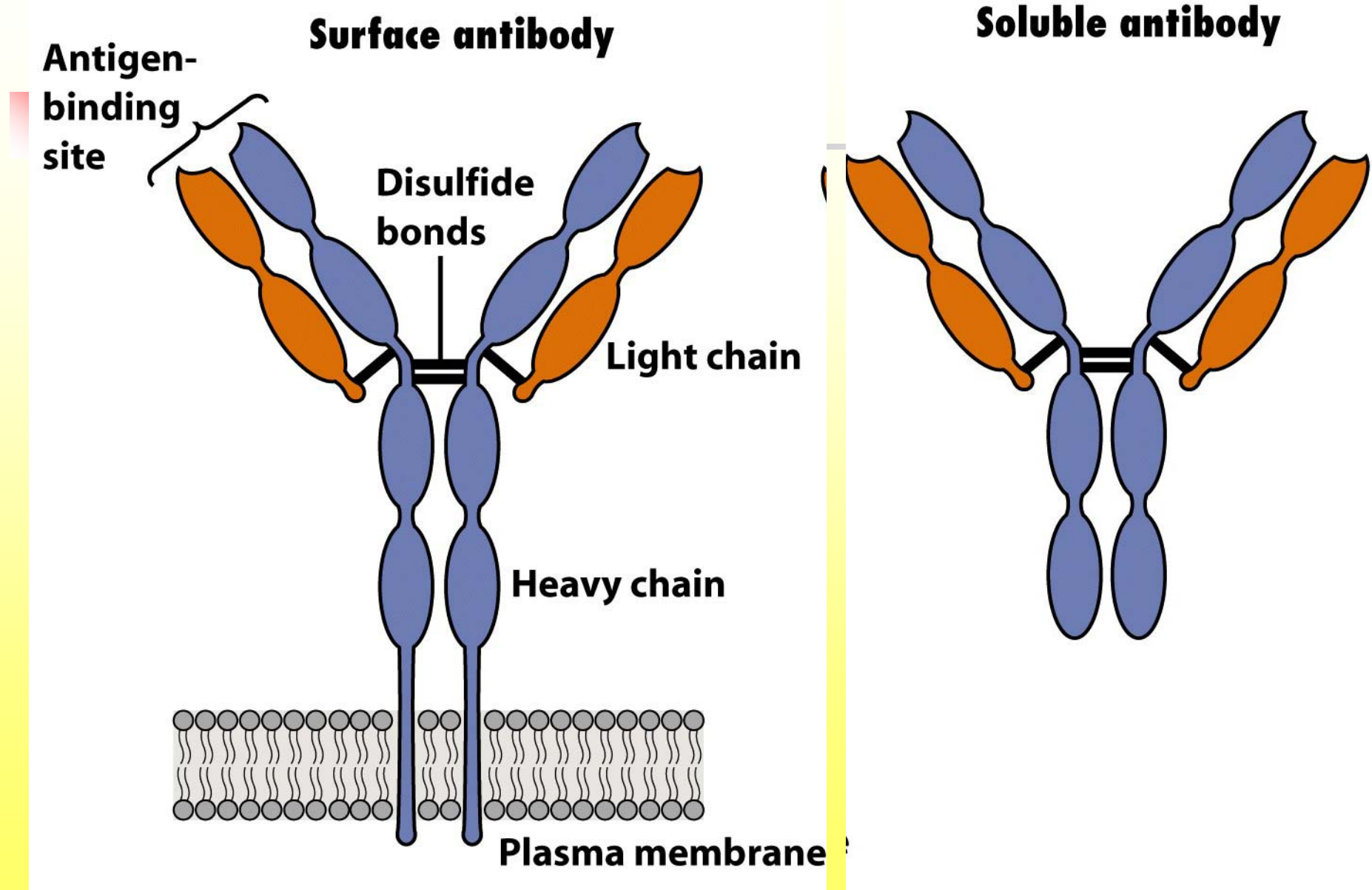


Figure 1-7a
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

同一專一性的抗體基本上有兩種型式



抗體專一性的產生：指示性學說

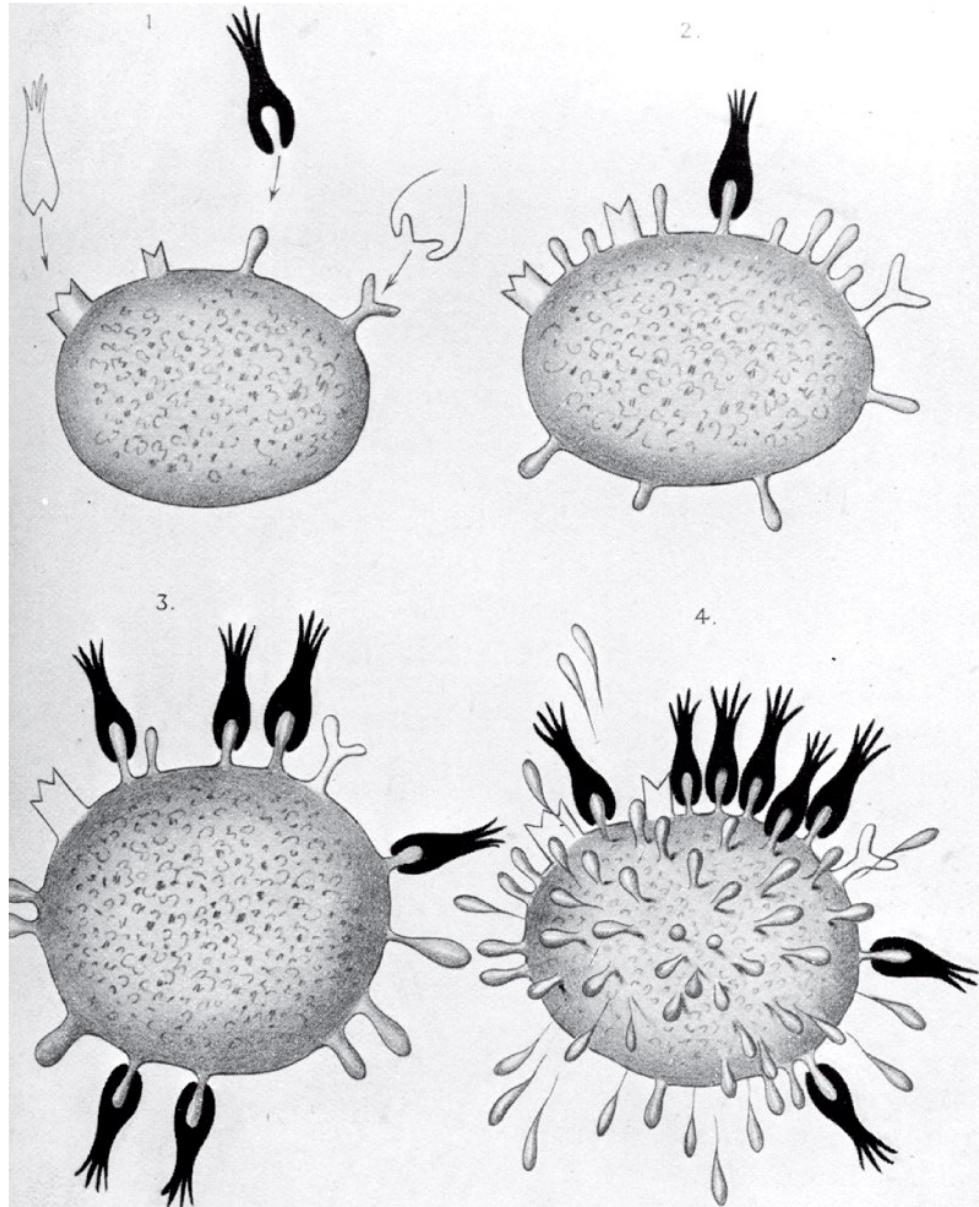


Figure 1-4
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

抗體專一性的產生：株性選擇性學說

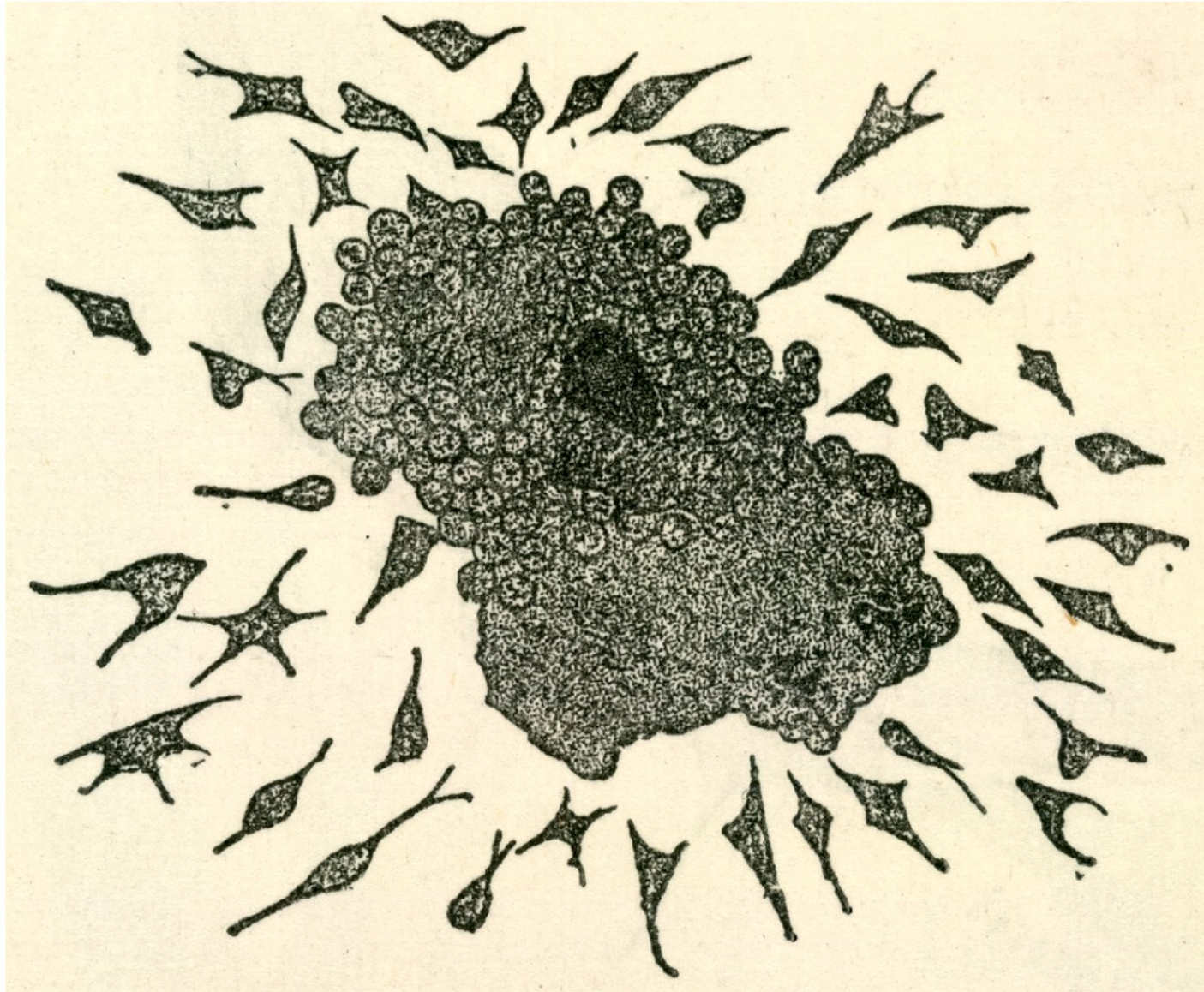
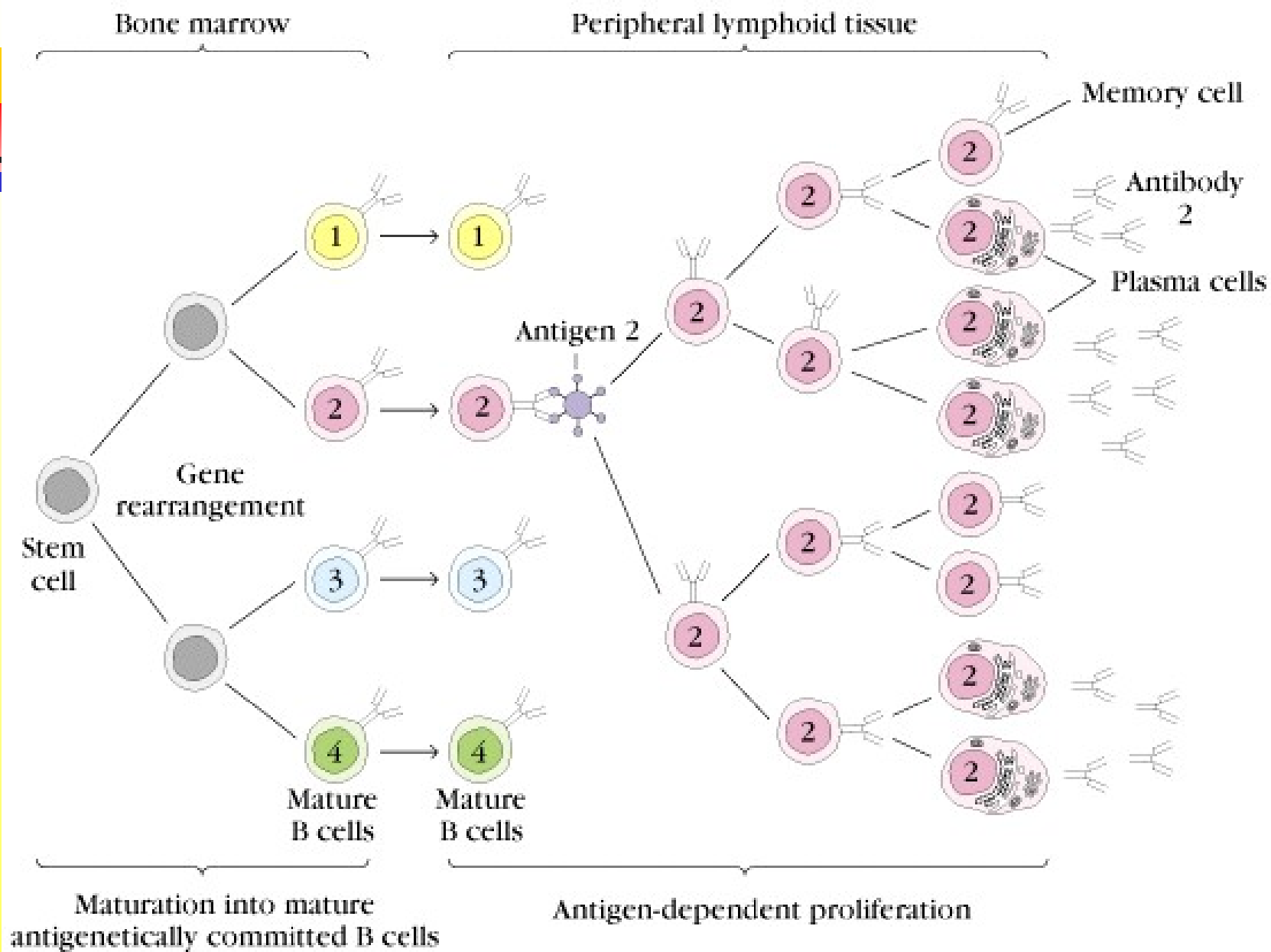


