

ลิมโฟซัยท์และอวัยวะ (Lymphocyte and the lymphoid organs)

ลิมโฟซัยท์ (lymphocyte) เป็นเม็ดโลหิตขาวชนิดหนึ่ง พบประมาณ 20-50% ของเม็ดเลือดขาวทั้งหมดในเลือด หรือประมาณ 1,500-4,000 เซลล์ต่อ 1 ลูกบาศก์มิลลิเมตร มีความสำคัญที่สุดในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน รับผิดชอบต่อสิ่งแปลกปลอมหรือแอนติเจน ที่เข้าสู่ร่างกายและเป็นเซลล์ที่จะตอบสนองต่อแอนติเจนอย่างจำเพาะ คือ อาจสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อแอนติเจนนั้น หรืออาจเปลี่ยนไปเป็นลิมโฟซัยท์ที่มีอำนาจการทำลายจำเพาะต่อแอนติเจนนั้น เดิมเชื่อว่าลิมโฟซัยท์เป็นเซลล์ปลายทางของการวิวัฒนาการ คือไม่สามารถจะแบ่งตัวได้ต่อไปอีก และไม่ทราบหน้าที่ของมันแน่ชัด แต่ในระยะ 15-20 ปีที่ผ่านมา ความรู้เกี่ยวกับลิมโฟซัยท์เพิ่มขึ้นอย่างมากและพบว่าลิมโฟซัยท์เป็นเซลล์ในร่างกายที่มีการแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา ปัจจุบันสามารถจำแนกลิมโฟซัยท์ออกเป็นหลายชนิดซึ่งมีหน้าที่แตกต่างกัน

ลักษณะทั่วไปของลิมโฟซัยท์

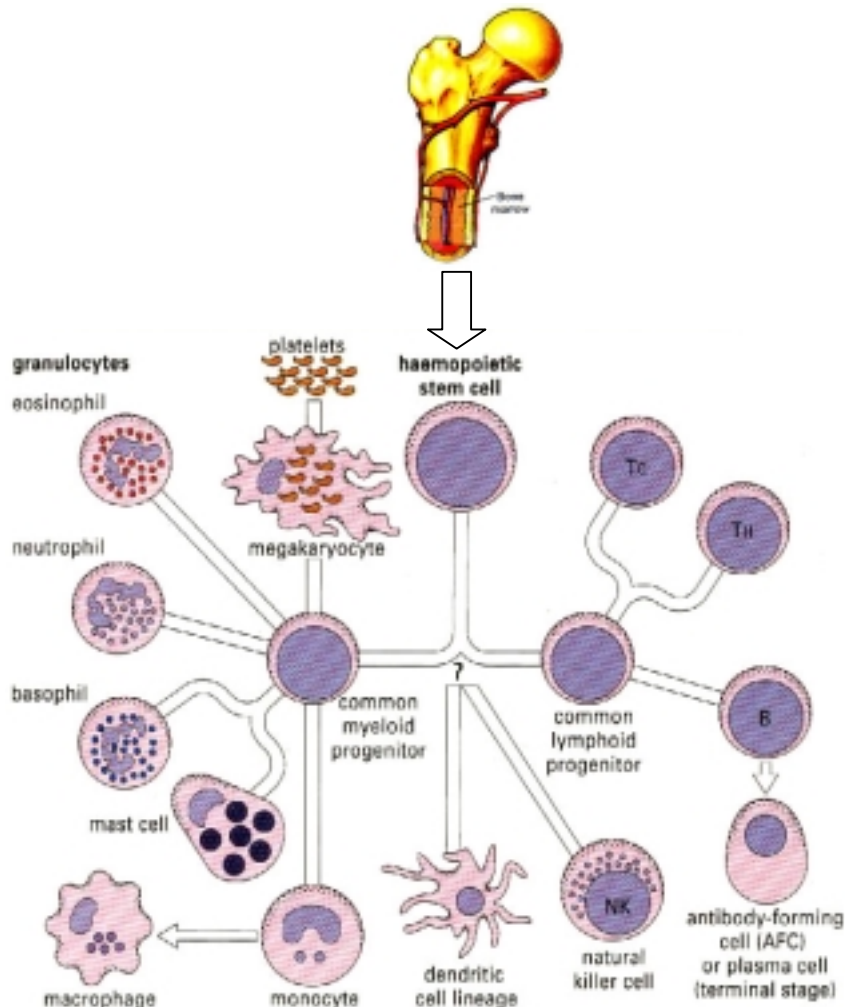
ลิมโฟซัยท์ส่วนใหญ่เป็นเซลล์ขนาดเล็ก มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 7-8 μm รูปร่างกลม นิวเคลียสกลมใหญ่ หรืออาจเป็นรูปไข่หรือเว้าคล้ายรูปไตติดสีม่วงเข้มเมื่อย้อมด้วย Wright's หรือ Giemsa stain เห็น chromatin เหนือชัดและอัดกันแน่นอยู่ในนิวเคลียส ถ้าย้อมพิเศษจะพบมี nucleoli cytoplasm มีน้อยหรือเพียง 10% ของปริมาตรทั้งหมดของเซลล์ ติดสีฟ้าอ่อนๆ ใน cytoplasm มี ribosome กระจัดกระจายและมักไม่เรียงตัวกันเป็น rough-surfaced endoplasmic reticulum นอกจากนี้ยังพบมี azurophilic granules และ clear vacuoles ได้

ลิมโฟซัยท์ขนาดใหญ่ มีปริมาณน้อยกว่า 2% ของลิมโฟซัยท์ทั้งหมดในเลือด หรือน้อยกว่า 0.5% ของเม็ดโลหิตขาวทั้งหมดในเลือด มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 9-15 μm บางคนเรียกชื่อลิมโฟซัยท์ขนาดใหญ่นี้ว่า large pyroninophilic cells เพราะมี pyroninophilic cytoplasm ซึ่งมี ribosome มาก บางคนเรียกเซลล์เหล่านี้ว่า lymphoblasts เพราะเป็นเซลล์ที่แบ่งตัวได้เมื่อถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจน ดังนั้นจะพบมี large pyroninophilic cells เพิ่มมากขึ้นในเลือดในคนที่มีการติดเชื้อไวรัสหรือภายหลังการฉีดวัคซีน

ต้นกำเนิดและสายพันธุ์การเจริญของลิมโฟซัยท์

ลิมโฟซัยท์มีต้นกำเนิดจาก pleuropotential hemopoietic stem cell คือมาจากเซลล์ต้นตระกูลของเม็ดเลือดซึ่งมีศักยภาพที่จะเจริญพัฒนาไปเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดได้ทุกชนิด (เม็ดเลือดแดง ขาว และเกร็ดเลือด) stem cell ที่มีศักยภาพหลายด้านนี้มีกำเนิดมาจาก yolk sac และ fetal liver ขณะที่ทารกยังเป็นตัวอ่อนอยู่ พอโตขึ้นก็เปลี่ยนมาถือกำเนิดที่ไขกระดูก stem cell ที่จะ

เจริญพัฒนาไปเป็นลิมโฟไซต์ (หรือ lymphopoietic stem cell) จะแยกตัวออกเป็น 2 สายพันธุ์ที่กำเนิดขึ้นมาจาก yolk sac หรือไขกระดูก ทางหนึ่งจะพัฒนาไปเป็น B lymphocyte เรียก precursor B cell หรือ Pre-B cell และอีกทางหนึ่งจะพัฒนาไปเป็น T lymphocyte เรียก precursor T cell หรือ Pre-T cell (ภาพที่ 6-1)



ภาพที่ 6-1 ต้นกำเนิดและสายพันธุ์การเจริญของ B และ T lymphocyte

ต้นตระกูลของ B lymphocyte (Pre-B cell) หลังจากถือกำเนิดขึ้นมาแล้ว จะต้องโคจรผ่านไปยังเนื้อเยื่อน้ำเหลือง (lymphoid tissue) อันหนึ่งซึ่งอยู่ที่บริเวณ cloaca ของสัตว์จำพวกสัตว์ปีก เรียก bursa of fabricius เพื่อพัฒนาขึ้นเป็น B lymphocyte ที่เจริญเต็มที่ ซึ่งจะถูกลำเลียงออกสู่กระแสโลหิต กระแสน้ำเหลืองและเนื้อเยื่อน้ำเหลืองทั่วร่างกาย เพื่อปฏิบัติหน้าที่ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมซึ่งไม่มี bursa of fabricius ก็เชื่อว่าตัวไขกระดูกเองหรือเนื้อเยื่อน้ำเหลืองที่อยู่ในบริเวณทางเดินอาหารจะทำหน้าที่แทน bursa of fabricius เพื่อพัฒนา B lymphocyte ให้เจริญเต็มที่ ดังนั้นคำว่า B lymphocyte จึงมาจากคำว่า bursa of fabricius หรือ bone marrow dependent lymphocyte

ในการทำงานเดียวกัน ต้นตระกูลของ T lymphocyte (Pre-T cell) ก็จะต้องผ่านไปภายใต้การควบคุม (inductive influence) จากต่อมไทมัส (thymus gland) เพื่อพัฒนาขึ้นเป็น T lymphocyte ที่เจริญเต็มที่ และทำงานได้ T lymphocyte จึงมาจากคำว่า thymus dependent lymphocyte

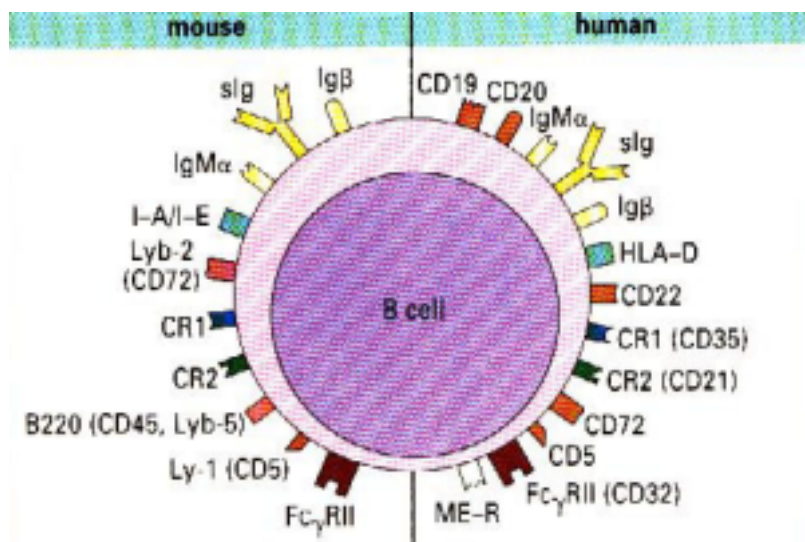
Lymphocyte markers

การจำแนกชนิดของลิมโฟไซต์ ว่าเป็น T หรือ B lymphocyte หรือไม่ใช่ทั้ง T และ B lymphocyte ถูกกำหนดโดย

