Chulalongkorn Medical Journal

Volume 34
Issue 7 *July 1990*

Article 1

7-1-1990

ความรู้ใหม่ในวิทยาภูมิคุ้มกัน

ฤทัย สกุลแรมรุ่ง

Follow this and additional works at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal

Part of the Medicine and Health Sciences Commons

Recommended Citation
สกุลแรมรุ่ง, ฤทัย (1990) "ความรู้ใหม่ในวิทยาภูมิคุ้มกัน," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 34: Iss. 7, Article 1.
Available at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol34/iss7/1

This Editorial is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

ความรู้ใหม่ในวิทยาภูมิคุ้มกัน

ฤทัย สกุลแรมรุ่ง*

วิทยาภูมิคุ้มกันเริ่มจากความต้องการให้ร่างกายปลอดภัยจากโรคติดเชื้อก่อน ดังเช่นที่ Jenner ได้คิดค้นวิธีการป้องกันโรคฝีดาษโดยการปลูกฝีได้สำเร็จในปี ค.ศ. 1797 หลังจากนั้น Metchnikoff (ค.ศ. 1883) และ Von Behring (ค.ศ. 1890) ได้แสดงให้โลกเห็นว่า ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำหน้าที่ตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกาย โดยมีวิธีการแสดงออก 2 แบบ คือภูมิคุ้มกันที่อาศัยเซลล์ เรียก Cell mediated immunity (CMI) กับอาศัยแอนติบอดี ปัจจุบันเราทราบแล้วว่า เซลล์สำคัญของระบบภูมิคุ้มกันคือลิมโฟซัยท์ ซึ่งแบ่งเป็นที-ลิมโฟซัยท์ (หรือ T-cell) เจริญเติบโตจากต่อมธัยมัสรับผิดชอบ CMI และ บี-ลิมโฟซัยท์ (B-cell) เจริญจากไขกระดูก รับผิดชอบการสร้างแอนติบอดี นอกจากนี้ยังมีลิมโฟซัยท์จำนวนหนึ่ง (5-10 % ของลิมโฟซัยท์ในกระแสโลหิต)ทำหน้าที่เป็น Natural Killer cell เฉพาะ T-cell ยังแบ่งตามหน้าที่ออกเป็น T helper, T suppressor และ T cytotoxic ด้วย

ในเวลากว่าศตวรรษที่ผ่านมา ศาสตร์ของวิทยาภูมิคุ้มกันได้ขยายขอบเขตออกไปมากมาย นอกเหนือจากการป้องกันโรคติดเชื้อ เช่น โรคภูมิแพ้ การปลูกถ่ายอวัยวะ autoimmunity การรักษาโรคมะเร็ง และการปรับปรุงวิธีทำวัคซีน นักวิทยาศาสตร์ยังได้ใช้เทคโนโลยีใหม่ ๆ เป็นเครื่องมือช่วยศึกษากลไกการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันได้จนถึงระดับโมเลกุลด้วย

เทคโนโลยีใหม่ ๆ เหล่านี้คืออะไรกัน ?

เทคโนโลยีใหม่ ๆ เหล่านี้คืออะไรกัน ?

คงไม่มีใครปฏิเสธได้ว่า Hybridoma Technology เป็นเครื่องมือสำคัญที่ทำให้นักวิชาการหาคำตอบทาง วิทยาภูมิคุ้มกันได้หลายอย่าง โดยที่ในอดีต การเพาะเลี้ยงลิมโฟซัยท์นอกร่างกาย ทำไม่ได้นานเกิน 7-10 วัน ทำให้เป็นอุปสรรคต่อการศึกษาการทำงานของลิมโฟซัยท์เป็นอย่างยิ่ง Kohler, Milstein และคณะเป็นผู้ริเริ่มนำเซลล์ลิมโฟซัยท์ที่สนใจจะศึกษามา fuse รวมกับ myeloma ทำให้ได้เซลล์ลูกผสมที่มีลักษณะคล้ายเซลล์พ่อและเซลล์แม่มารวมกัน คือมีคุณสมบัติเป็นเซลล์ลิมโฟซัยท์ที่เจริญงอกงามได้นอกร่างกายและแบ่งตัวได้เรื่อย ๆ เป็น cell line ที่เราต้องการ(เหมือน myeloma) ยิ่งกว่านั้นยังสร้างสารสำคัญ ๆ ที่ใช้เสริมงานวิจัยทางภูมิคุ้มกันได้หลายอย่างเหมือนเซลล์ต้นแบบที่นำมา fuse เช่น monoclonal antibody, T cell helper factors ต่าง ๆ ที่สำคัญต่อการเจริญของเซลล์หลายชนิดเป็นต้น