Figure 1-3
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

株性選擇性學說 (Clonal selection)



抗體反應的成熟

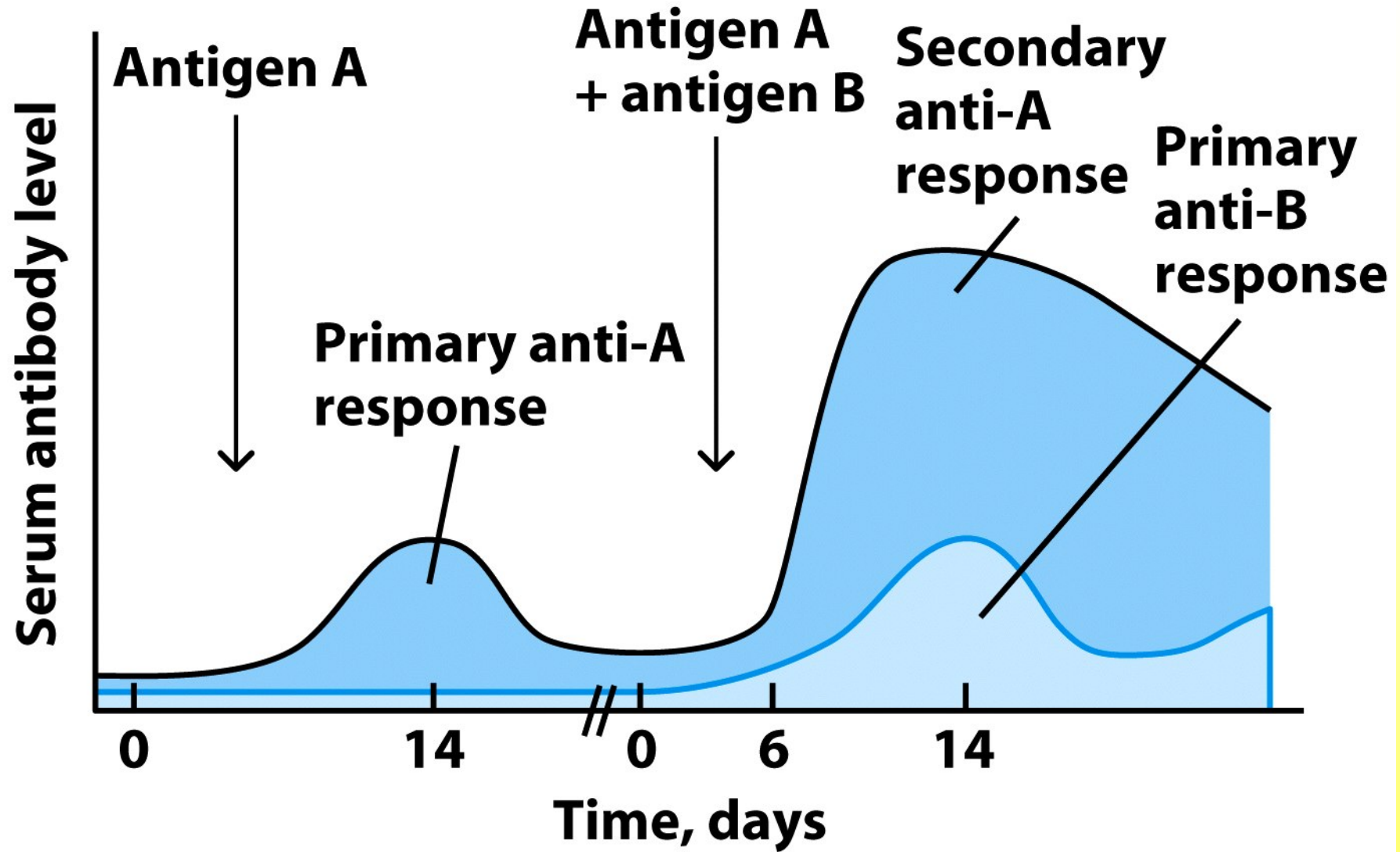
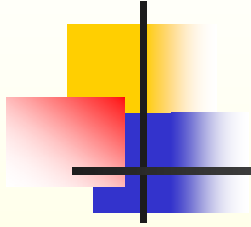


Figure 1-13
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company



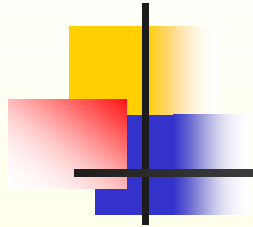
結論：

抗原呈現細胞與輔助型T細胞在
引發後天性免疫反應扮演極重要角色
而這兩種細胞正為愛滋病病毒HIV攻
擊的對象



2. 對感染疾病的免疫反應

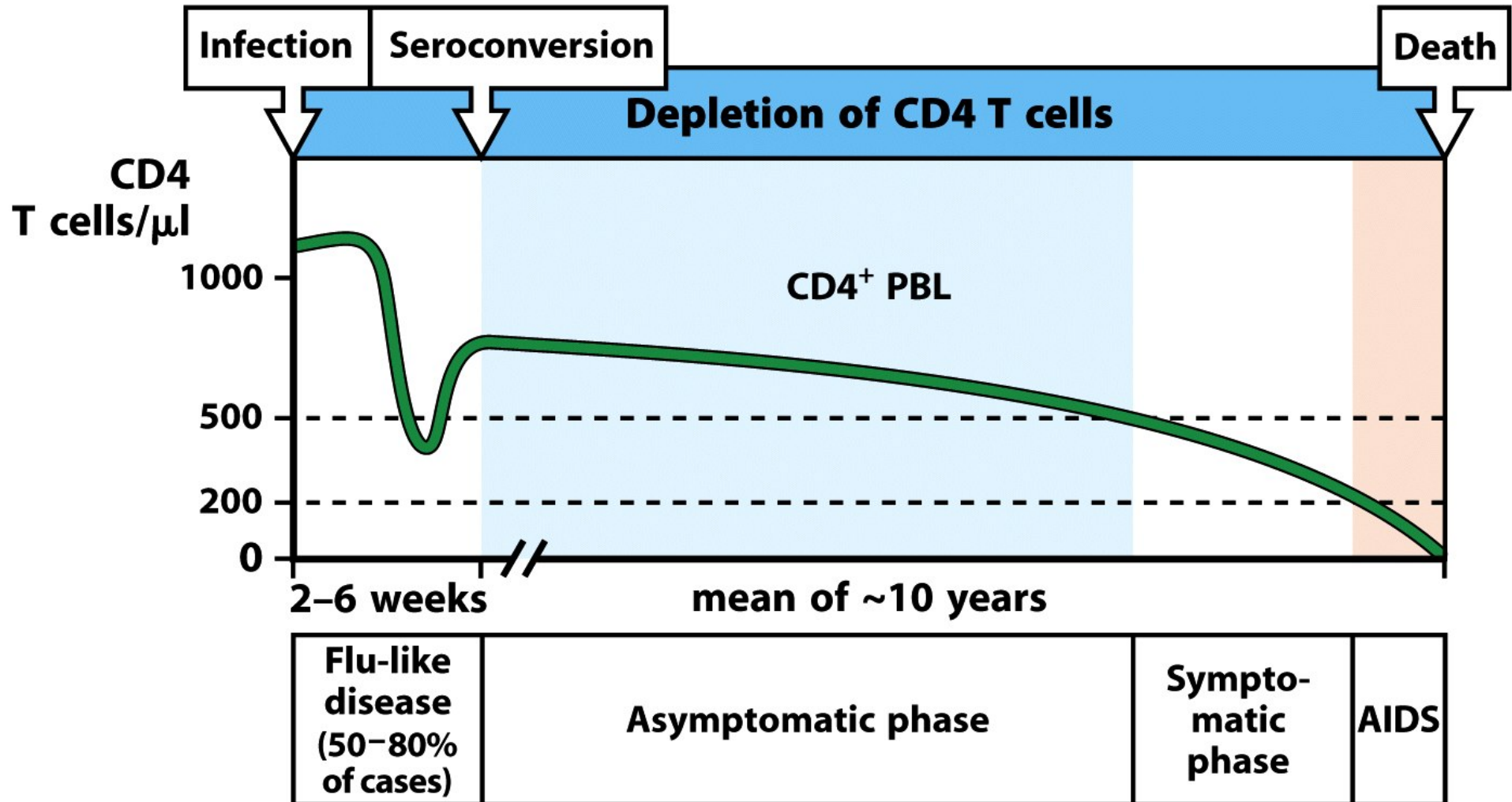
- 1) 愛滋病
- 2) 感冒與流行性感冒



「愛滋病」－後天免疫不全症候群

(Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS)

Clinical course of AIDS



伴隨許多伺機性感染及Kaposi's肉瘤或B淋巴瘤

Human immunodeficiency virus (HIV)