- ก. แอนติเจนที่อยู่บนผิวของลิมโฟไซต์ (surface antigens)
- ข. receptor ที่อยู่บนผิวของลิมโฟไซต์ (surface receptors)
- ค. เอ็นไซม์ที่จำเพาะซึ่งอยู่บนหรืออยู่ในเซลล์ของลิมโฟไซต์

B lymphocyte markers

Precursor B cells พบมี IgM อยู่ใน cytoplasm แต่ไม่พบ immunoglobulin ที่ผิวเซลล์ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าอาจมี receptor สำหรับ mouse erythrocytes และมี enzyme terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)



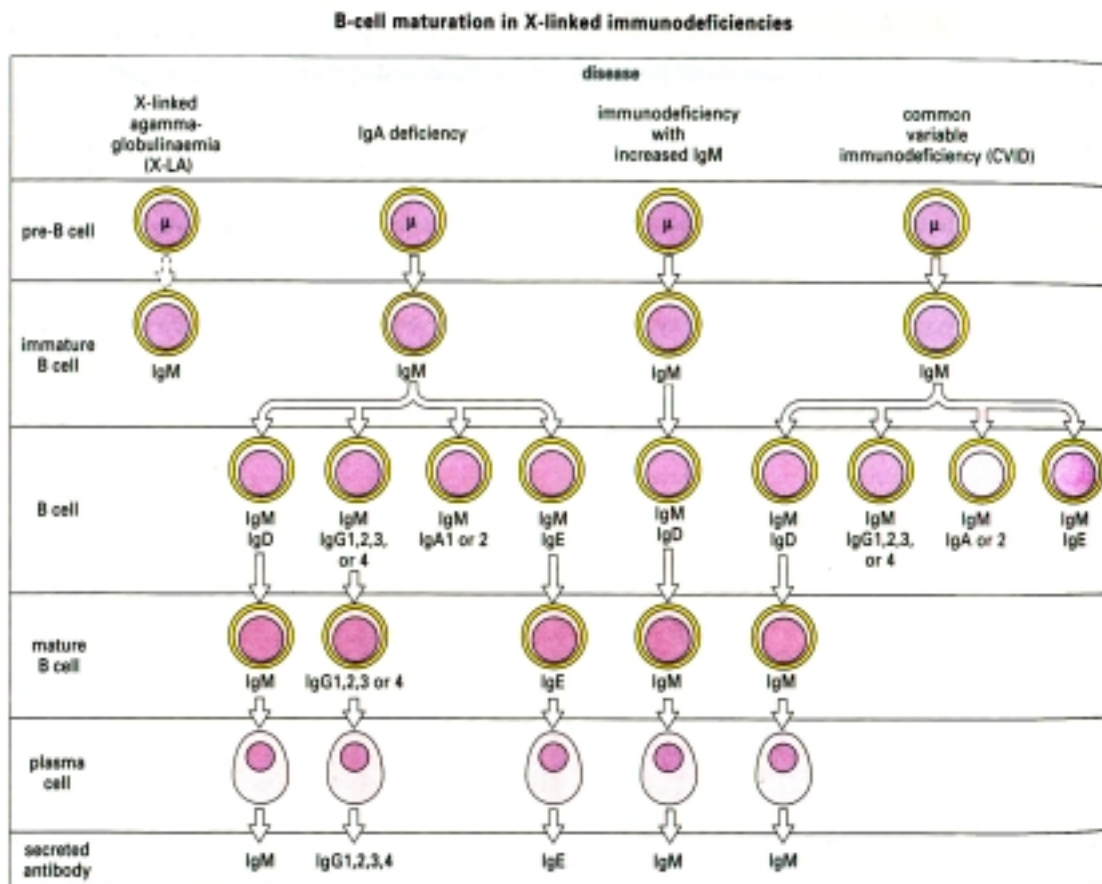
ภาพที่ 6-2 แสดง marker บนผิวของ B cell ของ mouse และ human

B lymphocyte

a) Surface antigens

1. Surface หรือ membrane immunoglobulin (sIg or mIg) B lymphocyte มีลักษณะที่จำเพาะคือการที่มี surface หรือ membrane immunoglobulin (sIg or mIg) ซึ่งตัวเองสร้างปรากฏบนผิวเซลล์ sIg นี้จะใช้ส่วนของ constant region ส่วนที่ 3 ของ heavy chain (CH3) ปักอยู่บน cell membrane โดยหันส่วนที่จับแอนติเจน (antigen binding site) ออกสู่ด้านนอกเซลล์ ทำหน้า

ที่เป็น antigen receptor ของ B lymphocyte ตัวนั้น คือคอยรับรู้หรือจับกับแอนติเจนที่จำเพาะกับ B lymphocyte นั้น คล้ายกับเป็นสัญญาณแรกที่กระตุ้นให้ B lymphocyte นั้นเริ่มทำงาน ดังนั้น mIg ที่อยู่บน B lymphocyte ตัวหนึ่งๆ จะมี antigenic specificity อย่างเดียวคือ จับได้จำเพาะกับแอนติเจนอย่างเดียวกันนั้น แม้ว่าจะมี mIg อยู่บน B lymphocyte ตัวหนึ่งๆ ถึงหนึ่งแสนโมเลกุล วิธีการที่ดีที่สุดในปัจจุบันที่ใช้ตรวจดู mIg บนลิ้มโพซัยท์ก็คือการย้อมเซลล์ด้วย fluorescein-labeled antisera ต่อ heavy chain ชนิดต่างๆ เช่น ต่อ μ , δ , α , γ และ ϵ chains และต่อ kappa และ lambda light chains เพื่อที่จะดูว่ามี IgM, IgD, IgA, IgG หรือ IgE อยู่บนผิวเซลล์ B lymphocyte ส่วนใหญ่จะมีทั้ง IgM และ IgD อยู่บนผิวเซลล์ โดยที่ Ig ทั้งสองมี hypervariable regions ที่คล้ายกัน แสดงว่า IgM และ IgD ที่อยู่บนผิวเซลล์ตัวเดียวกันมีความจำเพาะต่อแอนติเจนตัวเดียวกัน ส่วนเซลล์ที่มี IgG, IgA, IgD หรือ IgE อย่างเดียวนั้นพบน้อยมาก รวมกันแล้วไม่ถึง 10% B lymphocyte เมื่อจะสร้างแอนติบอดีเพื่อตอบสนองต่อการที่ถูกแอนติเจนที่จำเพาะกระตุ้นจะเปลี่ยนไปเป็น plasma cell ก่อนแล้วจึงสร้างแอนติบอดีแต่ละชนิด (class) และความจำเพาะ (specificity) ของแอนติบอดีที่ได้จะตรงกับชนิดและความจำเพาะของ Ig ที่อยู่บนผิวของ B lymphocyte ตัวนั้น



ภาพที่ 6-3 การเจริญเติบโตและสายพันธุ์การเจริญของ immunoglobulin ที่ผิว (mIg) ของ B lymphocyte จนถึงการสร้างแอนติบอดีชนิดต่างๆ กัน

ชนิดของ sIg ที่อยู่บนผิวของ B lymphocyte เป็นเครื่องบ่งชี้หนึ่งว่า B cell นั้นอยู่ในขั้นตอนใดของสายพันธุ์การเจริญของ B cell ภาพที่ 6.3 แสดงถึงการเจริญเติบโต (ontogenic development) และสายพันธุ์การเจริญ (differentiation) ของ B lymphocyte

ตารางที่ 6-1 Lymphocyte Markers

B cell lineage

- Pre- B cells
 - Intracytoplasmic IgM
 - ? Mouse RBC (MRBC) receptors
 - ? Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)

- B cells
 - Membrane immunoglobulin
 - Ia-like antigens
 - Histocompatibility antigens
 - IgG Fc receptors
 - IgM Fc receptors
 - Complement component receptors
 - Mouse erythrocyte (MRBC) receptors
 - Epstein-Barr virus (EBV) receptors
 - Helix promatia hemagglutinin (HP) receptors

T cell lineage

- Pre-T cells
 - Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)
 - Human thymic lymphocyte antigens (HTLA)
 - Peanut agglutinin (PNA) receptors

- T cells
 - HTLA
 - Differentiation antigens as defined by monoclonal antibodies
 - Histocompatibility antigens
 - Ia-like antigens
 - Alpha-naphthyl-acetate esterase (ANAE)
 - Thy-1 (theta) antigens (mouse)
 - Lymphocyte (Ly) antigens (mouse)
 - Receptors for sheep RBC (SRBC)
 - Receptors for rhesus monkey erythrocytes
 - Receptors for spontaneous autorosette formation
 - Receptors for Helix promatia hemagglutinin (HP)
 - Receptors for histamine
 - Receptors for IgG Fc
 - Receptors for IgM Fc
-