นอกจากนี้ Molecular Biology และ Biotechnology ได้กล่าวถึงความรู้ในระดับยีน ตลอดจนการขยายยีนวิธีต่าง ๆ เช่นการทำ polymerase chain reaction (PCR) ใช้เอ็นซัยม์ polymerase ขยายยีนหรือ DNA ชิ้นเล็ก ๆ ให้มีจำนวนหลาย ๆ ชุด จนมากพอที่จะตรวจพบได้ หรือนำยีนที่สนใจมาทำการตัดต่อใส่เข้าไปใน E.Coli หรือยีสต์ให้เป็นโรงงานสร้าง DNA และโปรตีนตามที่ยีนนั้นกำหนดได้มาก ๆ

ความรู้ใหม่ ๆ ในวิทยาภูมิคุ้มกันมีอะไรบ้าง ?

ความรู้ใหม่ ๆ ในวิทยาภูมิคุ้มกันมีอะไรบ้าง ?

ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะการรับรู้แอนติเจนของลิมโฟซัยท์ การทำงานของที-ลิมโฟซัยท์ และสารที่ ที-ลิมโฟซัยท์หลั่งออกมาเรียก lymphokines เท่านั้น

การรับรู้แอนติเจนของลิมโฟซัยท์

เราทราบมานานแล้วว่า เมื่อมีสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกาย (เรียกแอนติเจน,Ag) จะกระตุ้นร่างกายให้สร้าง

* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภูมิคุ้มกันขึ้น แต่นักวิทยาศาสตร์เพิ่งจะพิสูจน์ทราบได้ว่า กลไกการรับรู้แอนติเจนของลิมโฟซัยท์ อยู่ที่โมเลกุลบนผิวของเซลล์ลิมโฟซัยท์นั่นเอง

ถ้าเรานำลิมโฟซัยท์มาตรวจดูภายใต้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน จะเห็นว่าผิวของลิมโฟซัยท์นั้น มิได้ราบเรียบเหมือนเช่นที่ดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดา แต่หากมีลักษณะเป็นปุ่มปมแบบต่าง ๆ ทำหน้าที่เป็น receptor สำหรับรับแอนติเจนบ้าง รับฮอร์โมนบ้าง หรือไวรัสบ้าง เป็นต้น

โมเลกุลที่รับแอนติเจนของบี-ลิมโฟซัยท์กับที-ลิมโฟซัยท์ไม่เหมือนกัน

สำหรับ บี-ลิมโฟซัยท์ จะมียีนที่พร้อมสำหรับการสร้างแอนติบอดี โดยบี-ลิมโฟซัยท์แต่ละตัวจะสร้างแอนติบอดีที่เหมาะกับแอนติเจน แต่ละอย่างไม่เหมือนกัน นักวิทยาศาสตร์พบว่าสิ่งมีชีวิตสามารถสร้างแอนติบอดีตอบสนองต่อแอนติเจ..ในโลกนี้ได้มากมายเป็นล้าน ๆ ชนิด จึงเป็นปัญหาที่ติดใจ Immunologist ในอดีตเสมอมาว่า ร่างกายเอายีนจำนวนมากมายจากไหน จึงจะพอใช้สร้างแอนติบอดีได้มากมายเป็นล้าน ๆ ชนิดได้ ? ปัญหานี้ Tonegawa, Leder และคณะ ในปี 1978 ได้แสดงให้เห็นว่า ยีนที่สร้างแอนติบอดีประกอบด้วยชิ้นส่วนของ DNA หลาย ๆ ชิ้น เป็นชุด ๆ แต่ละชุดมีหลาย ๆ แบบ ถ้าเลือกมาชุด ๆ ละ 1 แบบมาต่อกัน จะได้ยีนที่สร้างแอนติบอดีได้พอดี ความหลากหลายของแอนติบอดีจึงเกิดจากการเลือกชิ้นส่วนของ DNA ดังกล่าวมาทีละแบบ แล้วตัดต่อจนได้แอนติบอดีที่พอเหมาะกับแอนติเจนแบบต่าง ๆ กัน แอนติบอดีนี้จะถูกสร้างไว้บนผิวของบี-ลิมโฟซัยท์ก่อน ทำหน้าที่เป็นตัวรับแอนติเจน เมื่อมีแอนติเจนเข้าสู่ร่างกายมันจะเลือกทำปฏิกริยากับแอนติบอดีที่มีรูปร่างพอเหมาะเหมือนแม่กุญแจ กับลูกกุญแจ ที่ไขกันได้พอดี ผลของการรวมตัวของแอนติเจนกับแอนติบอดีที่พอเหมาะบนผิวของบี-ลิมโฟซัยท์ ภายใต้ภาวะที่เหมาะสม จะกระตุ้นให้บี-ลิมโฟซัยท์นั้นแบ่งตัวสร้างแอนติบอดีแบบเดียวกันออกมา บี-ลิมโฟซัยท์เองก็เจริญเติบโตเป็นพลาสม่าเซลล์ ซึ่งสร้างและหลั่งแอนติบอดีออกมาในน้ำเหลืองและสิ่งคัดหลั่ง ทำหน้าที่ป้องกันร่างกาย