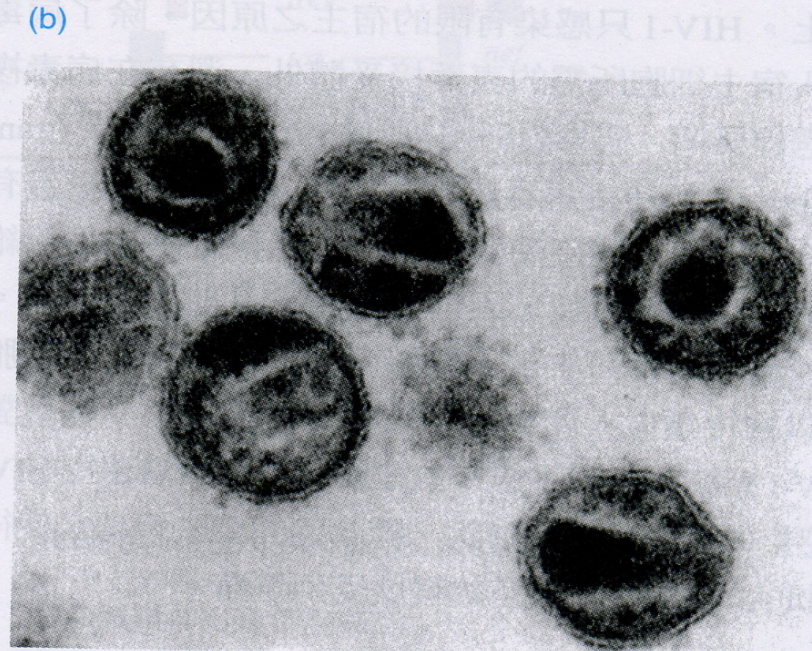
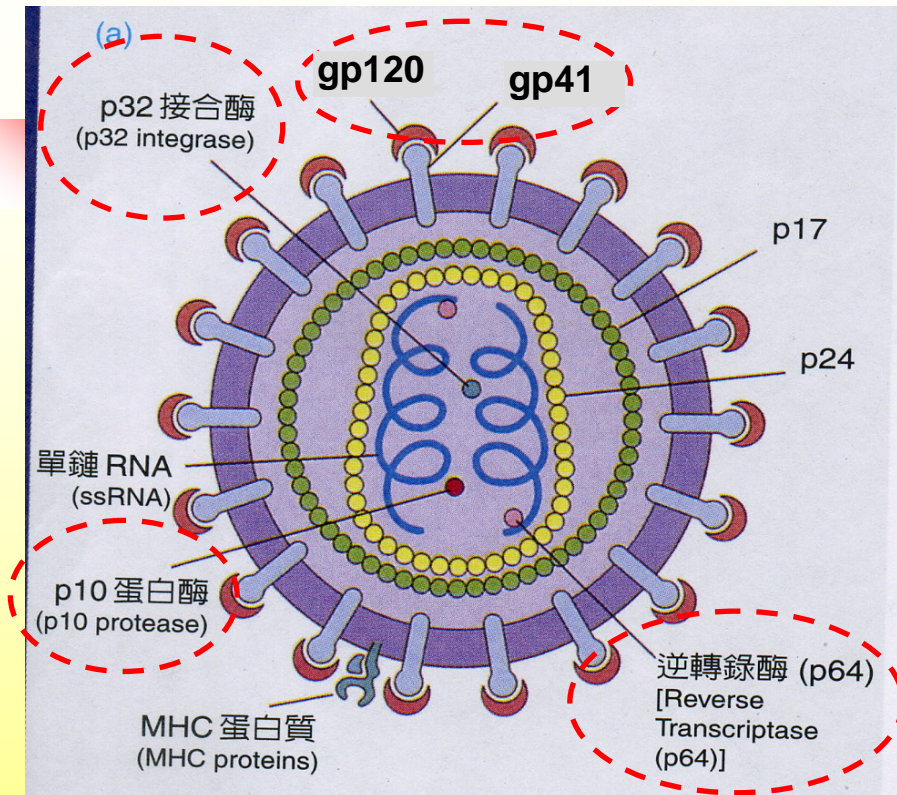
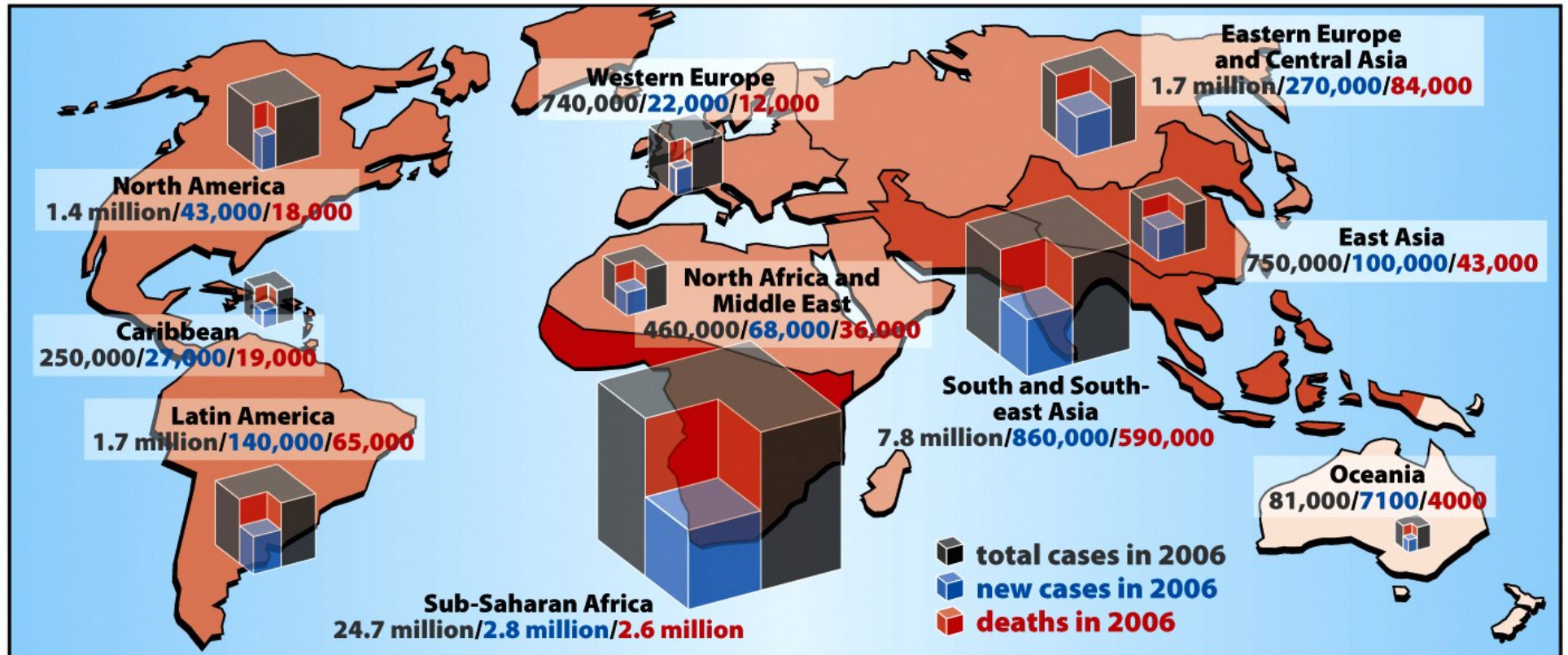


圖 19-8 HIV 的構造。(a) HIV 病毒粒子橫切面圖。每個粒子表現七十二個由 gp120 和 gp41 組成的糖蛋白突起。Gp41 分子是一種可穿透病毒外套雙脂層的穿膜蛋白。Gp120 聯合 gp41 做為宿主細胞 CD4 的病毒接受體。來自宿主細胞的病毒外殼含有一些宿主細胞膜蛋白，如 class I 和 class II MHC 分子。外殼內是病毒核心，或稱核殼 (nucleocapsid)，包含一層稱作 p17 的蛋

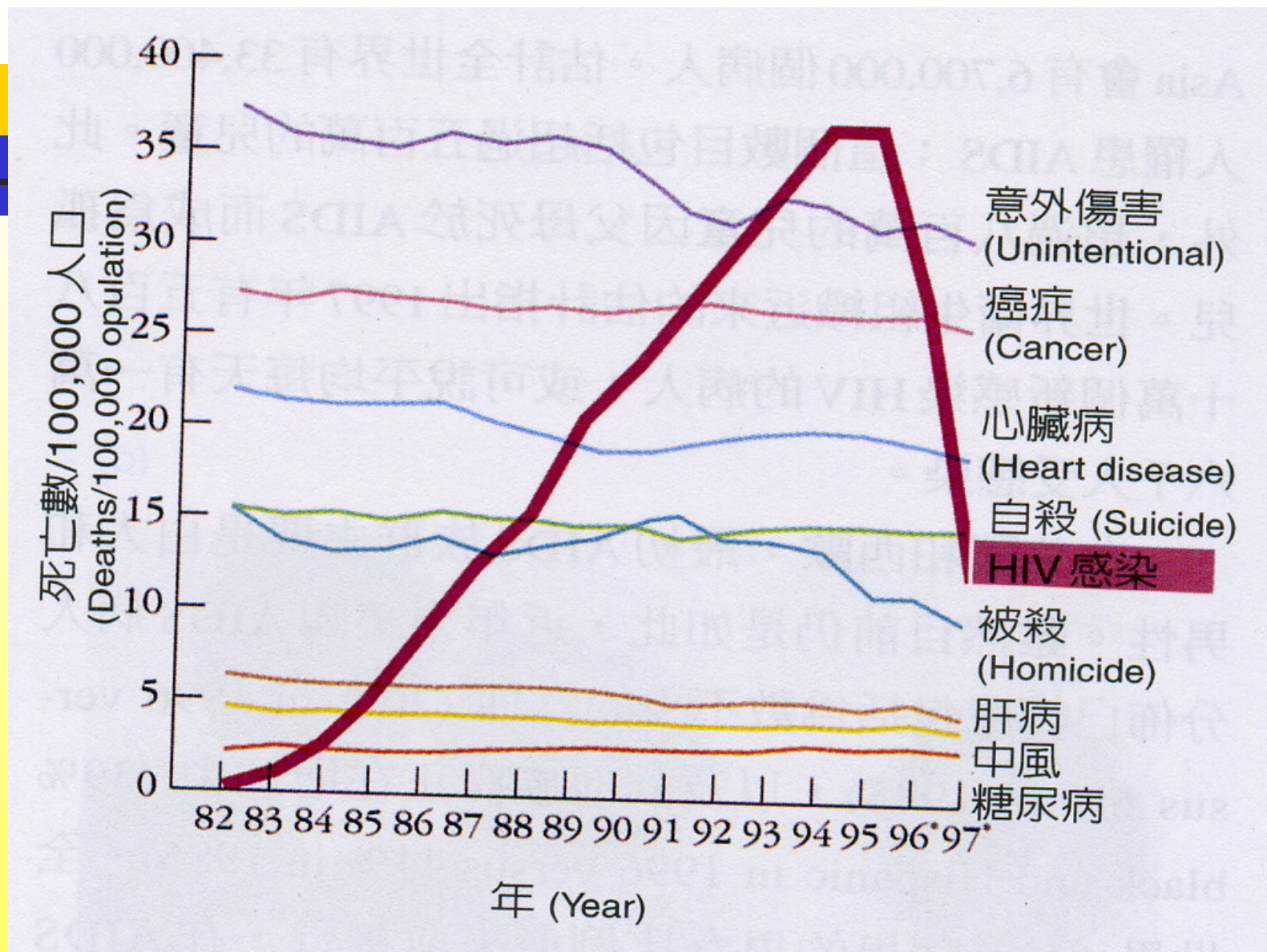
白質，內層則由稱作 p24 的蛋白質組成。HIV 基因組包含兩個相同的單股 RNA，與兩個分子的反轉錄酶 (p64)、核蛋白 p10 (一種蛋白質分解酶) 以及 p32 (a integrase) 相連。(b) 電子顯微鏡下放大二十萬倍所觀察到的 HIV 病毒粒子。糖蛋白突起隱約可見，是由每個病毒粒子往外延伸的一個個小瘤 (knobs)。

後天免疫不全症候群(AIDS)流行分佈圖



- Global total cases in 2006: **39.58** million
- Global total deaths in 2006: **3.47** million