B cell ตัวแรกๆ ที่ถือกำเนิดขึ้นมาจะมี IgM อยู่บนผิวอย่างเดียว พอเจริญขึ้นก็จะมี ทั้ง IgM และ IgD บนผิวเซลล์ หลังจากนั้นก็จะแยกวิวัฒนาการออกไปเป็น B cell ที่มีทั้ง IgM และ IgG, หรือ IgM และ IgA, หรือ IgM และ IgE บนผิว เมื่อถูกแอนติเจนกระตุ้น B cell ที่มี mIg คู่ ก็ จะเปลี่ยนไปเป็น B cell ที่มี mIg อย่างเดียว โดยที่ mIgM จะเป็นตัวที่หายไปเพื่อกลายเป็น plasma cell ที่สร้าง Ig ชนิดที่เหลืออยู่บนผิว เช่น B cell ที่มี mIgM และ mIgG เมื่อถูกแอนติเจนกระตุ้น และ จะสร้าง IgG ก็จะถูกกลายเป็น B cell ที่มี mIgG อย่างเดียว แล้วจึงกลายเป็น plasma cell ที่สร้าง IgG antibody มียกเว้น เฉพาะ B cell ที่จะสร้าง IgM ก่อนที่แอนติเจนจะมากกระตุ้นจะมี mIgM กับ mIgD เมื่อถูกแอนติเจนกระตุ้นก็จะยังคงมี mIgM และ mIgD ต่อไปจึงเปลี่ยนไปเป็น plasma cell ที่สร้าง IgM, plasma cell 1 ตัว จะสร้าง Ig เพียง class เดียว ทฤษฎีการสับเปลี่ยน (switch) Ig class ที่เชื่อ กันอยู่สมัยหนึ่งว่า B cell จะเปลี่ยนไปเป็น plasma cell ที่สร้าง IgM เมื่อสร้าง IgM ได้สักพักหนึ่งก็จะ เปลี่ยนไปเป็น B cell ที่จะเปลี่ยนไปเป็น plasma cell ที่สร้าง IgG และเปลี่ยนต่อไปเพื่อสร้าง IgA ตามลำดับชั้น ปัจจุบันพบว่าไม่ switch ตรงไปตรงมาตามทฤษฎีนี้เสียทีเดียว แต่มีขั้นตอนการเปลี่ยน แปลงดังที่ปรากฏในภาพที่ คือ IgM จะสร้างก่อน IgG, IgA, IgE แต่ไม่จำเป็นว่า IgG ต้องสร้างก่อน IgA

B lymphocyte 1 ตัวมี mIg รวม 10^5 โมเลกุล mIg เหล่านี้อยู่ในภาวะที่เคลื่อนไหว อยู่ตลอดเวลา เนื่องจากส่วนประกอบของ cell membrane มีลักษณะเป็น fluid-phase lipid bilayer ดังนั้นเมื่อ Ig ที่ผิวจับกับ anti-Ig หรือแอนติเจนที่อุณหภูมิเย็นๆ Ig ที่ผิวหลายๆ โมเลกุลจะถูกดึงให้ รวมตัวกันเข้าเป็นกระจุกๆ หลายกระจุกบนผิวเซลล์ ที่เรียกว่า patching แต่ถ้าอุณหภูมิจะพบว่า Ig ที่ผิวจะมารวมตัวกันเป็นกระจุกเดียวบนเซลล์เรียก capping หลังจากนั้น complex ของ Ig ที่ผิวกับ anti-Ig จะถูกกลืนเข้าไปใน cytoplasm โดยขบวนการ endocytosis ทำให้ผิวของ B cell ขาด Ig สัก 2-3 ชั่วโมง จนกว่าจะถูกสร้างขึ้นมาใหม่ ถ้าเลี้ยงเซลล์ไว้ต่อที่ 34°C ใน culture medium ที่เตรียม ใหม่ๆ

ปริมาณของ B lymphocyte หรือลิมโฟไซต์ที่มี Ig ที่ผิวในส่วนต่างๆ ของร่างกายคน มีดังในตารางที่ 6.2

ตารางที่ 6-2 ปริมาณ B lymphocytes ในคน

Component	% B lymphocyte
Peripheral blood lymphocytes	10-14
Thoracic duct cells	< 10
Thymic lymphocytes	~ 0
Tonsillar lymphoid cells	25-50
Splenic lymphocytes	25-40

2. Ia like antigen B lymphocyte ของหนู mouse มี alloantigen ที่เรียกว่า Ia หรือ immune response associated antigen แอนติเจนนี้ถูกควบคุมโดย I หรือ IR (immune response) genes ซึ่งอยู่ใกล้กับ major histocompatibility complex (MHC) genes บน chromosome คู่ที่ 17 ในหนู หน้าที่ที่สำคัญของ Ia antigens คือควบคุมการตอบสนองของปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน เช่น การร่วมมือกันระหว่าง T และ B cell เพื่อที่ B cell จะได้สร้างแอนติบอดี การที่ macrophage จะเสนอแอนติเจนให้ T cell หรือการควบคุม (suppressive control) ปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน

Ia antigens เป็น glycoprotein ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 65,000 daltons ซึ่งสามารถแยกออกได้เป็น polypeptide chain 2 เส้นที่มีน้ำหนักโมเลกุล 37,000 และ 28,000 daltons ตามลำดับ เส้นที่หนักกว่า (heavy chain) มีการเรียงตัวของกรดอะมิโนที่แน่นอน กล่าวคือไม่มีความแตกต่างกัน ในระหว่างหนูต่างพันธุ์กัน ในขณะที่เส้นที่เบากว่า (light chain) จะมีความแตกต่างกันในระหว่างหนูพันธุ์ต่างๆ กัน นอกจากนี้ยังพบว่าการสร้าง heavy chain ถูกควบคุมโดย I-E/C subregion ของ I gene ส่วน light chain ถูกควบคุมโดย I-A subregion

B lymphocyte (ลิมโฟไซต์ที่มี mIg) เกือบทุกตัวจะพบมี Ia antigens นอกจากนี้ Ia antigens ยังพบได้ใน precursor cells ของ myelocytes และของเม็ดเลือดแดง แต่ไม่พบในระยะของ pluripotent stem cell หรือในเม็ดเลือดแดงหรือ neutrophil ที่เจริญเติบโตเต็มที่ 7-23% ของ megakaryocyte ก็พบมี Ia antigen แต่จะหายไปในระยะที่เจริญเป็น platelet นอกจากนี้ monocyte และ tissue macrophage ส่วนใหญ่ก็มี Ia antigen โดยที่ปริมาณของ Ia antigen บนผิวเซลล์มีหนาแน่นกว่าบน B lymphocyte T cell (เซลล์ที่ฟอร์ม E-rosette ได้) ปกติไม่มี Ia antigen บนผิว หรือมีก็น้อยมากเพียง 1-4% แต่ถ้า T cell ถูกกระตุ้นด้วย antigens, mitogens หรือ allogeneic cells ก็จะมี Ia antigens ได้บน T cell blasts ครึ่งหนึ่งของ null cell (เซลล์ที่ไม่มี mIg และไม่ฟอร์ม E-rosette) จะมี Ia นอกจากนี้แม้ระยะบางชนิดของคนบางคนพบมี Ia antigens ได้ ซึ่งอาจเป็นตัวบ่งถึง early differentiation stage ของมะเร็งนั้น การตรวจหา Ia antigens อาจทำได้โดยวิธี immunofluorescence หรือวิธี lymphocytotoxicity โดยการใช้อัลโตแอนติเซรา หรือ heteroantisera

ในคนก็พบมีแอนติเจนที่คล้าย Ia antigens เช่นกันเรียก Ia-like antigens หรือบางคนก็เรียกตรงๆ ว่าเป็น Ia antigens เลย เนื่องจากพบว่ามียีนที่คล้ายคลึงกับ Ia antigens ในหนูหลายอย่าง เช่น ลักษณะที่ประกอบขึ้นด้วย polypeptide chain 2 เส้นที่มีขนาดเหมือนกัน ชนิดของเซลล์ที่พบมี Ia antigens ตลอดถึงการที่ anti Ia sera สามารถกีด mixed lymphocyte reaction (MLR) ได้เหมือนกัน

การที่ Ia alloantisera สามารถกีด MLR ได้ ทำให้คนพบต่อมาว่า Ia antigen หนึ่งๆ มีความสัมพันธ์โดยตรงกับ HLA-D locus หนึ่งๆ ซึ่งหาได้ด้วย MLR เช่นพบว่า Ia alloantiserum อันหนึ่ง (ซึ่ง identify Ia antigen ชนิดหนึ่ง) จะไปกีด MLR ของ stimulating (B) cell ที่มี HLA-D antigen จำเพาะตัวหนึ่ง (ซึ่งรู้ได้จากการทำ MLR testing) ทำให้เชื่อได้ว่า Ia antigen คงเหมือนกันกับหรือใกล้เคียงกันกับ HLA-D เลยเรียกว่า DR (D-related) antigens ดังนั้นคำว่า DR antigens ก็คือ Ia alloantigens ทั้งสิ้น 8 ชนิด เรียกว่า DR_w1-DR_w7 และ WIA8

เช่นเดียวกับ HLA-A และ HLA-B, alloantigens DR หรือ Ia alloantigens ก็มีความสัมพันธ์กับ susceptibility และ resistance ต่อการเกิดโรคบางอย่าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคหลายโรคที่ไม่พบมีความสัมพันธ์เด่นชัดกับ HLA-A และ B antigens จะพบมีความสัมพันธ์กับ HLA-DR antigens แทน เช่นโรค systemic lupus erythematosus พบมีความสัมพันธ์สูงกับ HLA-DR_w3 และ rheumatoid arthritis กับ DR_w4 เป็นต้น สาเหตุของการมีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับโรคบางอย่างยังไม่ทราบชัดอาจเกี่ยวข้องกับภาวะความไวในการตอบสนองทางด้านภูมิคุ้มกัน (immune responsiveness) หรือเกี่ยวข้องกับ cell-to-cell interaction โดยอาศัย Ia antigens ซึ่งอยู่บนผิวเซลล์

3. Histocompatibility antigens หรือ human leukocyte antigens (HLA) เช่น HLA-A, B และ C ซึ่งพบได้ทั้งบน B และ T cells ตลอดจนถึงเซลล์ที่มีนิวเคลียสอื่น ๆ (ดูรายละเอียดในเรื่อง Transplantation immunology)

b) Surface receptors

1. Fc receptors receptors สำหรับส่วน Fc ของ IgG และ IgM พบใน B cell และ null cell เกือบทุกตัว และพบได้ในส่วนหนึ่งของ T cell (ดูรายละเอียดในตอน T lymphocyte) สามารถตรวจสอบหรือสาธิต IgG Fc receptors ได้โดยการใช้ OX RBC-IgG antibody complexes ทำปฏิกิริยากับลิ้มโฟซัยท์ จะเห็น rosette formation ที่เรียกกันว่า EA (erythrocyte-anti-erythrocyte) rosette