ที-ลิมโฟซัยท์มีวิธีการรับรู้แอนติเจนที่แตกต่างออกไป โดยที-ลิมโฟซัยท์จะใช้โมเลกุลบนผิวที่เรียกว่า T cell antigen receptor (TCR) เป็นตัวรับแอนติเจน (Hedrick, Yanagi และคณะได้รายงานการพบยีนที่สร้าง TCR ไว้เมื่อปี 1984) ที่สำคัญคือ TCR ไม่ยอมรับรู้แอนติเจนในลักษณะโดด ๆ การรับรู้นี้จะเกิดขึ้นได้ต่อเมื่อมีองค์ประกอบอีก 2 ประการมาเกี่ยวข้องด้วยประการแรกต้องมีเซลล์อีกเซลล์หนึ่งทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจน (เรียก antigen presenting cell เช่น แมคโครฟาจ,บี-ลิมโฟซัยท์) โดยเซลล์นี้จะจับแอนติเจนมาย่อยให้เป็น peptide ขนาดสั้น ๆ ก่อน ประการที่ 2 เซลล์นี้ต้องมีโมเลกุลพิเศษที่พอเหมาะ (เรียก Major Histocompatibility Complex, MHC) ทำหน้าที่จับกับแอนติเจนที่เป็น peptide ลักษณะเป็น Ag-MHC อยู่บนผิวจึงจะนำเสนอให้ TCR รับรู้ได้ นอกจากนี้มีผู้อธิบายว่าแรงจับกันระหว่าง Ag-MHC กับ T cell receptor ไม่มั่นคงดีนัก จำเป็นต้องอาศัยโมเลกุลอื่นบนผิวที-ลิมโฟซัยท์มาช่วยยึดไว้จึงจะได้ผลดี เช่น จับกับ CD4 บน T helper หรือ CD8 บน T cytotoxic จะสามารถกระตุ้นให้ ที-ลิมโฟซัยท์ดังกล่าวทำงานเป็นภูมิคุ้มกันส่วน Cell mediated Immunity ต่อไป

การทำงานของที-ลิมโฟซัยท์

ที-ลิมโฟซัยท์เป็นเซลล์สำคัญที่สุดของระบบภูมิคุ้มกัน เพราะนอกจากจะทำงานเป็นภูมิคุ้มกันผ่านเซลล์แล้ว ยังทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันทั้งระบบด้วยโดย T helper ทำหน้าที่ช่วย บี-ลิมโฟซัยท์สร้างแอนติบอดี และ T suppressor ทำหน้าที่คุมให้เซลล์ต่าง ๆ ของระบบภูมิคุ้มกันทำงานพอเหมาะไม่ให้มากเกินไป หากการควบคุมนี้เสียไป จะทำให้เกิดภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ เช่น autoimmunity ได้

ในด้านการทำงานของภูมิคุ้มกันชนิดผ่านเซลล์ (CMI) นั้น มีที-ลิมโฟซัยท์ที่เป็นทหารเสือสำคัญ 2 กลุ่ม คือ T helper ทำหน้าที่หลั่งสาร lymphokines สำคัญ ๆ หลายชนิดที่มีผลต่อเซลล์อื่น เช่น ไปกระตุ้นแมคโครฟาจให้ทำลายเชื้อโรคซึ่งสามารถอาศัยอยู่ภายในเซลล์แมคโครฟาจได้ เช่น เชื้อวัณโรค, เชื้อทัยฟอยด์ เป็นต้น นอกจากนี้ยังมี T cytotoxic เป็นเซลล์พิฆาตทำหน้าที่ฆ่าเซลล์มะเร็ง และ virus infected cell โดยการเข้าประชิดเซลล์นั้นแล้วฉีดสารพิษ (perforin) เข้าเซลล์นั้นทำให้เซลล์ตายได้