美國1982到1997年間25-44歲年齡層主要死亡原因的死亡率



Budding (出芽) of HIV from CD4⁺ T cells

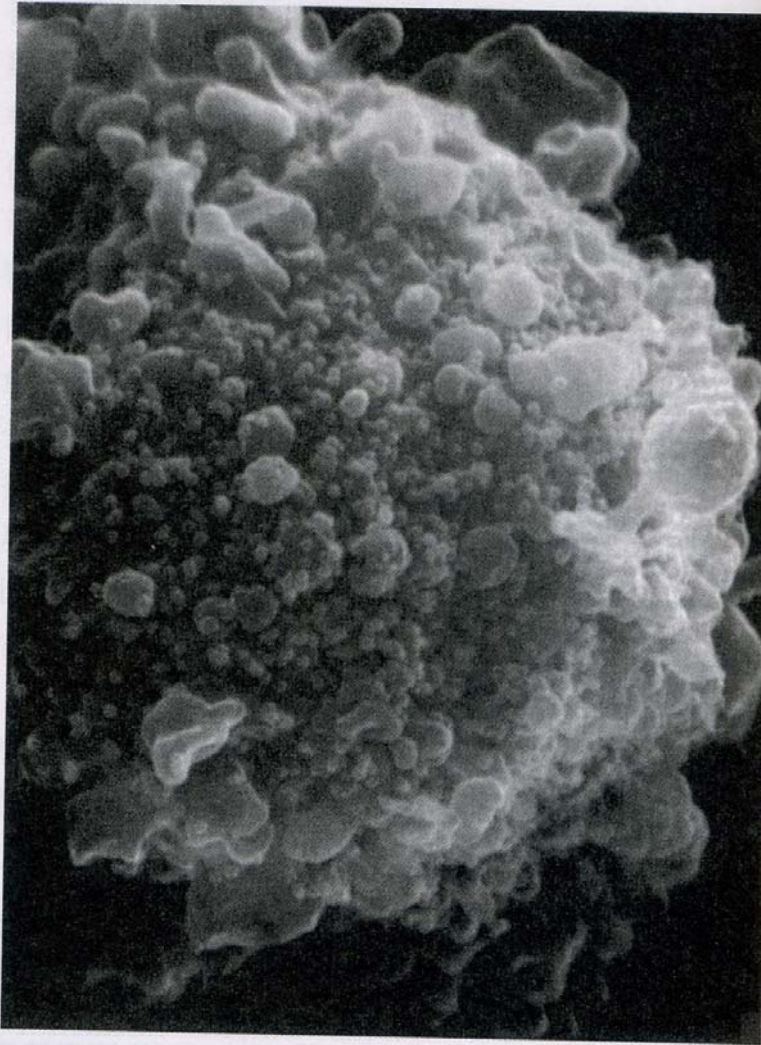
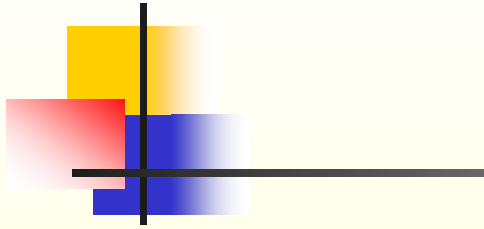
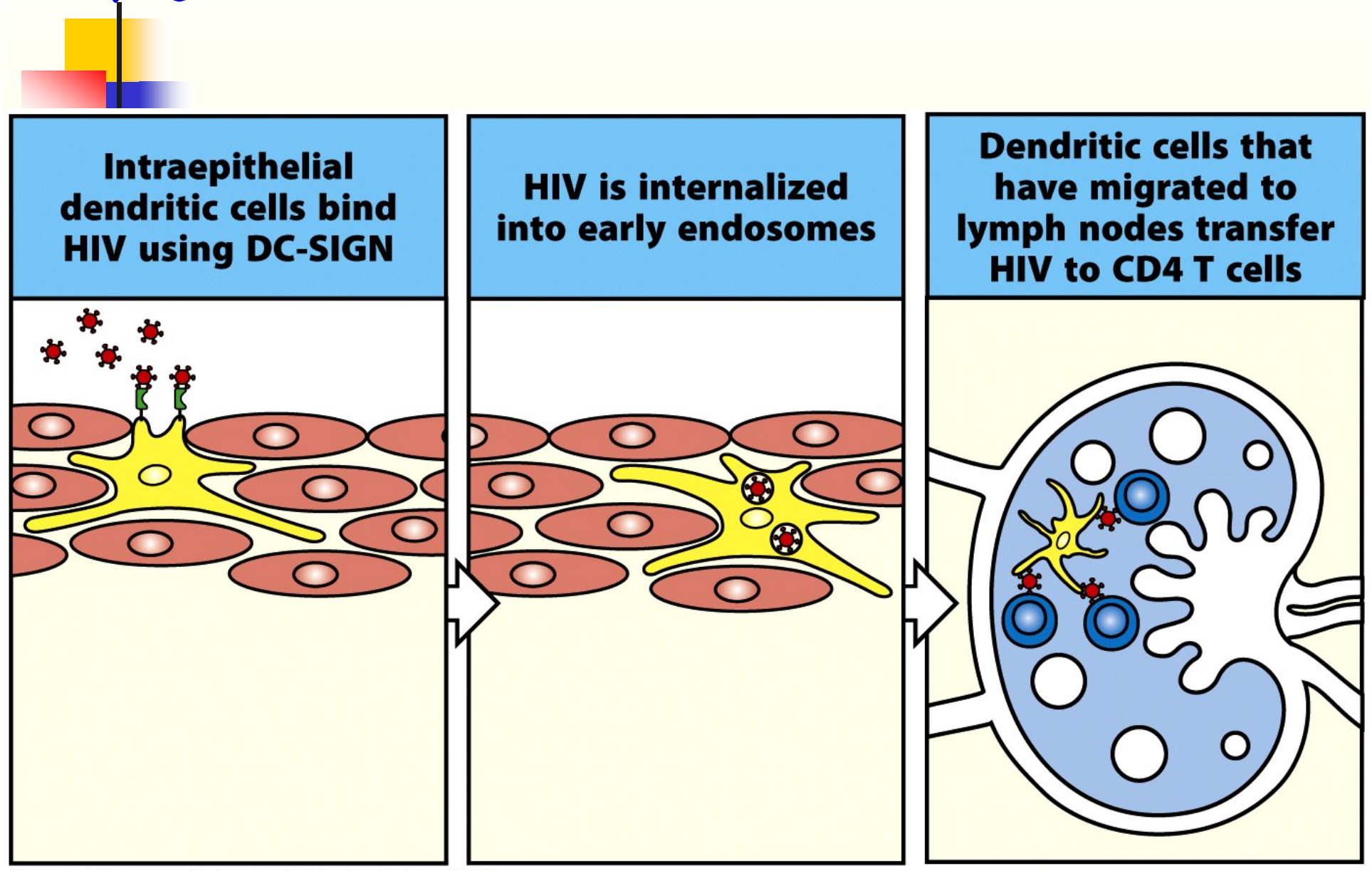


圖 19-9 一旦 HIV 前病毒被活化，在活化的 T 細胞表面可以觀察到代表新形成的病毒顆粒的芽苞。病毒顆粒的出芽和釋出所致的廣泛細胞破壞造成受感染細胞的死亡。(Courtesy of RC Gallo, 1988, *J. Acquired Immune Deficiency Syndrome*; 521.)

HIV也可感染樹突狀細胞並由其攜帶至淋巴結 傳遞給CD4⁺ T cells



Anti-HIV drugs 雞尾酒療法

HAART (highly active antiretroviral therapy)



何大一博士

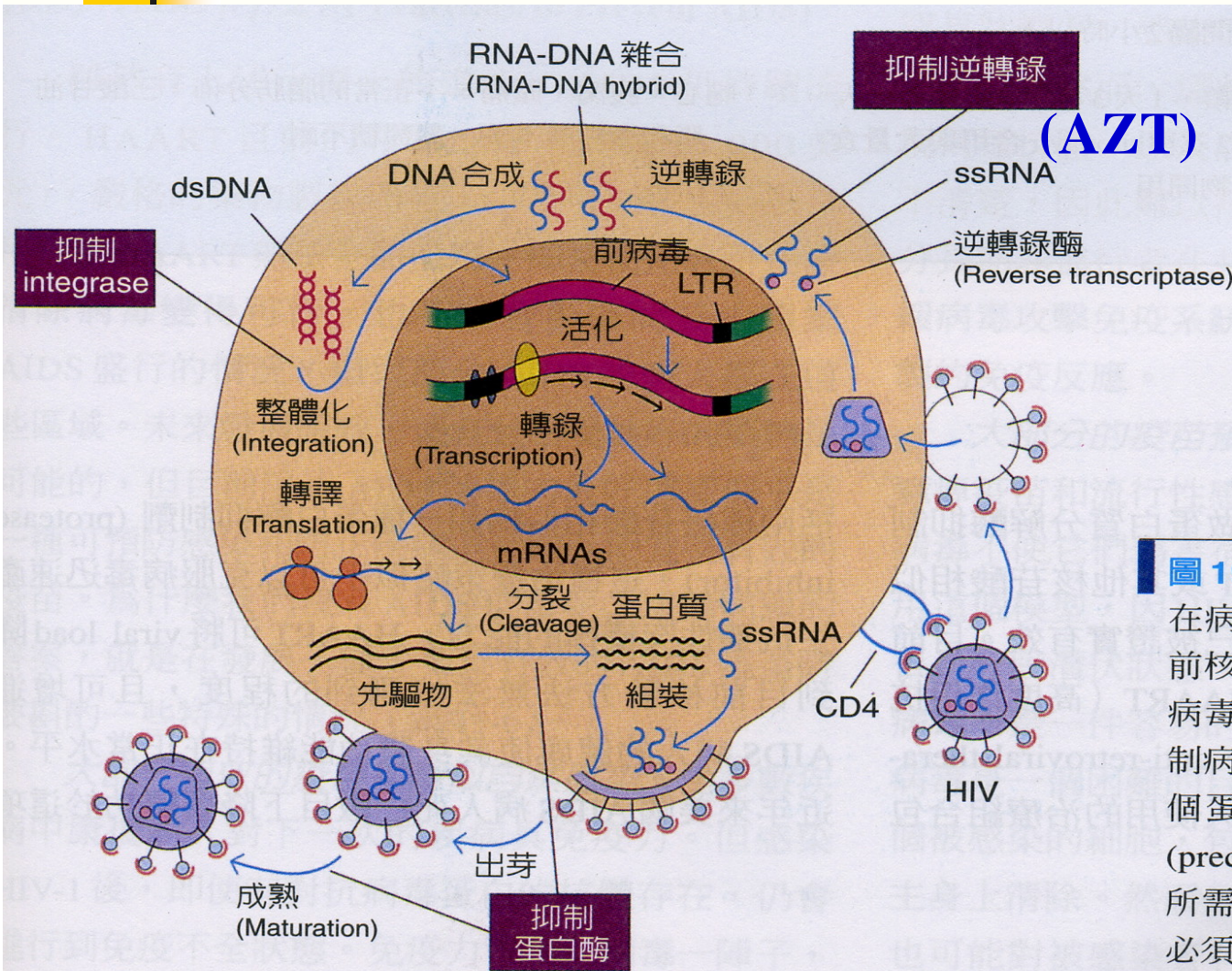
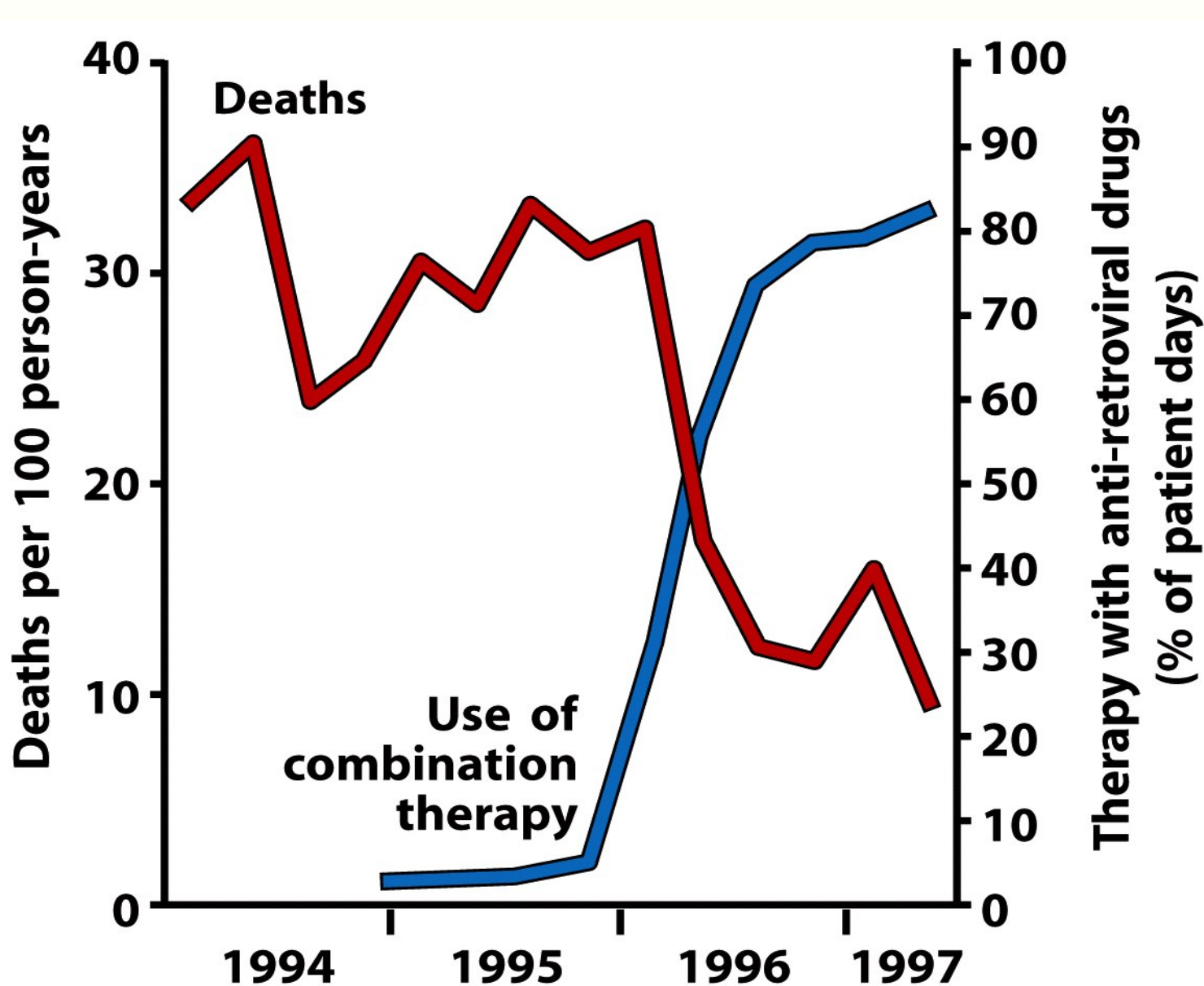
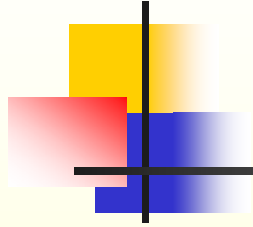