Fc receptor ของ B lymphocyte จับกับ Fc ของ IgG ไม่ดีและไม่แน่นอนเท่า Fc receptor ของ null cell และพบว่า CH2 domain เป็นส่วนของ Fc ที่สำคัญในโมเลกุลของ IgG ที่มาจับกับ Fc receptor บนเซลล์ ไม่ใช่ CH3 domain หรือส่วนปลายสุดของ Fc หน้าที่ของ Fc receptor บน B lymphocyte ยังไม่ทราบแน่ชัด อาจช่วย concentrate หรือ transport Ag-Ab complexes หรืออาจช่วยให้มีการติดต่อกันระหว่างเซลล์ที่มี Fc receptor กับเซลล์ที่มี mIg (เพราะ mIg ก็ยังมี CH2 domain ที่ยังวางอยู่ที่จะทำปฏิกิริยากับ Fc receptor บนเซลล์อีกตัวหนึ่งได้) นอกจากนี้ Ag-Ab complex ที่มาจับอยู่บน Fc receptor อาจส่งสัญญาณควบคุมการทำงานของ B lymphocyte นั้นได้

2. Complement receptors

B lymphocyte ส่วนใหญ่มี receptors ที่สามารถจับกับ C3b, C3d, C4b, Clq และ factor B ของระบบ complement ได้ นอกจาก B cell, monocyte, macrophage, neutrophil, eosinophil, platelet, บางตัวของ null และ T lymphocyte ก็พบมี complement receptors ด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง C3b receptors

Complement receptors อาจตรวจพบได้โดยวิธี direct immunofluorescence หรือโดยการทำให้ EAC rosette คือการที่เซลล์ตัวใดตัวหนึ่งสามารถฟอร์ม rosette กับ sensitized RBC ที่มี subhemolytic complement activation โดยมี C3b หรือ C3d เกาะอยู่บนผิว RBC ดังภาพที่

ความสำคัญของ C3b receptor ของ B lymphocyte ก็ยังไม่ทราบชัดเช่นกัน อาจเกี่ยวข้องกับ lymphocyte activation เมื่อถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนได้

สายพันธุ์การเจริญของ B lymphocyte ในแง่ของ Ig, Fc และ C3 receptors ปรากฏ
ดังภาพที่

3. Mouse erythrocyte receptors

B lymphocyte บางตัวของคนสามารถจับกับเม็ดเลือดแดงของหนูได้เป็น rosette form โดยที่ 7-8% ของลิมโฟไซต์ในเลือดจะมี mouse RBC (MRBC) receptors และพบว่า B cells ที่มี mIgM จะเป็นเซลล์ที่มี MRBC receptors ด้วย เซลล์อื่นๆ เช่น monocyte, granulocyte, eosinophil หรือ T cell จะไม่มี MRBC receptors

4. Epstein-Barr virus (EBV) receptors

B cell เกือบทุกตัวสามารถจับกับ EBV ได้ แต่ T cell ไม่สามารถจับ EBV ได้ ส่วน null cell มีเพียงบางตัวเท่านั้นที่จับ EBV ได้ พบว่า receptor สำหรับ EBV มีความสัมพันธ์กับ complement receptors มาก โดยทั้งสองอาจเป็น receptor อันเดียวกันหรืออยู่ใกล้กันบนเซลล์มาก ดังนั้น B lymphocyte ในร่างกายจึงเป็นเซลล์ที่ EBV ใช้เจริญเติบโต กล่าวคือ EBV เป็น lymphotropic virus

5. Helix promatia hemagglutinin (HP) receptors

15% ของ B cell ในเลือดมี receptor สำหรับ hemagglutinin ที่แยกได้จากสัตว์ที่ไม่มีกระดูกสันหลังที่เรียก Helix promatia (HP) HP จะ agglutinate เม็ดเลือดแดงกรุ๊ป B หรือ O, 70% ของลิมโฟไซต์ในเลือดมี receptor สำหรับ HP โดยการย้อม immunofluorescence แสดงว่าส่วนใหญ่ของ T cell มี receptor สำหรับ HP และ 1% ของเซลล์ที่ย้อมติด HP เป็น B cell หรือเทียบได้เท่ากับ 15% ของ B cell ในเลือดและพบว่า B cell เหล่านี้ส่วนใหญ่เป็น B cell ตัวอ่อน

6. Mitogen receptors

บน B lymphocyte มี receptors สำหรับ mitogens หลายอย่าง เช่น lipopolysaccharide, pokeweed mitogen และ concanavalin A เชื่อว่า mitogen receptors อาจส่งสัญญาณหรือ second signal ให้ B cell สร้าง specific antibody เพื่อสนองตอบต่อการมีแอนติเจนมากระตุ้น (first signal)

T lymphocytes

Precursor T lymphocytes

1. Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)
2. Human thymic lymphocyte antigens (HTLA)
3. Peanut agglutinin (PNA) receptors

T lymphocytes

a. Surface antigens

1. Human thymic lymphocyte antigens (HTLA)

เป็นโปรตีนแอนติเจนซึ่งน้ำหนักโมเลกุล 150,000 daltons พบได้ใน 97% ของ thymocytes (thymic lymphocytes) และใน 65% ของ T cell ที่อยู่ในเลือด กล่าวคือ T cell บางพวกเท่านั้นเองที่มี HTLA บนผิว เช่น T cell ที่จะตอบสนองต่อการกระตุ้นของ concanavalin A และของ allogeneic cell (ในปฏิกิริยา MLR) เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่าลิมโฟไซต์บางตัวมี HTLA แต่ไม่ฟอร์ม rosette กับเม็ดเลือดแดงแคะ

HTLA ในคนเทียบได้กับ thymic leukemia (TL) antigens ในหนู ต่างกันที่ TL antigens พบได้แต่เฉพาะใน thymocyte และ leukemic lymphocyte ของหนู mouse แต่ไม่พบใน mature T cell ในเลือด

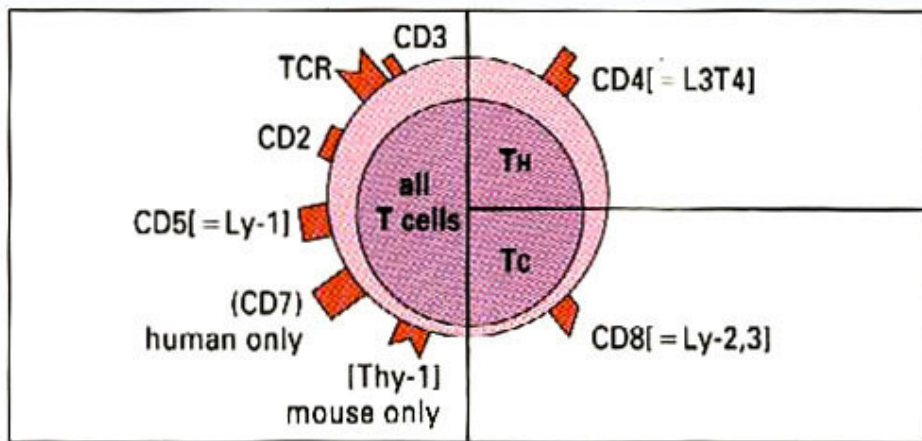
2. Differentiation antigens ซึ่งกำหนดโดย monoclonal antibodies

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มีการตรวจพบแอนติเจนหลายชนิดบนผิวของลิมโฟไซต์ที่ใช้ monoclonal antibodies ซึ่งจำเพาะต่อแอนติเจนชนิดหนึ่งชนิดเดียวบนผิวลิมโฟไซต์ที่แอนติเจนนั้นอาจพบบน B cell อย่างเดียว หรืออาจพบบน T cell อย่างเดียว หรืออาจพบบนเซลล์ทั้ง 2 ชนิด หรืออาจพบได้ในเซลล์อื่นๆ ด้วย จึงเอา monoclonal antibodies มาใช้แยกดูว่าลิมโฟไซต์นั้นเป็นชนิดใด ในปัจจุบันมี monoclonal antibodies หลายชนิดที่ใช้จำแนก T cell ออกเป็นชนิดต่าง ๆ ดังตารางที่

ตารางที่ 6-3 Grouping of human T cell monoclonal antibodies

Antigen group	Thymocyte	Peripheral blood T cell	Monoclonal antibodies
I	all	none	OKT-6, NA 1/34
II	all	all	9.6, 10.2, 17F 12, T 101
III	all	some	OKT-4, 5, 8, 3A ₁
IV	some	all	OKT-1, 3, A-SO
V	some	some	9.3

OKT (Orthoclone-บริษัทผู้ผลิต, Kung ชื่อนักวิทยาศาสตร์ที่ทำ, T cell) เป็น monoclonal antibodies ที่มีขายในท้องตลาด ที่ใช้กันมากคือ OKT-4 ซึ่งใช้จำแนก helper T cell กับ OKT-5 หรือ 8 ซึ่งใช้จำแนก cytotoxic และ suppressor T cell ดังความแตกต่างในตารางที่



ภาพที่ 6-4 แสดง marker บนผิวของ T cell ของ mouse และ human

3. Histocompatibility antigens

เช่น HLA-A, B และ C คล้ายกับ B cell

4. Ia-like antigens

หรือ HLA-DR ปกติไม่พบบน T cell ยกเว้น T cell ที่ถูกกระตุ้นแล้ว (ดูรายละเอียดใน B lymphocyte)

ตารางที่ 6-4 Immunologic functions of human T cell subsets ซึ่งจำแนกด้วย monoclonal antibodies

Function	T inducer (helper) (OKT 4+)	T cytotoxic/ suppressor (OKT 5+, 8+)
Proliferative responses to		
a) Soluble antigens	+	-
b) MLR (responders)	+	+
c) PHA	+	±
d) ConA	+	+
Inducer (helper) capabilities in		
a) B cell differentiation	+	-
b) generation of cytotoxic T cell	+	-
c) augmentation of lymphocyte mitogenic factor (LMP) production	+	-
Suppression of		
a) MLR response (T-T)	-	+
b) B cell differentiation (T - B)	-	+
Cytotoxic effector (CML)	-	+

5. Alpha-naphthyl-acetate esterase (ANAE)

เป็น enzyme marker อยู่ใน cytoplasm ของ T cells ย้อมเห็นเพียง 2-3 จุด พบได้ใน monocyte ด้วยซึ่งมีมากจุกกว่า มีผู้รายงานว่า T cell ชนิดที่มี receptor สำหรับส่วน Fc ของ IgM (T) เท่านั้นที่มี ANAE และใน thymocyte ก็พบได้

6. Thy-1 (theta) antigen

เป็น surface marker ของ T cell ของหนู mouse และยังพบได้ในเซลล์ของสมอง fibroblasts และ epithelial cells ของหนู mouse ด้วย มี 2 alleles คือ Thy-1.1 กับ Thy-1.2 ซึ่งควบ