Lymphokine Revolution

ในอดีต การศึกษา lymphokines ทำได้ยากมาก เพราะ lymphokines เป็นสารซึ่งเซลล์หลั่งออกมาเพียงเล็กน้อย แต่มีประสิทธิภาพการทำงานสูง สลายตัวเร็ว เหมือนสารที่ทำงานเฉพาะกิจเป็นเรื่อง ๆ ไป แต่ปัจจุบัน นัก

วิทยาศาสตร์สามารถเพาะเลี้ยงลิมโฟซัยท์แต่ละชนิดเป็น cell line ได้ สกัดเอายีนมาศึกษาและตัดเฉพาะยีนที่ควบคุมการสร้าง lymphokine มาวิเคราะห์และใส่เข้าไปใน E.coli หรือเซลล์ให้เป็นโรงงานสร้าง lymphokine ได้ทีละตัว ทำให้การวิจัย lymphokine ก้าวหน้าขึ้นมากมายเรียกชื่อสารที่สังเคราะห์ได้นี้ว่า Interleukin หมายเลขต่าง ๆ โดยหมายรวมถึงสารที่เซลล์สร้างและหลั่งออกมามีผลต่อเซลล์อื่น ๆ ซึ่งนักวิทยาศาสตร์สังเคราะห์จากยีนได้แล้ว อยู่ในรูปที่บริสุทธิ์วิเคราะห์ได้ เช่น Interleukin I (IL-I) สร้างจากแมคโครฟาจ มีผลในการกระตุ้นที-เซลล์ให้ทำงาน Interleukin II (IL-II) สร้างจากที-เซลล์ มีผลต่อเซลล์มากมายหลายชนิด เป็นต้น ปัจจุบันมี Interleukin ที่รายงานไว้ถึง 8 ตัวด้วยกัน (ILI-IL8) สำหรับ lymphokines อื่น ๆ ที่อยู่ระหว่างการวิจัย ก็มีความสำคัญมาก เช่น factors ที่ช่วยควบคุมการเจริญของเม็ดเลือด Interferon ชนิดต่าง ๆ และ Tumor necrosis factor เป็นต้น

Interleukin II เป็นสารที่ได้รับการสนใจมากที่สุดในปัจจุบัน เนื่องจากเป็นสารที่มีศักยภาพในการใช้เป็นยารักษามะเร็งและโรคติดเชื้อที่รุนแรงเช่น โรคเอดส์ เป็นต้น Taniguchi และคณะได้เตรียมยีนที่คุมการสร้าง IL-II ได้ในปี ค.ศ. 1983 ทำให้สามารถใช้ Biotechnology สร้าง interleukin II ที่บริสุทธิ์ ได้รวดเร็วเป็นจำนวนมากพอ จน MC Kay และคณะสามารถรายงานโครงสร้างของ IL-II ได้ด้วยวิธี X-rays crystallography ในปี 1987 ว่าเป็นโปรตีนที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 133 ตัว ขดเรียงตัวในลักษณะทรงกลมมีทรงกระบอกอยู่ภายใน 6 อันด้วยกัน

จากการศึกษาของ Cantrell และคณะพบว่า เมื่อมีแอนติเจนในลักษณะที่พอเหมาะมากระตุ้น ที-ลิมโฟซัยท์ (โดยมีแมคโครฟาจเป็นตัวนำส่ง และมี IL-I มาช่วยกระตุ้นด้วยแล้ว) ที-ลิมโฟซัยท์นั้นจะสร้างและหลั่ง Interleukin II ออกมา พร้อมกับสร้าง IL-II receptor ออกมาอยู่บนผิวด้วย IL-II จะจับกับ IL-II receptor มีผลกระตุ้นให้ที-เซลล์นั้นแบ่งตัวเป็นจำนวนมาก ทำหน้าที่ CMI ต่อไป เมื่อปริมาณแอนติเจนในร่างกายลดลงตามกาลเวลาแล้ว การกระตุ้นที-เซลล์ก็ลดลงทำให้ IL-II receptor ลดลงด้วยเมื่อการกระตุ้นจาก IL-II ลดลง ที-เซลล์จะหยุดแบ่งตัว เหลือที-เซลล์จำนวนหนึ่งทำหน้าที่เป็น memory cell สืบไป Morgan และ Smith ได้ทดลองเลี้ยงที-เซลล์ในจานเลี้ยงเชื้อพบว่าถ้าใส่ IL-II จะสามารถกระตุ้นที-เซลล์ให้แบ่งตัวได้เรื่อย ๆ ไม่มีหยุด ตราบเท่าที่มี IL-II อยู่ในจานเลี้ยงเชื้อนั้น