圖 19-14 治療性抗反轉錄病毒藥物在病毒複製過程各個階段的作用。目前核准上市的抗 HIV 藥物是透過阻斷病毒 RNA 反轉錄成 cDNA，或是抑制病毒的蛋白質分解酶 (protease)。這個蛋白質分解酶是將病毒前驅蛋白 (precursor protein) 切斷成組合新病毒所需的蛋白質是感染性的病毒成熟所必須的。

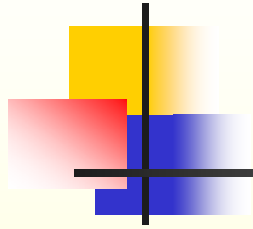
雞尾酒療法讓AIDS死亡率大大的下降



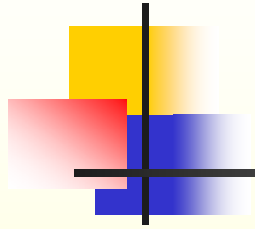


感冒與流行性感冒

Common cold and influenza (flu)



影片欣賞：感冒與流行性感冒



流行性感冒問與答



流行性感冒：過去與現在的危機

1918年 5000萬至1億人 死亡

病毒來源疑為鳥類

1900

1910

1920

1930

1940

另一波大流行早該到來？

20世紀曾經發生過三次新型流感病毒的全球大流行，都造成驚人的死亡人數，因為人類對這些病毒幾乎沒有免疫力。上一次暴發大流行距今已有將近40年了。隨著一種危險的禽流感在亞洲流竄，世界或許又到了該面對下一波大流行的時候。

西班牙流感 1918至1919年

西班牙流感是史上造成最多人死亡的疫情暴發，據信是1918年之前從鳥類病毒演化而來的。它於1918年和1919年年初橫掃全球，除了少數太平洋小島的島民之外，地球上每個人都曝露在這種疾病之下，當中有一半的人發病。

5000萬

1億

今日 可能會有 1億8000萬至 3億6000萬人 死亡

自1997年開始，
H5N1型禽流感的暴發
已經引起專家們的憂慮。

740萬

?

禽流感和人流感
病毒結合。

100萬人死亡

1960

亞洲型流感 1957年
這場大流行發源於中國南部，可能是禽流感和人流感同時感染了豬隻、在豬身上進行了基因交換所致。基因交換的結果，就是一種致命的新病毒。

禽流感和人流感
病毒結合。

75萬人死亡

1970

香港型流感 1968年
禽流感和人流感再次交換了基因，創造出一種在香港首見的新病毒。由於和1957年的病毒有些許相似，人體多少具有一些免疫力，因此有助於降低死亡人數。

1980

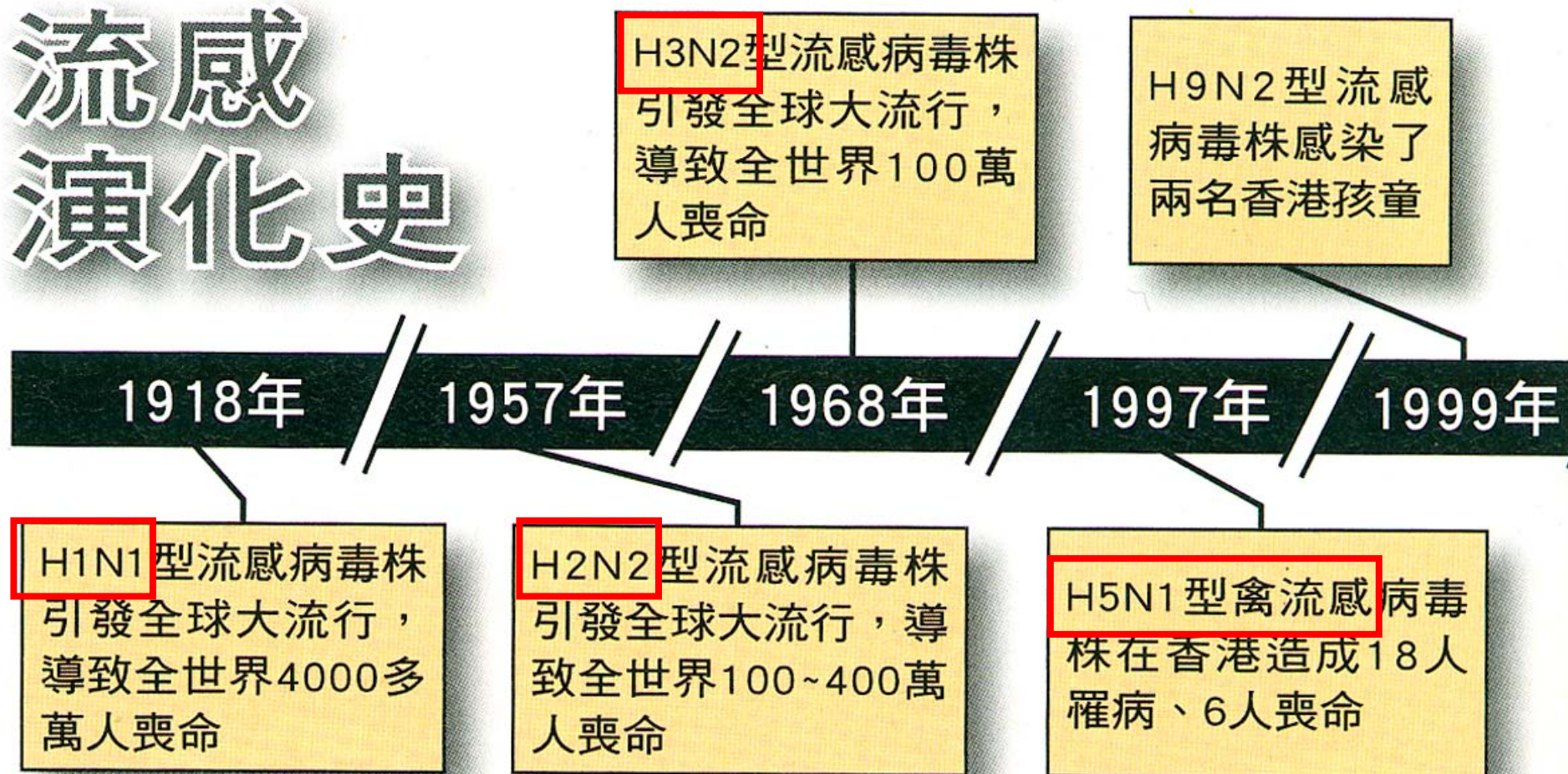
1990

2000

下一波致命流感

在亞洲造成禽鳥和人類死亡的H5N1禽流感病毒如果發展出在人類間迅速傳播的能力，就有可能引發下一波全球大流行。若以1918年西班牙流感的死亡人數和今日的世界人口來推算，這樣一場流行病的估計死亡人數從740萬到末日似的1億8000萬至3億6000萬不等。

流感 演化史



越南和泰國證實人類H5N1病例

美國訂購200萬劑的H5N1疫苗

中國中部湖泊有6000隻野生禽鳥死於H5N1流感

印尼郊區某家庭人中有三名成員死於H5N1禽流感

2003年

2004年1月

9月

2005年4月

6月

7月

H5N1型流感在八個亞洲國家的禽鳥間傳播，同年荷蘭有1000人感染H7N7型流感

美國總統布希簽署接觸全球流感者的隔離法令

俄國發現H5N1流感擴散到西伯利亞

衛生官員發現哈薩克的鵝群感染H5N1禽流感

WWW.NATIONALGEOGRAPHIC.COM.TW

2005年10月號

台灣：NT\$199

香港：HK\$45

NATIONAL GEOGRAPHIC

國家地理雜誌 中文版

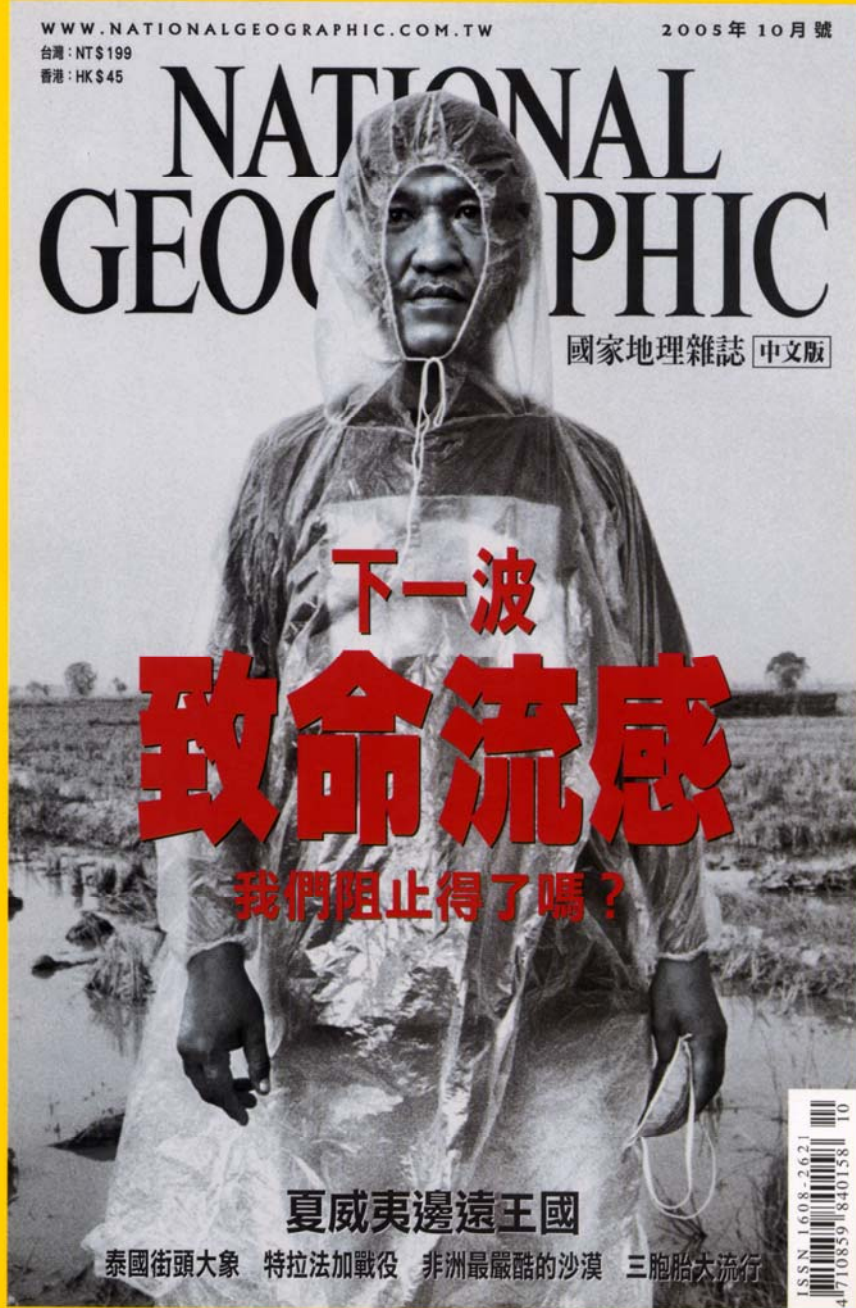
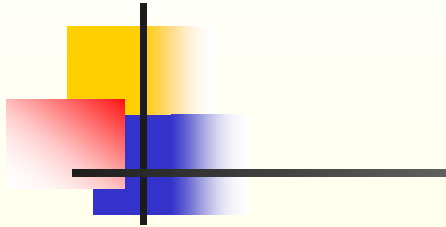
下一波 致命流感