คุมโดย chromosome คู่ที่ 9 ของหนู แอนติเจนนี้มีน้ำหนักโมเลกุล 25,000 daltons มีส่วนประกอบของกรดอะมิโนคล้ายกับโมเลกุลของ Ig โดยเฉพาะอย่างยิ่งใกล้เคียงกับ α -microglobulin ของ HLA-A และ B ของคน แสดงว่าอาจมีสายวิวัฒนาการที่เกี่ยวข้องกัน

7. Lymphocyte (Ly) antigens

เป็น differentiation markers บนผิวของลิมโฟไซต์ของหนู mouse เช่นกัน มีหลายตัว เช่น Ly เป็น marker ที่ไม่เจาะจงว่าของ T หรือ B cell, Lyb ถ้าอยู่เฉพาะบน B cell, Lyt ถ้าอยู่เฉพาะบน T cell, Lyt antigens แบ่งออกได้เป็น 3 ชนิดคือ Lyt-1 ซึ่งพบใน helper T cell (TH) และ effector T cell หรือ T cell ที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับ delayed type hypersensitivity (DTH), Lyt-2 และ Lyt-3 ซึ่งถูกควบคุมโดย genes ที่อยู่ใกล้กับมากบน chromosome คู่ที่ 6 ของหนู พบบน cytotoxic และ suppressor T cells (Tc และ Ts) และยังพบบนเซลล์ต้นกำเนิดของ Tc และ Ts ด้วย T cell ที่มีทั้ง Lyt-1, 2, 3 พบว่าเป็น precursor T cell ซึ่งจะวิวัฒนาการแยกออกไปเป็น Lyt-1 และ Lyt-23 cells

ด้วยวิทยาการที่ทันสมัยมากขึ้น พบว่า Lyt antigens ในหนูมี 2 phenotypes เท่านั้น คือ Lyt-1+2+ กับ Lyt-1+2- กล่าวคือ Lyt-1 พบได้ใน T cell ทุกตัว ส่วน Lyt-2 พบได้ใน T cell เพียง 30% เท่านั้นเอง

b. Surface receptors

1. Receptors for sheep RBC (SRBC)

T cell ในคนมี receptors ต่อเม็ดเลือดแดงของแกะ (SRBC) ดังนั้นเมื่อทำปฏิกิริยากับ SRBC ก็จะจัดเรียงตัวกันเป็นกลีบกุหลาบ หรือ rosette โดยมี SRBC มาเรียงตัวอยู่ล้อมรอบลิมโฟไซต์ เรียก SRBC หรือ E-rosette ทำให้เราแยกได้ว่าลิมโฟไซต์นั้นเป็น T lymphocyte

การตรวจนับ E-rosette นิยมทำกัน 2 วิธี คือวิธี active E-rosette ซึ่งนับจำนวน E-rosette ทั้งหมดที่ให้ SRBC ทำปฏิกิริยากับลิมโฟไซต์ กับวิธี total E-rosette ซึ่งนับจำนวน rosette หลังจากใส่ส่วนผสมในตู้เย็นข้ามคืน ในเลือดคนไทยปกติ พบมี active E-rosette 31% และ total E-rosette 68% โดยทั่วไปถือกันว่าปริมาณของ active E-rosette จะมีความสัมพันธ์กับ cell-mediated immunity ดีกว่า total E-rosette

ปัจจุบันเราทราบว่า การเกิด SRBC (E) rosette ต้องอาศัย receptors สำหรับ SRBC ซึ่งอยู่บนผิว T cells, receptors นี้มีคุณสมบัติเป็น glycoproteins 2 ชนิด ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล 30,000 และ 65,000 daltons การเกิด E-rosette ต้องการ T lymphocyte ที่ยังมีชีวิต และถ้า treat T lymphocyte ก่อนด้วย anti-lymphocyte serum (ALS), azathioprine, sodium cyanide, iodoacetamide, antimycin, trypsin, phospholipase Z, ficin และ phytohemagglutinin (PHA) จะห้ามการเกิด E-rosette ส่วน neuraminidase treatment อาจเพิ่มหรือลด E-rosette ได้

2. Receptors for rhesus monkey erythrocytes

มีความสัมพันธ์กับ SRBC rosette แต่เป็นคนละ receptors กับ SRBC น้อยกว่า 2% ของ rhesus monkey rosette forming cells จะมี mIg หรือเป็น B cells

3. Receptors for spontaneous autorosette formation

thymocytes สามารถฟอร์ม rosette กับเม็ดเลือดของตัวเองได้โดยธรรมชาติ ส่วน T cells ที่อยู่ในเลือดหรือที่อยู่ในทอนซิลจะฟอร์ม rosette กับเม็ดเลือดแดงของตัวเองได้ก็ต่อเมื่อ treat T cell นั้นด้วย neuraminidase ก่อน

4. Receptors for Helix pomatia hemagglutinin (HP)

ตารางที่ 6-5 ความแตกต่างระหว่าง T_μ และ T_γ cells

Differences	T _μ	T _γ
Morphology (EM) & histochemistry	Smaller, smoother surface, less cytoplasmic organdies and 1-2 large spots of ANAE	rich in mitochondria, ribosomes, rough endoplasmic reticulum, Golgi apparatus and granules
RNA content	High	Low (1/2)
Electrophoretic mobility	High	Low
Locomotor activity (to casein)	+	-
Histamine receptors	-	+
Sensitivity to		
- irradiation	-	+ (1000r, low)
- corticosteroid	-	+ (supra-phram.dose)
- thymopietin	-	+ (↑)
- proteolytic enz.	- (↓)	-
- neuraminidase	-	+ (↑)
- human leucocyte interferon	-	+ (↑)
- theophylline	-	+ (↓) - controversial
Proliferative response to		
- PHA	++	+++ - controversial
- ConA - low dose	+	
- high dose		+ - controversial
- Staphylococcal protein A	+	++
- allogeneic stim. (MLR)	+	-
- antigen	?	?
Production of LMIF in response to PHA & ConA	+	-
NK & ADCC activities	-	+
Helper activity	+	-
Suppressoi activity	-	+
Cytotoxic activity	-	+
Affinity with SRBC	High	Low

5. Receptors for histamine

T cell ของคนโดยเฉพาะอย่างยิ่ง suppressor T cell มี receptors สำหรับ histamine เวลาทำปฏิกิริยากับ histamine, T cell นั้นจะหลั่ง suppressor factor ออกมา เรียก HSF หรือ histamine-induced suppressor factor ซึ่งสามารถนำไปใช้กดการสร้าง Ig ของ B cell ภายหลังจากที่ถูกกระตุ้นด้วย pokeweed mitogen (PWM) ได้ เราพบว่า histamine receptor นี้เป็นแบบ type II histamine (H-2) receptor เพราะสามารถถูกกดได้ด้วย H-2 antihistamines เช่น cimetidine เป็นต้น

6. Receptors for IgG Fc และ IgM Fc

T cell บางตัวมี receptor สำหรับจับส่วน Fc ของ IgG (เรียก T_γ) บางตัวมี receptor สำหรับ Fc ของ IgM (เรียก T_μ) T ในเลือดมี 10.3-4.8% ใน thymus มี 3.1-3.2% ในต่อมน้ำเหลืองมี 0.3-0.3% และในม้ามมีราว 45% ส่วน T_μ ในเลือดพบ 52.0-10.8% ใน thymus 2.1-3.5%, ในต่อมน้ำเหลือง 43.7-15.8% และในม้าม 10% นอกจากนี้ในเลือดยังพบมี T cell ซึ่งมี receptor สำหรับ Fc ของ IgA (เรียก T_α) ซึ่งพบได้ 6.5-3.5% และยังมี T cell ซึ่งมี receptor สำหรับ Fc ของ IgE (เรียก T_ε) ซึ่งพบ 2.6-2.0% และมี T cell ซึ่งมี receptor สำหรับ Fc ของ IgD (เรียก T_δ) ซึ่งมีน้อยมาก

T cells ที่จำแนกออกเป็น T_γ และ T_μ ปรากฏว่ามีรูปร่างลักษณะที่แตกต่างกัน และทำหน้าที่ที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 6-6) โดยทั่วไป T_μ ทำหน้าที่เป็น helper T cell คล้ายกับ OKT 4+ cell ที่กล่าวแล้ว และ T_γ เป็น cytotoxic และ suppressor T cell คล้ายกับ OKT 5+ หรือ OKT 8+ cell ที่กล่าวแล้ว อย่างไรก็ตาม receptors สำหรับส่วน Fc ของ IgG และ IgM ยังพบได้บน B lymphocyte และ monocyte ด้วย และ receptors เหล่านี้บน T cells สามารถเปลี่ยนแปลงไปๆ มาๆ ได้ กล่าวคือไม่ใช่ stable phenotypes เช่น T_γ อาจเปลี่ยนไปเป็น T_μ ได้ถ้าทำปฏิกิริยากับ IgG immune complexes หรืออาจเปลี่ยนไปเป็น T_ε ได้ ถ้าอยู่ในน้ำเลี้ยงเซลล์ที่มี IgE อยู่มากๆ นอกจากนี้ T_μ อาจเปลี่ยนไปเป็น T_γ ได้ ถ้ามี concanavalin A ในความเข้มข้นที่สูง หรือระหว่างเกิดปฏิกิริยา mixed lymphocyte reaction หรือ graft-versus-host reaction

ตารางที่ 6-6 โรคต่างๆ ที่มีการเปลี่ยนแปลงในอัตราส่วนของ T_μ และ T_γ

T _μ /T _γ เพิ่ม	T _μ /T _γ ลด
Hodgkin's disease (spleen)	Hodgkin's disease (peripheral blood)
SLE	Non-Hodgkin's lymphoma
	CLL (T _γ ↑ only)
	GVH reaction
	Iron overload
	Sarcoidosis
	Progressive systemic sclerosis
	Aging

ปัจจุบันมีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ T cell subsets ในโรคต่างๆ กันมาก เพื่อที่จะเข้าใจถึงพยาธิกำเนิดของโรค เช่นการลดต่ำลงของ suppressor T cell ในโรคกลุ่ม autoimmune หรือใช้เฝ้าติดตามการพยากรณ์โรค เป็นต้น การเปลี่ยนแปลงในอัตราส่วนของ T_H และ T_H ในโรคต่างๆ แสดงไว้ในตารางที่

Third population of lymphocyte (null cells)