นอกจากกระตุ้นที-เซลล์แล้ว IL-II สามารถกระตุ้นเซลล์อื่นได้ด้วย ดังที่ Henry และคณะได้รายงานว่า ลิมโฟซัยท์กลุ่มหนึ่งที่ไม่ใช่ทีและไม่ใช่บี แต่เป็น Natural Killer (NK มีอยู่ 5-10 % ของลิมโฟซัยท์ในกระแสโลหิต) มีหน้าที่ทำลายเซลล์มะเร็งและไวรัสต่าง ๆ นั้น จะทำหน้าที่ได้ดีมีประสิทธิภาพการฆ่าสูงขึ้น เมื่อได้รับการกระตุ้นด้วย IL-II ทั้งนี้พบ NK cell รับการกระตุ้นจาก IL-II ได้ดีกว่าที-เซลล์เสียอีกเพราะมี IL-II receptor คอยรับ IL-II ได้ตลอดเวลา นอกจากนี้ IL-II ยังมีบทบาทเป็นส่วนร่วมในการกระตุ้นบี-เซลล์ให้หลั่งแอนติบอดีได้ด้วย

งานวิจัยเกี่ยวกับ IL-II นี้ มีผลต่อทฤษฎีความเชื่อเรื่อง การควบคุมระบบภูมิคุ้มกันมาก ในอดีตนักวิทยาศาสตร์เห็นว่า ศาสตร์ของวิทยาภูมิคุ้มกันเป็นศาสตร์ที่ลี้ลับ โดยที่เซลล์สำคัญของระบบนี้ ได้แก่ ที-ลิมโฟซัยท์ แมคโครฟาจ และ บี-ลิมโฟซัยท์ ทำงานประสานกันโดยส่งสัญญาณผ่านจากเซลล์หนึ่งไปอีกเซลล์หนึ่งด้วยวิธี cell contact ซึ่งกลไกเป็นอย่างไรไม่ทราบได้ ปัจจุบัน Smith และคณะเปรียบว่า Interleukins นั้นเป็นเสมือนฮอร์โมนของระบบภูมิคุ้ม กระตุ้นให้เซลล์ทั้งหลายทำงานโดยผ่าน receptor บนเซลล์เหล่านั้น โดย Interleukin II เป็นฮอร์โมนของระบบภูมิคุ้มกันตัวสำคัญที่เป็นความหวังใหม่ในการรักษาโรคที่ยังไม่ได้ เช่น โรคมะเร็ง และโรคติดเชื้อรุนแรงซึ่งจะได้มีศึกษาวิจัยต่อไป

อ้างอิง

1. Hedrick SM, Nielsen EA, Kavaler J, Cohen DI, Davis MM. Sequence relationships between putative T-cell receptor polypetides and immunoglobulins. Nature 1984 Mar 8-14; 308 (5955) : 153-8
2. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975 Aug 7; 256(5517) : 495-7
3. Roitt IM. The Basis of Immunology II. Specific Acquired Immunity. In : Essential Immunology.

6th ed. Oxford : Backwell Scientific Publication, 1988. 15-29

4. Saike RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. Science 1988 Jan 29; 239(4839) : 487-91
5. Seidman JG, Leder A, Nau M, Norman B, Leder P, Antibody diversety. The structure of cloned immunoglobin genes suggests,a mechanism for generating new sequence. Science 1978 Oct 6; 202(4363) : 11-7
6. Taniguchi T, Matsui H, Fujita T, Takaoka C, Kashima N, Yoshimoto R. Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin - 2. Nature 1983 Mar 24-30: 302(5906) : 305-10
7. Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity. Nature 1983 Apr 14; 302(5909) : 575-81
8. Yanagi Y, Yoshikai Y, Leggett K, Clark SP, Aleksander I, Mak TW. A human T-cell-specific cDNA clone encodes a protein having extensive homology to immunoglobulin chains. Nature 1984 Mar 8-14; 308(5955) : 145-9