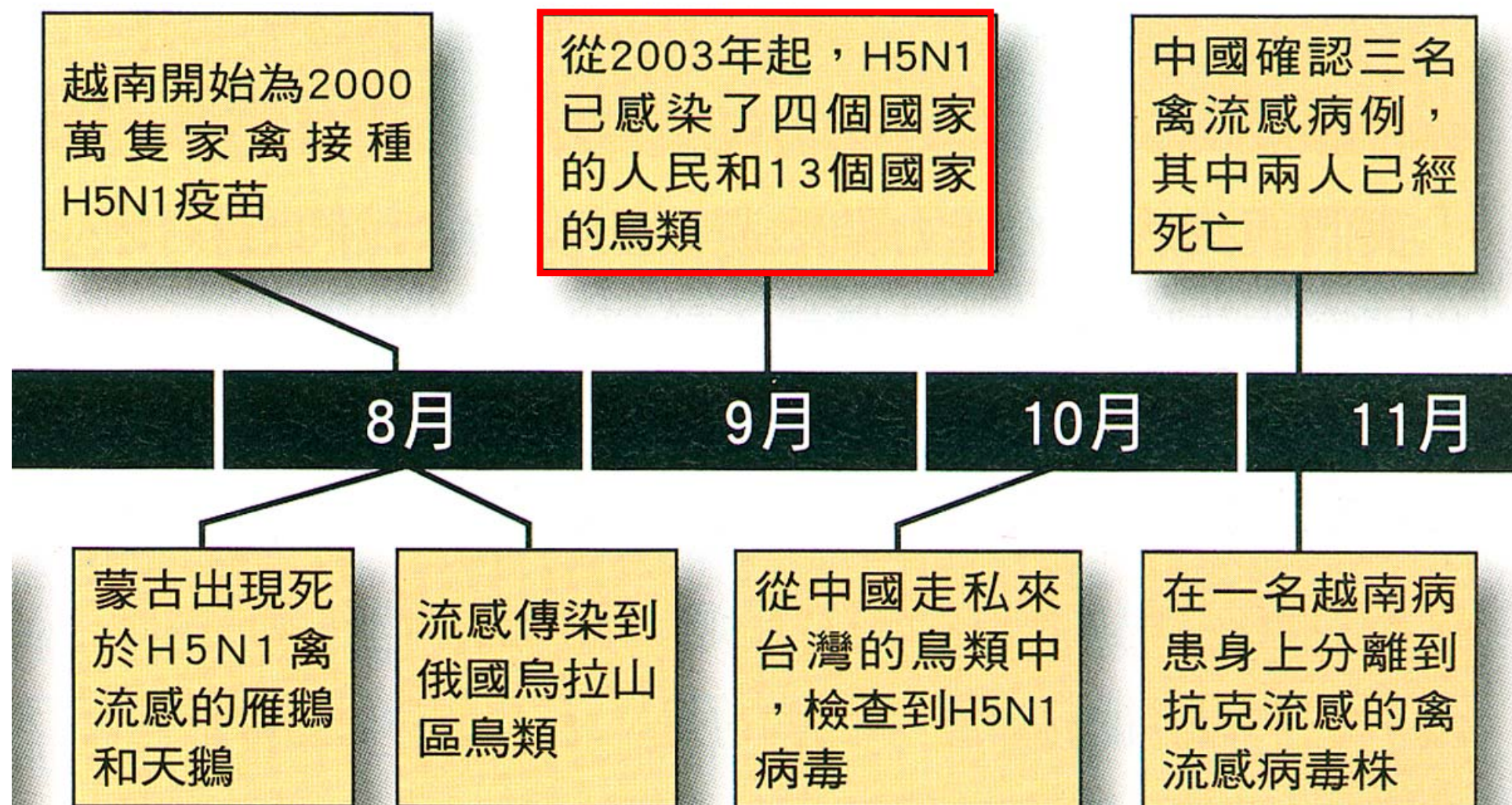
我們阻止得了嗎？

夏威夷邊遠王國

泰國街頭大象 特拉法加戰役 非洲最嚴酷的沙漠 三胞胎大流行

ISSN 1608-2621
4 710859 484015 8 10





流行性感冒病毒

(HA)

血球凝集素
(Hemagglutinin)

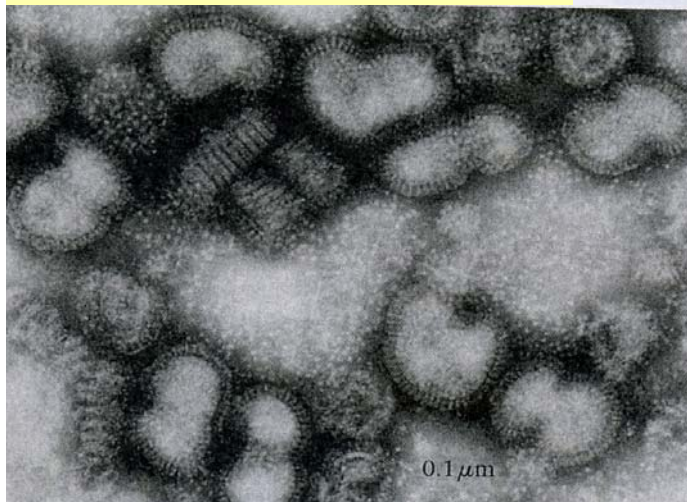
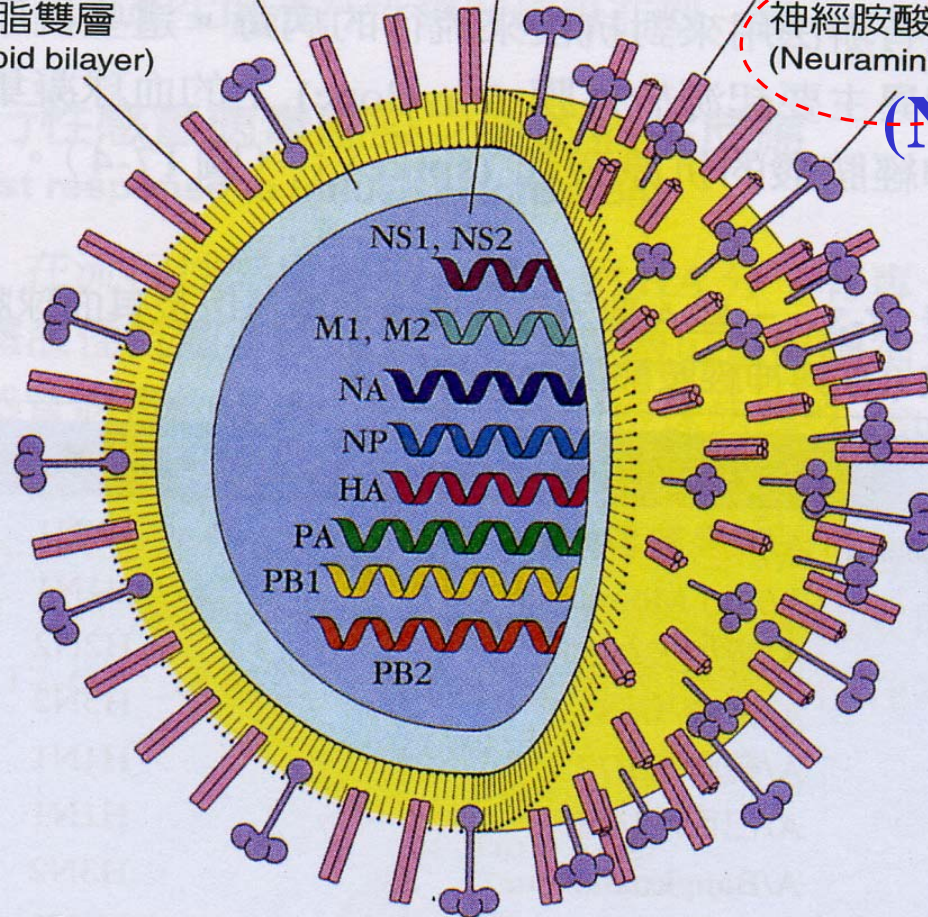
神經胺酸酶
(Neuraminidase)

(NA)

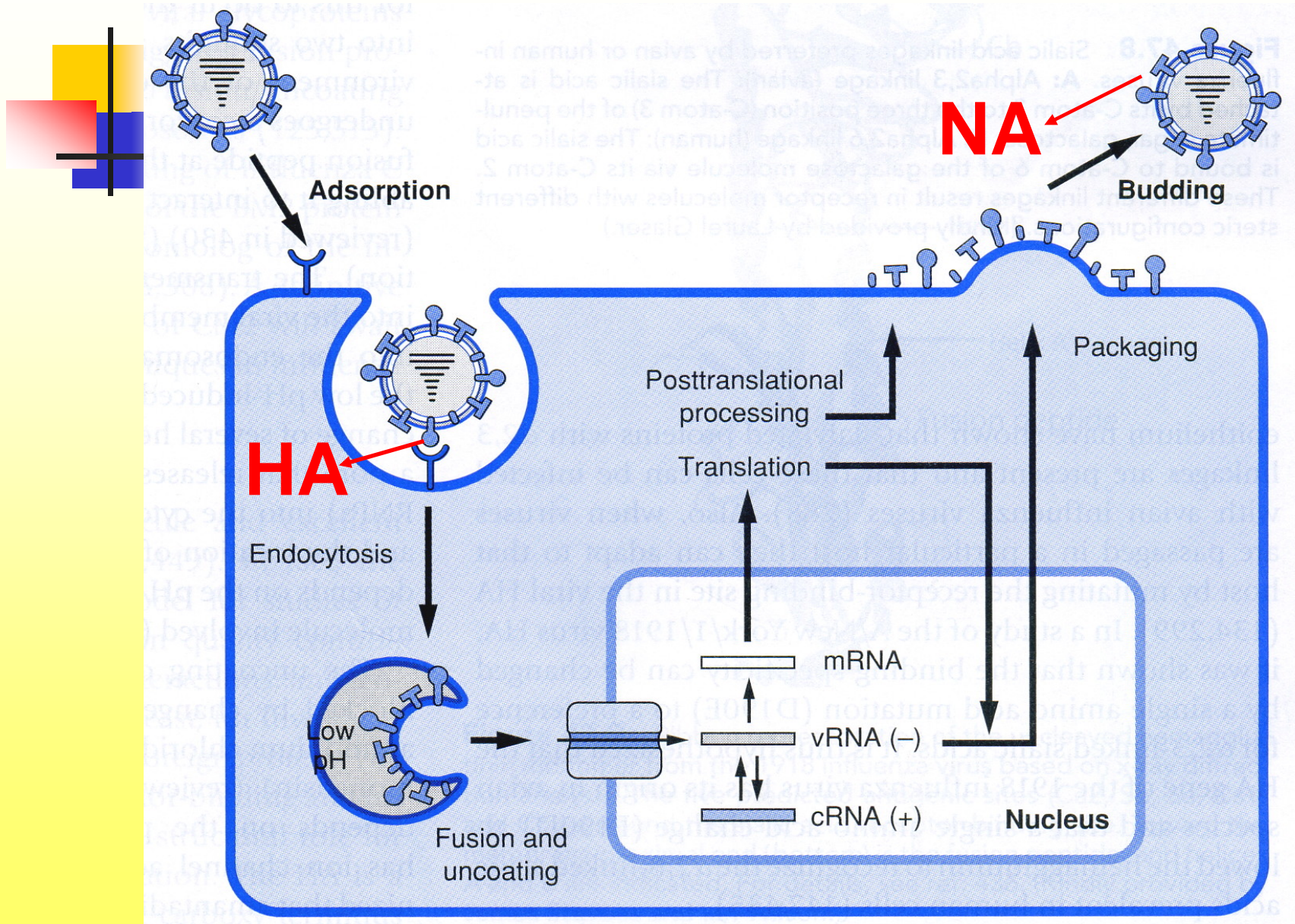
基質蛋白
(Matrix protein)

核套
(Nucleocapsid)

脂雙層
(Lipid bilayer)