10-15% ของลิมโฟไซต์ที่ในเลือดจะมีลักษณะที่ไม่ใช่ทั้ง T cell (เพราะไม่ฟอร์ม E-rosette) และ B cell (เพราะไม่มี mIg) เราเรียกลิมโฟไซต์ที่จำพวกนี้ว่า null cells ลิมโฟไซต์เหล่านี้มี Ia-like antigens อยู่ที่ผิวและมี receptors สำหรับ IgG Fc, complement components และสำหรับ Epstein-Barr virus จะเห็นได้ว่า null cells มี surface markers คล้ายๆ B cell เพียงแต่ไม่มี mIg เท่านั้นเอง

Null cell ทำหน้าที่ที่สำคัญหลายอย่างในร่างกาย (ตารางที่) ที่ควรกล่าวถึงก็คือ ทำหน้าที่เป็น natural killer (NK) และ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) cells Natural killing คือการที่เซลล์แปลกปลอม เช่น เซลล์มะเร็ง allogeneic hematopoietic stem cells หรือเซลล์ที่ถูก infected ด้วยไวรัสจะถูก lymphoid cell อย่างหนึ่งในร่างกายทำลายไปโดยไม่จำเป็นต้องรู้จักหรือถูก sensitized มาก่อนนับว่าเป็นด่านแรกของร่างกายที่ต่อต้านหรือกำจัดสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายก่อนที่จะเกิดมีแอนติบอดีหรือ sensitized T cell ขึ้น ส่วน antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) เป็นวิธีการที่เซลล์ซึ่งมีแอนติบอดีจับอยู่จะถูกทำลายไปโดยไม่ต้องอาศัย complement หรือขบวนการ phagocytosis เพียงแต่มีเซลล์อีกตัวหนึ่งซึ่งมี Fc receptor มาต่อเข้ากับ Fc ของ Ig ที่เกาะอยู่บน target cell ก็จะทำให้ target cell ถูกทำลายไป เซลล์หลายชนิดที่มี Fc receptor ทำหน้าที่เป็น ADCC cell ได้ null cell ก็เป็น ADCC cell ด้วยชนิดหนึ่ง นอกจากนี้ null cell ยังสามารถสร้าง lymphokines ได้ และยังสามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็น B และ T cell ได้ (ตารางที่)

Plasma cells

มีหลักฐานแน่ชัดว่า plasma cell เป็นเซลล์ที่เปลี่ยนแปลงมาจาก B lymphocyte เพื่อทำหน้าที่สร้างแอนติบอดี ดังนั้นใน cytoplasm จึงเต็มไปด้วย ribosome, rough endoplasmic reticulum และ Golgi apparatus นิวเคลียสจะอยู่ชิดไปทางด้านหนึ่งของเซลล์ (eccentric nucleus) รอบๆ นิวเคลียสติดสีจาง (clear zone) เพราะเป็นตำแหน่งของ Golgi apparatus เซลล์มีขนาดเป็น $1 \frac{1}{2}$ - 2 เท่าของลิมโฟไซต์และมีลักษณะเป็นรูปรีๆ

Plasma cell เป็น end-stage cell คือไม่สามารถแบ่งตัวหรือเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์อื่นได้อีก ปกติจะไม่พบในเลือดหรือถ้าพบก็พบน้อยกว่า 0.5% ของเม็ดโลหิตขาวในเลือด แต่จะพบในต่อมน้ำเหลืองโดยเฉพาะอย่างยิ่งใน germinal centers ในไขกระดูก ในผิวหนังบริเวณ dermis และ subcutaneous tissues และในบริเวณชั้น lamina propria ของเยื่อเมือก (mucosa) ต่างๆ เช่น เยื่อเมือก ลำไส้ และหลอดลม เป็นต้น

Plasma cell โดยทั่วไปไม่มี mIg ไม่มี Fc หรือ complement receptors แต่มี cytoplasmic Ig ที่เซลล์สร้างขึ้น และยังไม่ทันหลั่งออกมาจากเซลล์ cytoplasmic Ig ที่อยู่ใน plasma cells บริเวณเยื่อต่างๆ ส่วนใหญ่จะเป็น IgA รองลงมาเป็น IgE แสดงว่า IgA และ IgE ส่วนใหญ่ถูกสร้างจาก plasma cells ที่อยู่บริเวณ lamina propria

ตารางที่ 6-7 หน้าที่ของ lymphocyte ทั้ง 3 ชนิดของคน

Properties	T cells	B cells	“Third – population” cells
Proliferative responses ^a			
Antigen	+	-	-
Allogeneic cells (R)	+	-	-
Allogeneic cells (S)	±	+	+
Cytotoxic responses			
Cell- mediated lympholysis	+ ^b	-	?
Antibody- dependent cytotoxicity	+ ^b	-	+
Natural killer activity	+	-	+
Mitogen - induced cytotoxicity	+	+	+
Lymphokine production			
Leukocyte migration inhibition factor	+	+	+
Macrophage migration inhibition factor	+	+	+
Blastogenic factor	+	+	+
Lymphotoxin	+	+	+
Interferon	+	+	?
Receptors for Epstein- Barr virus	-	+	+
Antibody production	-	+	+
Miscellaneous			
Precursors of B cells	-	-	+
Precursors of T cells	-	-	+
Precursors of granulocytes	-	-	+
Precursors of erythrocytes	-	-	+

^a R Responder; S, stimulator.

^b Subpopulation

Multiple myeloma เป็นมะเร็งของ plasma cell โดยที่ตระกูล (clone) ใดตระกูลหนึ่งของ plasma cell กลายเป็นมะเร็งขึ้นมา สร้าง Ig ชนิดเดียวมากผิดปกติ ในไขกระดูกจะพบมี plasma cell มาก ถ้าในเลือดมี plasma cell เพิ่มมากขึ้นด้วย ก็จะใช้เรียก plasma cell leukemia

Lymphoid Organs

lymphoid organs ในร่างกายแบ่งออกได้เป็น 2 พวกใหญ่ ๆ คือ

1. Primary lymphoid organs อันได้แก่ Thymus และ Bursa of Fabricius หรือ Bursa-equivalent

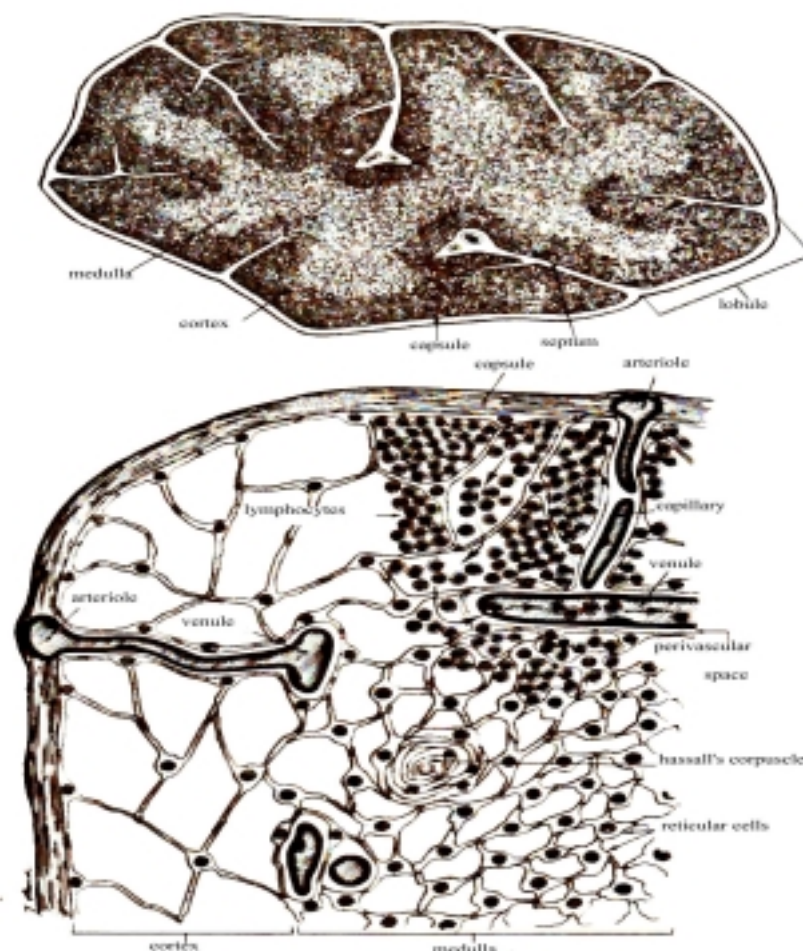
2. Secondary lymphoid organs อันได้แก่ ม้าม และต่อมน้ำเหลืองโดยทั่วไป ที่จำแนกออกเป็น 2 พวก ก็เพราะมีลักษณะแตกต่างกันดังในตารางที่

ตารางที่ 6-8 ลักษณะที่แตกต่างระหว่าง Primary และ secondary lymphoid organs

ลักษณะที่แตกต่างกัน	Primary Lymphoid organs	Secondary lymphoid organs
Organs included	thymus, bursa of Fabricius (ในสัตว์ปีก) fetal liver และ bone marrow (ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม)	Lymph node, spleen, lymphoid aggregates ตลอดทางเดินอาหาร
Origin	Ectoendodermal junction	Mesoderm
Lymphoid development	Early in embryonic life	ระยะหลังของตัวอ่อนและหลังคลอด
Persistency	ฝ่อไปหลังคลอดหรือเมื่อเจริญวัย (ยกเว้นไขกระดูก)	ปรากฏอยู่ตลอดอายุขัย
Lymphoid cell mitotic activity	สูง (ไม่ว่าจะมีแอนติเจนมากระตุ้นหรือไม่ก็ตาม)	ต่ำ จะสูงต่อเมื่อมีแอนติเจนมากระตุ้น
Large pyroninophilic cells, plasmacytopoiesis, or germinal center formation	ไม่พบ (แม้จะให้แอนติเจน)	เป็นลักษณะเด่นภายหลังให้แอนติเจน
Repopulation	Repopulated ไปด้วย stem cell อย่างเดียว	Repopulated ได้ด้วย differentiated lymphocytes
Effects of early removal	ทำให้จำนวนและการทำงานของ T และ B lymphocytes ลดลง	ไม่มีผลกระทบต่อจำนวนหรือการทำงานของ T และ B lymphocytes