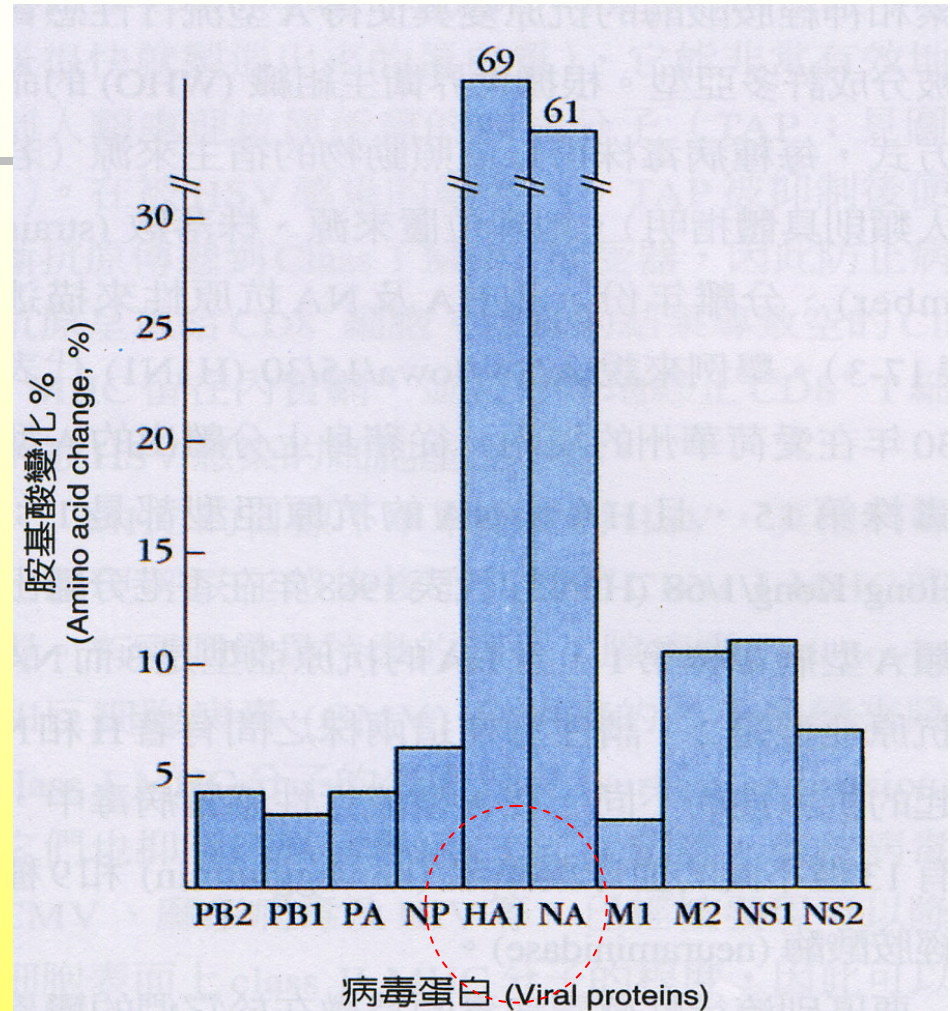
流感病毒生活史



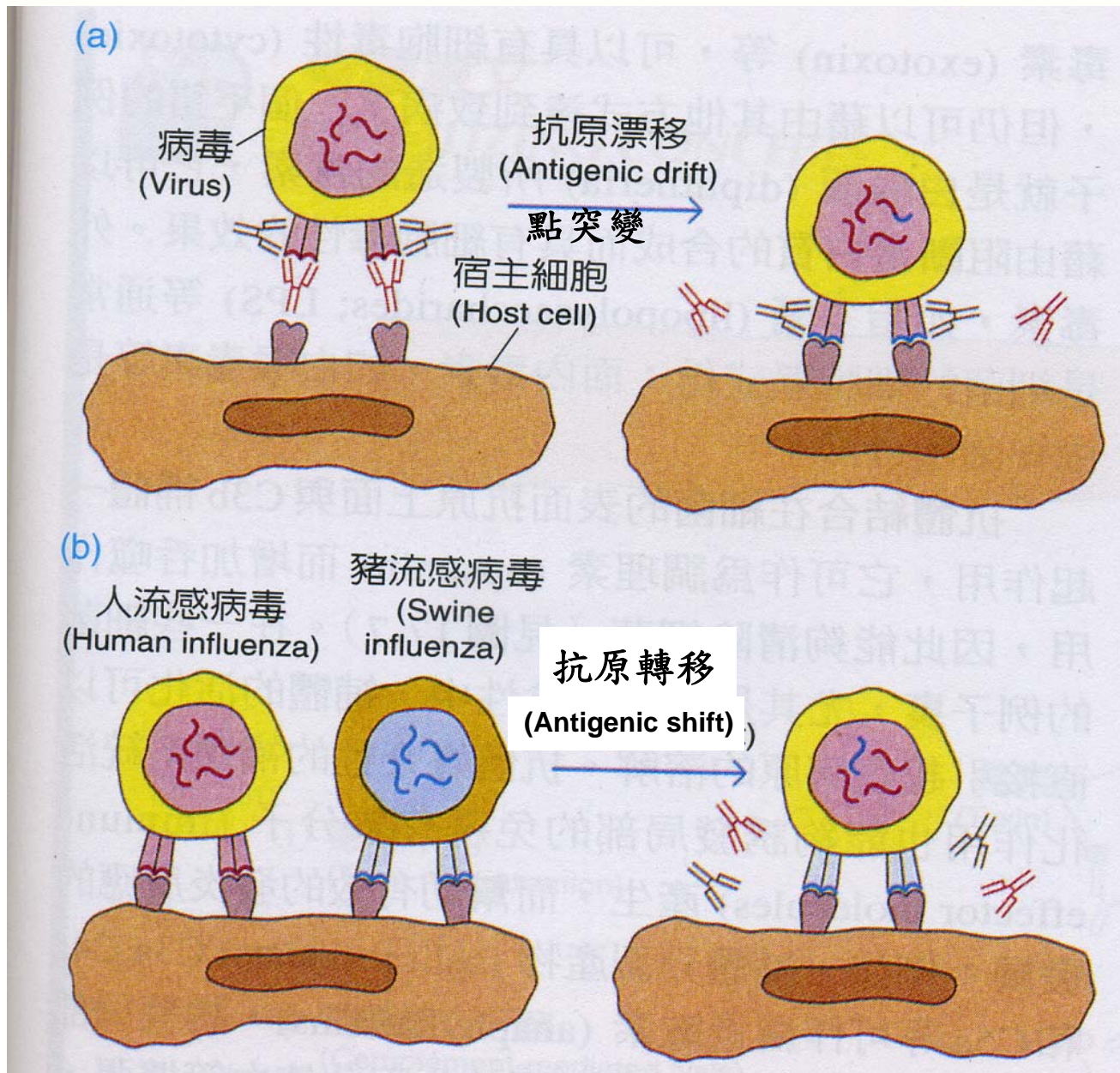
流行性感冒病毒的高突變率

表 17-3 一些 A 型流行性感冒病毒株及其血球凝集素 (H) 與神經胺酸酶 (N) 的亞型

種	病毒株的命名	抗原亞型
人類	A/波多黎各/8/34	H0N1
	A/Fort Monmouth/1/47	H1N1
	A/新加坡/1/57	H2N2
	A/香港/1/68	H3N2
	A/蘇聯/80/77	H1N1
	A/巴西/11/78	H1N1
	A/Bangkok/1/86	H3N2
	A/台灣/1/86	H1N1
	A/上海/16/89	H3N2
	A/約翰尼斯堡/33/95	H3N2
	A/武漢/359/95	H3N2
	A/德州/36/95	H ₁ N1
	A/香港/156/97	H5N1
	豬	A/豬/愛荷華州/15/30
A/豬/台灣/70		H3N2
馬	A/馬/布拉格/1/56	H7N7
	A/馬/邁阿密/1/63	N3N8
鳥	A/鳥/荷蘭/27	H7N7
	A/燕鷗/南美/61	H5N3
	A/火雞/安大略/68	H8N4
	A/雞/香港/258/97	H5N1



「抗原漂移」與「抗原轉移」是造成流感病毒表面抗原變異的機制

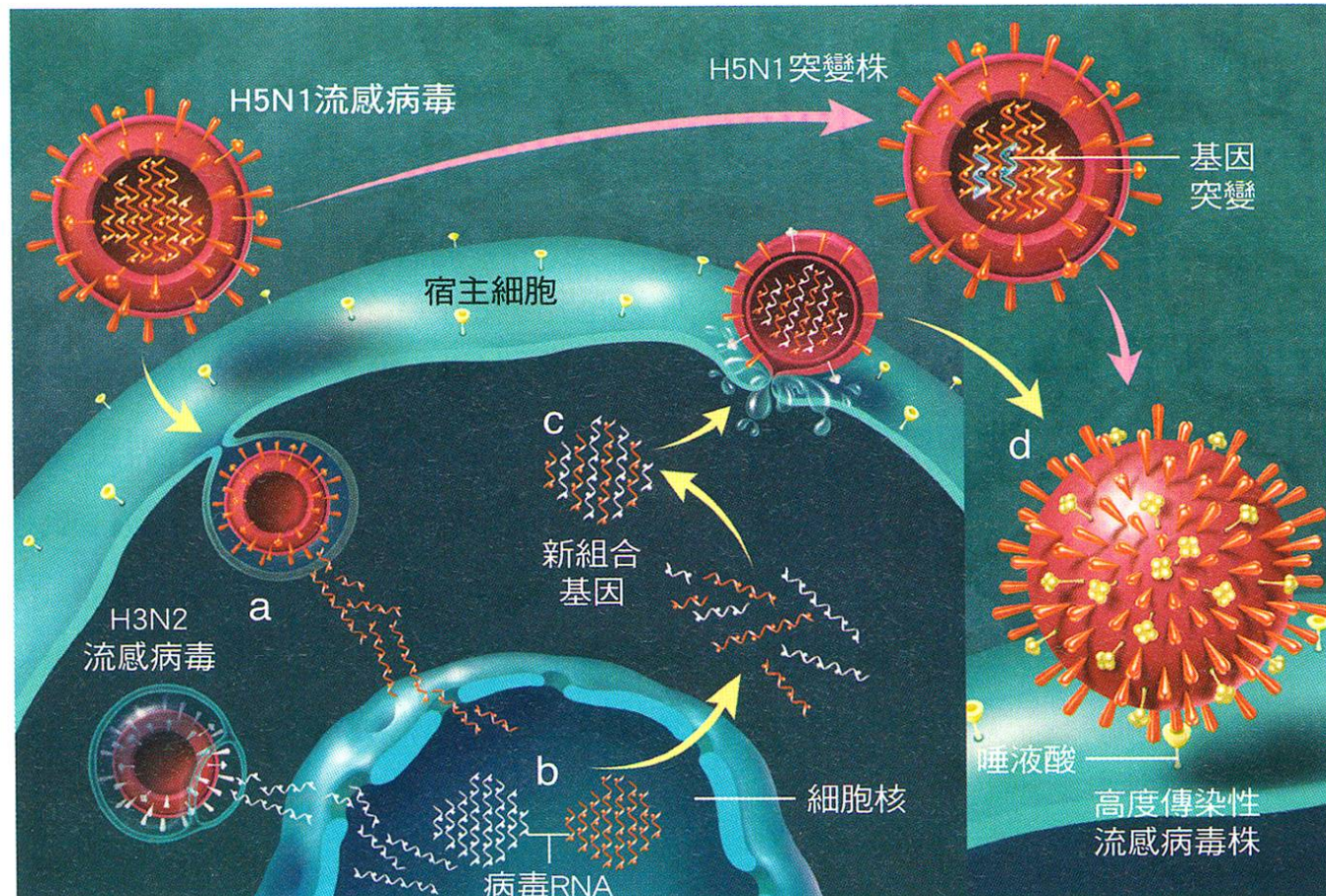


原病毒產生新的抗原

產生新的重組病毒

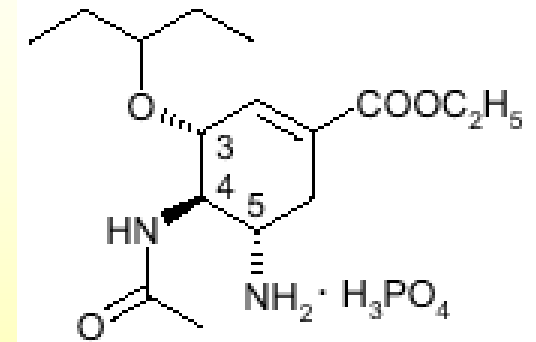
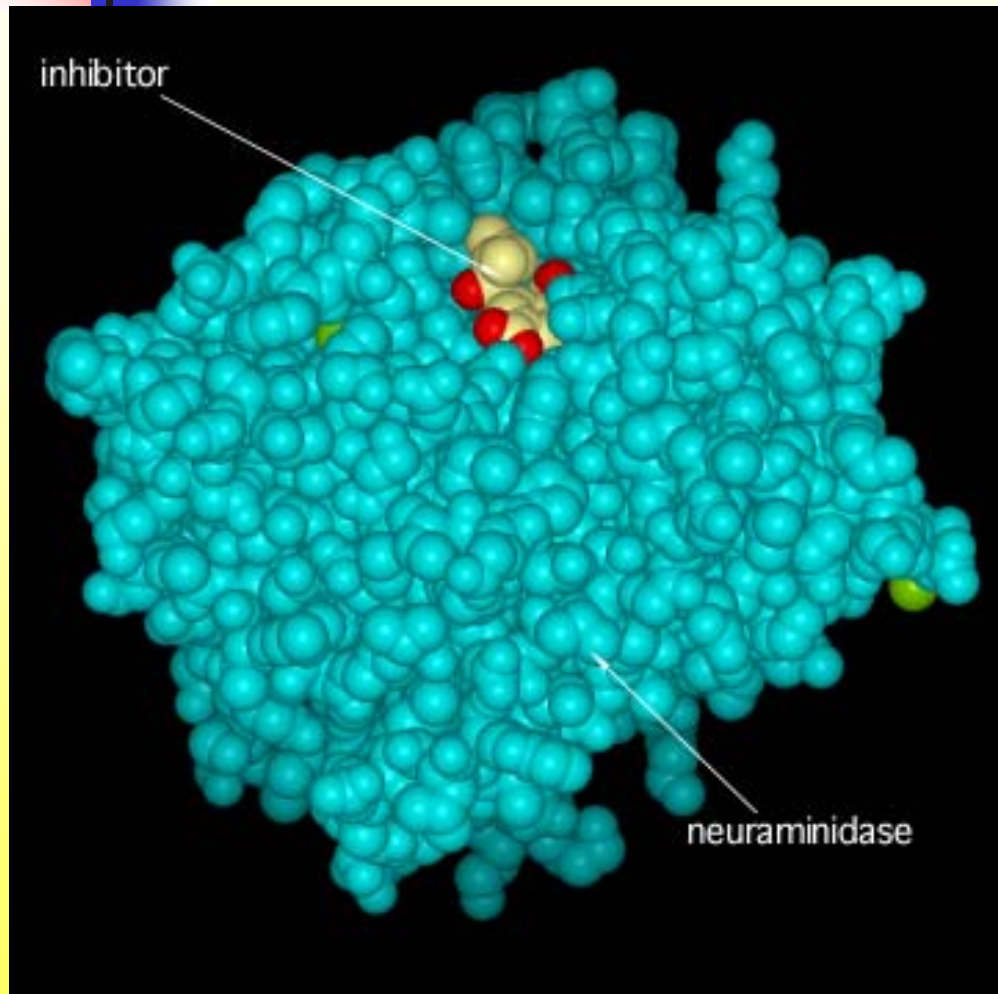
全球流感病毒株的衍生途徑