Thymus

Thymus ประกอบด้วย lobules เล็กๆ แยกกันด้วย trabeculum ด้านนอกของ lobule เรียกว่า cortex มี epithelial cells กระจุกกระจายเป็นร่างแหโดยมีลิมโฟไซต์ที่อัดกันแน่นรอบๆ epithelial cells ลิมโฟไซต์บริเวณ cortex มี mitotic activity สูง ด้านในของแต่ละ lobule เรียกว่า medulla ซึ่งลิมโฟไซต์อยู่เบาบางกว่า epithelial cells มีมาก และอาจเรียงตัวกันเป็นกระจุก เรียกว่า Hassall's corpuscle (ภาพที่ 6-5)

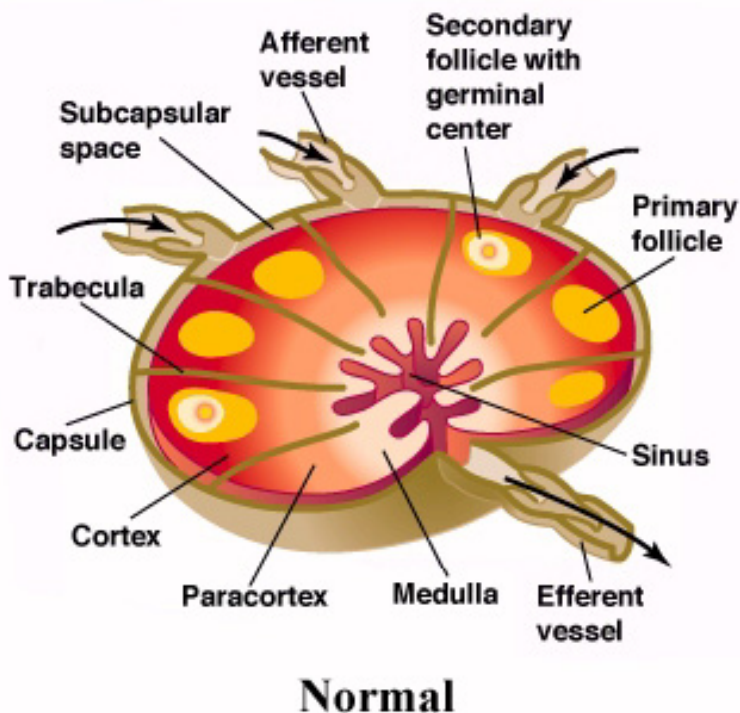


ภาพที่ 6-5 ลักษณะของ thymic lobule

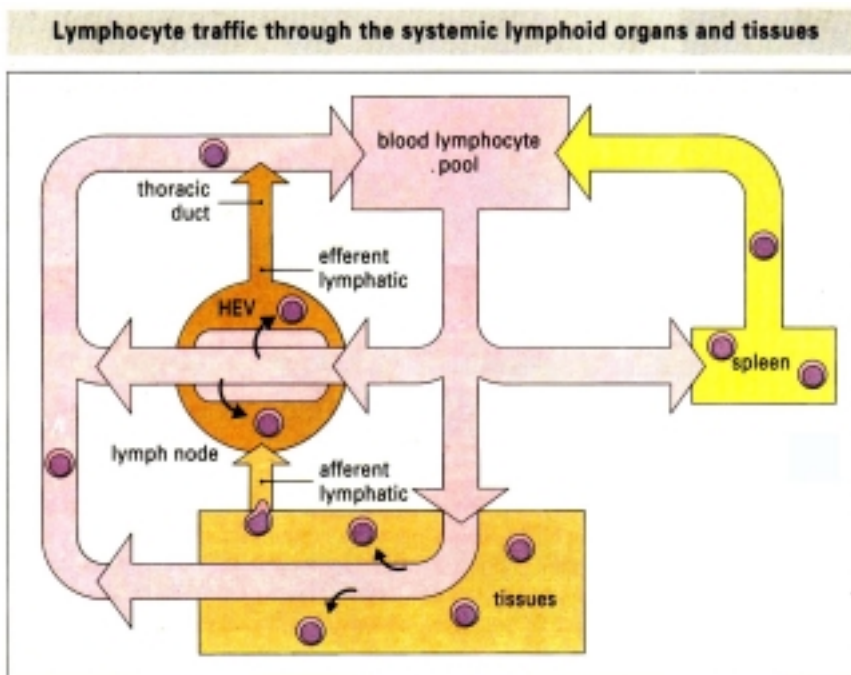
Epithelial component ของ thymus ได้มาจากการเชื่อมกันของ pharyngeal pouches คู่ที่ 3 และ 4 ขณะที่ทารกในครรภ์มีอายุได้ 6 อาทิตย์ ดังนั้น epithelial component จึงมีต้นกำเนิดมาจาก ectodermal และ endodermal germ layers ส่วน lymphoid components ใน thymus มีต้นกำเนิดมาจาก yolk sac และ fetal liver จัดเป็น mesodermal germ layer เริ่มพบลิมโฟไซต์ใน thymus ได้เมื่อทารกในครรภ์อายุ 8-9 อาทิตย์ ลิมโฟไซต์ในบริเวณ cortex จะแบ่งตัวเร็ว เคลื่อนที่จาก cortex มาที่ medulla แล้วจึงออกมาสู่ peripheral (secondary) lymphoid tissue และในเลือด โดยต้องใช้เวลาเดินทางภายใน thymus ทั้งสิ้น 3-4 อาทิตย์กว่าจะได้ mature T cell ในเลือด ส่วนใหญ่ของลิมโฟไซต์ใน thymus จะตายไปก่อนที่จะออกมาสู่ภายนอก สาเหตุของการตายหรือวิธีการทำลายลิมโฟไซต์เหล่านี้ใน thymus ยังไม่ทราบชัด 95-100% ของลิมโฟไซต์ใน thymus พบว่าเป็น T cell โดยวิธี E-rosette หรือโดยการย้อมด้วย anti-HTLA serum, thymic lymphocyte จะเริ่มตอบสนองต่อ phytohemagglutinin (PHA) ซึ่งเป็น T cell mitogen เมื่อทารกในครรภ์อายุได้ 10 อาทิตย์ จึงจะเริ่มพบ PHA responsive cells ในเลือดและม้าม thymic lymphocyte จะยังไม่มี receptors สำหรับส่วน Fc ของ IgG หรือ IgM

Lymph node

แอนติเจนที่มากับน้ำเหลือง (lymph) เข้าสู่ต่อมน้ำเหลือง (lymph node) ทาง afferent lymphatic vessels ซึ่งจะกระจายผ่าน subcapsular marginal sinuses ผ่านลิมโฟซัยต์ที่อยู่ในชั้น cortex ของต่อมน้ำเหลืองก่อนจะผ่านออกยัง medullary sinuses และ efferent lymphatics (ภาพที่ 6-6)



ภาพที่ 6-6 โครงสร้างของต่อมน้ำเหลือง



ภาพที่ 6-7 ฝั่งการจราจรของลิมโฟซัยต์ในร่างกายจากเลือด เนื้อเยื่อ ต่อมน้ำเหลือง เลือด

ลิมโฟไซต์ที่ในเลือด ในเนื้อเยื่อ และในต่อมน้ำเหลืองมีการเคลื่อนไหวสลับเปลี่ยนที่กันอยู่เป็นประจำ เรียกลิมโฟไซต์ประเภทที่โคจรหมุนเวียนไปมาได้ทั่วร่างกายนี้ว่า recirculating pool of lymphocyte ซึ่งเป็นลิมโฟไซต์ส่วนใหญ่ ยังมี ลิมโฟไซต์ส่วนน้อยที่เป็น non-circulating lymphocyte ภาพที่ แสดงถึงผังการจราจรของลิมโฟไซต์ในร่างกาย ลิมโฟไซต์ในเลือดจะผ่านเข้าสู่เนื้อเยื่อและต่อมน้ำเหลืองโดยแทรกผ่านระหว่าง cuboidal cells ของ post-capillary venules ลิมโฟไซต์ในท่อน้ำเหลืองที่ออกจากเนื้อเยื่อจะเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองทาง afferent lymphatic แล้วผ่านออกมาทาง efferent lymphatic ซึ่งจะทะลุเข้าสู่ thoracic duct ก่อนที่จะทะลุเข้ากระแสโลหิตทาง left subclavian vein เป็นอันครบวงจร

B และ T lymphocyte ที่เข้ามายังต่อมน้ำเหลืองจะแยกกันอยู่คนละตำแหน่งกัน เรียก B cell area และ T cell area

B cell area

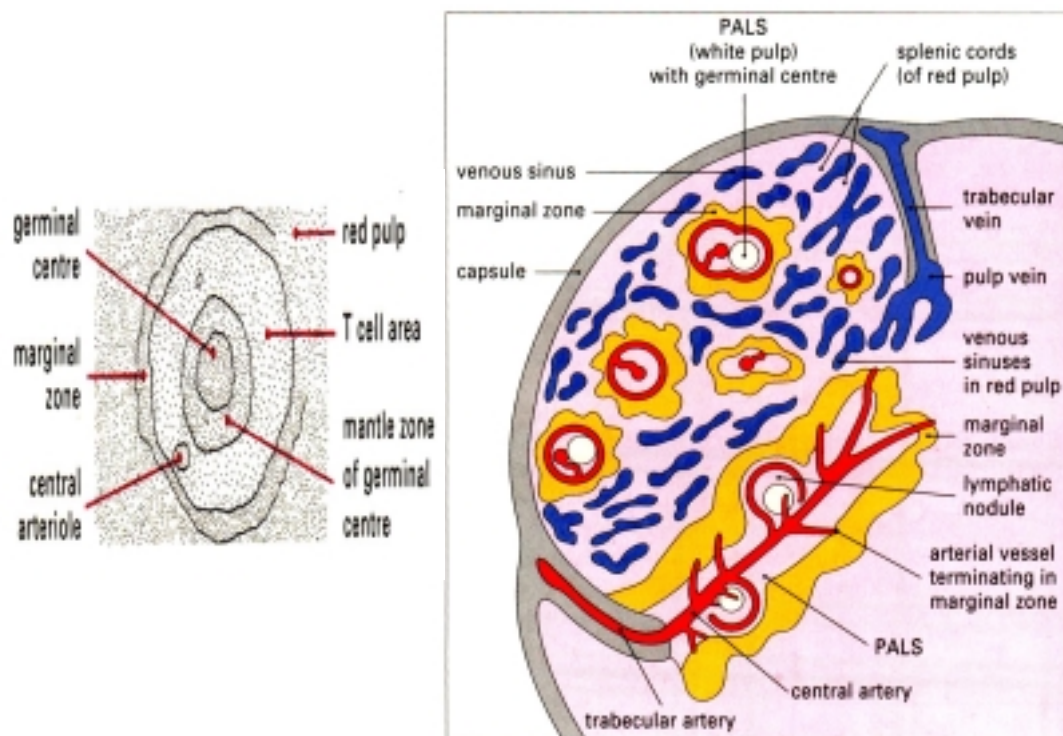
B lymphocyte จะไปรวมตัวกันอยู่เป็นกระจุก ๆ อยู่ในส่วนนอกหรือชั้น cortex ของต่อมน้ำเหลือง เรียก lymphoid follicle lymphoid follicle ที่ชั้น cortex แบ่งได้เป็น 2 จำพวก คือ primary lymphoid follicle ถ้ายังไม่มีแอนติเจนมากระตุ้นกับ secondary lymphoid follicle ถ้ามีแอนติเจนมากระตุ้น secondary lymphoid follicle ต่างจาก primary lymphoid follicle ตรงที่มีขนาดใหญ่กว่า บริเวณกลาง ๆ ของ follicle จะติดสีจางกว่า เรียก germinal center ซึ่งมีลิมโฟไซต์อยู่เบาบางกว่า แต่มี macrophage และ plasma cell อยู่มากขึ้น