像H5N1之類的A型禽流感，可經由兩種途徑演化成可以引發全球大流行的病毒株（能與人類細胞上的唾液酸分子結合）。病毒可經由遺傳突變及天擇而更有效率的入侵人類細胞（粉紅色路徑）；另一種路徑（黃色）則是當兩種病毒株同時感染同一細胞（a），病毒的RNA在細胞核內複製時（b），來自兩種病毒株的RNA，混合產生一組重新組合過的基因（c），成為全新且具有高度傳染性的全球流感病毒株。



流行性感冒的治療

- 克流感(Tamiflu) 口服 抗神經胺酸酶(NA)
- 樂瑞莎(Relenza) 鼻噴劑/吸入劑 抗神經胺酸酶(NA)



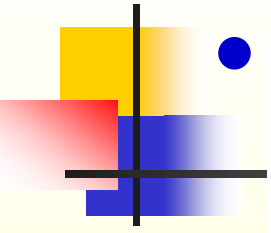
克流感(Tamiflu)

感染48小時內使用



商品名為克流感的奧斯他偉生產流程複雜，製程耗時一年。目前下的訂單需要數年才能交貨。即使在緊急狀況下，也很難製造出非專利性的同類藥物。

流行性感冒的預防

- 
- 施打疫苗-引起宿主產生具保護性的「抗體反應」

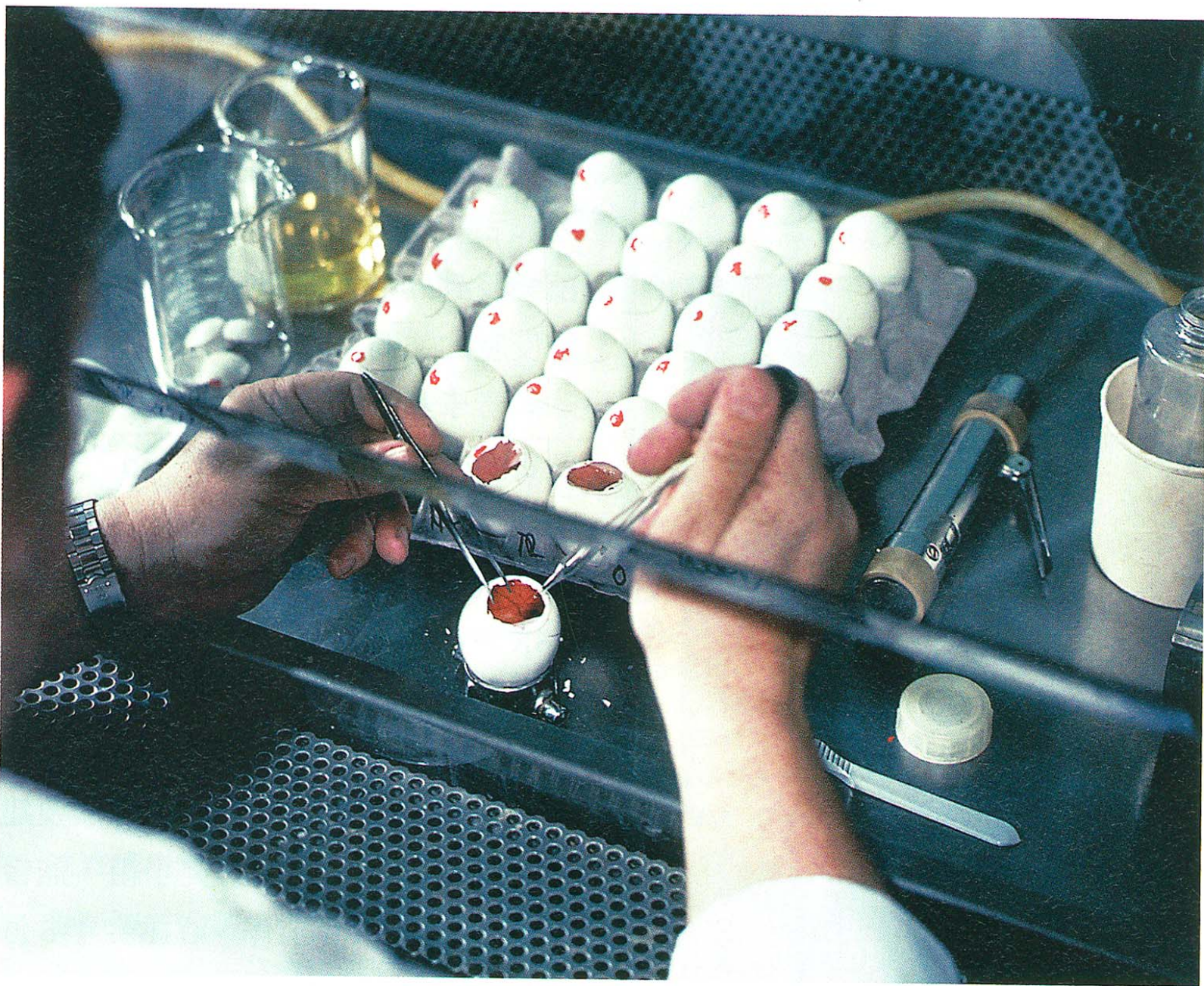
抗原：全病毒

1. 去毒流感病毒
2. 減毒流感病毒

製備方法：

雞胚培養 - 耗時(>6 months)
但抗原性較強

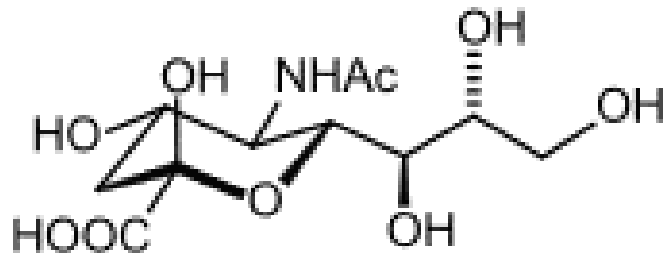
細胞培養 - 省時但抗原性較弱



在利用雞胚製造流感疫苗的過程中，有一些瓶頸使得全球流感疫苗的生產時間需要六個月或更久，屆時將面臨嚴重的供不應求。

感冒 VS. 流行性感

- 感冒- 由感冒病毒(鼻病毒)所引起，多為自限性，症狀較輕微
- 流行性感-由流感病毒所引起，症狀較嚴重若不治療，易併發肺炎，致死率高
- 鼻病毒藉由結合ICAM-1受器進入鼻黏膜細胞
- 流感病毒藉由結合唾液酸 (Sialic acid)受器進入上下呼吸道細胞及肺細胞



唾液酸(Sialic acid)

感冒的迷思

- 雞湯可治療感冒？
- 天氣冷造成感冒？
- 維他命C可治療感冒？
- 酒精緩和感冒症狀？



流行性感冒 VS. 愛滋病

相異之處：

- 免疫反應過度活化 vs. 免疫抑制
- 病程快速 vs. 病程緩慢
- 病毒遺傳物質不進入 vs. 進入宿主細胞
染色體

共同點：

- 突變快速的**RNA**病毒所引起

感染症每一年仍造成1500萬死亡病例

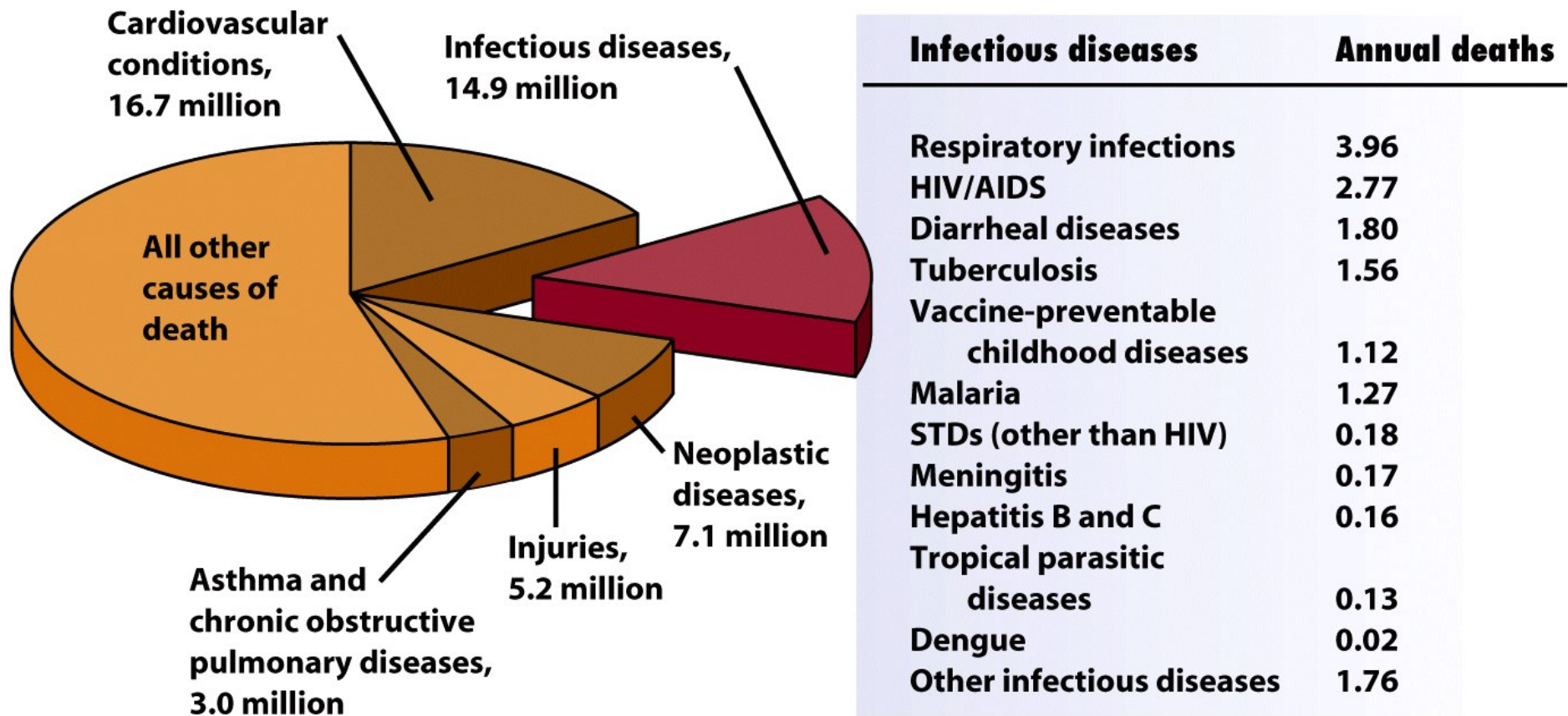
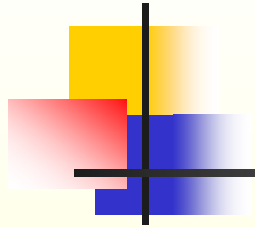


Figure 18-1
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company



The End