T cell area

T lymphocyte จะอยู่บริเวณด้านในของ cortex ใต้ lymphoid follicle เรียก paracortical area (ภาพที่ 6-8) ในคนที่มีภาวะพร่องของ T cell (T cell deficiency) จะพบลิมโฟไซต์ที่ในบริเวณ paracortical area เบาบาง แต่ถ้ามีการกระตุ้น T cell เช่น ภายหลังการได้ skin graft บริเวณนี้จะมีลิมโฟไซต์แน่นหนาขึ้นในคนที่ปกติ

Spleen

เนื้อเยื่อของม้าม (spleen) แบ่งออกได้เป็น 2 บริเวณหรือ 2 ลักษณะ คือบริเวณที่มีเม็ดเลือดแดงอยู่เป็นส่วนใหญ่ เรียก red pulp ซึ่งประกอบด้วย splenic cords กับ venous sinusoids อีกบริเวณหนึ่งสีไม่แดง เพราะมีเม็ดเลือดแดงน้อยเรียก white pulp ซึ่งเป็นบริเวณที่ลิมโฟไซต์อยู่กัน B และ T lymphocyte ในม้ามก็แบ่งที่กันอยู่คล้ายกับที่ต่อมน้ำเหลือง กล่าวคือ B cell จะรวมตัวกันเป็น lymphoid follicle เห็นเป็นกระจุกส่วน T cell จะกระจัดกระจายอยู่รอบๆ splenic arterioles หรือเรียกบริเวณที่ T cell อยู่ว่า periarteriolar sheath (ภาพที่ 6-8)



ภาพที่ 6-8 โครงสร้างของม้าม แสดงถิ่นที่อยู่ของ B และ T cells

Cell co-operation in immune response

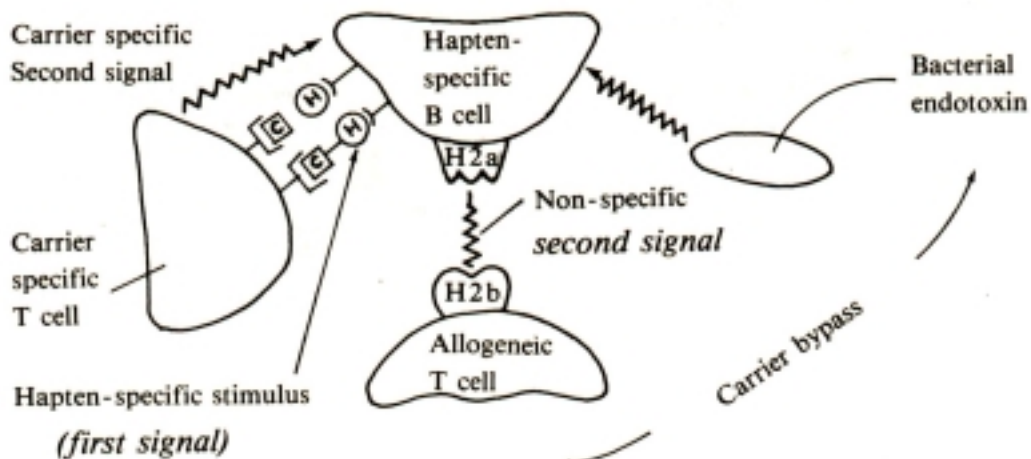
การร่วมมือกันระหว่างเซลล์ชนิดต่างๆ ในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวิทยาได้มีการศึกษากันมากโดยเฉพาะอย่างยิ่งการตอบสนองแบบการสร้างแอนติบอดี (humoral immune response) แอนติเจนที่จะมากระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีแบ่งได้เป็น 2 พวกใหญ่ๆ คือ พวกที่ไม่ต้องอาศัย T cell (T-independent antigen) กับพวกที่ต้องอาศัย T cell (T-dependent antigen) ในการสร้างแอนติบอดี

การที่ B cell จะสร้างแอนติบอดีต่อ T-independent antigen แอนติเจนจะเข้าทำปฏิกิริยาโดยตรงกับ B cell ที่มี membrane immunoglobulin (mIg) ซึ่งเปรียบเสมือนเป็น receptor ที่จำเพาะเจาะจงกับแอนติเจนนั้นโดยไม่ต้องอาศัย macrophage, interaction ระหว่างแอนติเจนกับ mIg ที่จำเพาะกับแอนติเจนนั้นจัดเป็น first signal ซึ่งอาจเพียงพอที่จะกระตุ้นให้ B cell นั้นแบ่งตัวและเปลี่ยนไปเป็น plasma cell ที่สร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนนั้น แต่ในบางกรณีอาจต้องการสัญญาณอันที่สอง (เรียก second signal) จึงจะสามารถกระตุ้นให้ B cell แบ่งตัวและเปลี่ยนไปสร้าง Ig ได้ สัญญาณอันที่สองนี้อาจได้มาจากการกระตุ้น mitogen receptors บน B cell โดย mitogen ชนิดต่างๆ เช่น bacterial lipopolysaccharide (LPS) LPS อาจมีพร้อมอยู่แล้วในร่างกายหรือปะปนมากับแอนติเจน antibody response ต่อ T-independent antigen จะเป็น IgM อย่างเดียว ไม่มี IgG antibody

สำหรับ T-dependent antigen, macrophage จะจับกินแอนติเจนและเปลี่ยนสภาพ (process) แอนติเจนนั้นให้อยู่ในภาพที่เหมาะสม และมีปริมาณความเข้มข้นสูงพอบนผิวของ

macrophage แล้วนำเสนอ (present) แอนติเจนให้ T และ B cells และช่วยให้ T และ B cells มีโอกาสมาอยู่ใกล้ชิดและร่วมมือกันในการสร้างแอนติบอดี แอนติเจนแต่ละตัวจะมี antigenic determinants หลายๆ determinants ในโมเลกุล แต่ละ determinant อาจถือได้ว่าเป็นแฮปเทนตัวหนึ่ง และ determinants อื่นๆ ก็เปรียบเสมือนเป็น carrier ของแฮปเทนนั้น B cell จะรับรู้แฮปเทนในขณะที่ T cell จะรับรู้ carrier การที่แฮปเทนไปจับกับ Ig receptor บน B cell เรียกได้ว่าเป็น first signal ที่กระตุ้น B cell แต่ไม่เพียงพอจะต้องมี second signal ด้วย สัญญาณหรือแรงกระตุ้นที่ 2 นี้มาจาก T cell ที่รับรู้ carrier molecule ที่มากับแฮปเทนนั้นด้วย B cell นั้นจึงจะสร้างแอนติบอดีต่อแฮปเทนได้ ถ้าปราศจาก T cell ที่รับรู้ carrier ที่มากับแฮปเทน, B cell ก็จะไม่สามารถสร้างแอนติบอดีต่อแฮปเทนได้ เกิดเป็นภาวะไม่ตอบสนองหรือ tolerance ขึ้น คุณสมบัติทางชีวภาพของ specific second signal จาก T cell ยังไม่ทราบแน่นอน อาจเป็นตัวเดียวกับ specific T cell helper factor ซึ่งเป็น soluble factor น้ำหนักโมเลกุล 60,000 ที่หลั่งออกมาจาก sensitized T cell เมื่อทำปฏิกิริยากับแอนติเจนที่จำเพาะ factor นี้สามารถช่วยให้ sensitized หรือ non-sensitized B cell พบว่า T cell specific helper factor ไม่ใช่ Ig แต่มีลักษณะของ constant region ของ Ig และ Ia antigen อยู่ และสามารถถูกดูดซึมออกได้ด้วยแอนติเจน แต่จะเป็นอะไรนั้นยังไม่ทราบชัด

ในบางโอกาส specific second signal จาก carrier-specific T cell อาจถูกทดแทน (bypassed) ได้ด้วย non-specific second signal เช่น bacterial endotoxin หรือ LPS ซึ่งกระตุ้น mitogen receptors บน B cell ทำหน้าที่เป็น second signal หรืออาจทดแทนได้ด้วย allogeneic stimulation ด้วย T cell ซึ่งมี H2 หรือ HLA ที่แตกต่างจาก B cell ก็จะกระตุ้นให้ B cell สร้าง specific Ab ได้ (ภาพที่ 6-9)



ภาพที่ 6-9 Two-signal model ในการกระตุ้น B cell

ที่กล่าวมาแล้วเป็นเพียง 1 ใน หลายๆ models ในการร่วมมือกันระหว่าง macrophage, T และ B lymphocytes เพื่อนำไปสู่การสร้างแอนติบอดีโดย B cell ยังมี model อื่นๆ อีกหลายแบบที่มีผู้เสนอไว้ แต่หลักฐานอ่อนกว่า model ที่กล่าวแล้ว

นอกจากจะช่วย B cell สร้างแอนติบอดีแล้ว T cell อีกจำพวกหนึ่งยังทำหน้าที่คอยควบคุมหรือกวดการทำงานของ B และ T cell ด้วยกันเองไม่ให้ทำงานมากไปจนเกิดเป็นโทษต่อร่างกายได้ Suppressor T cells (Ts) อาจมีอยู่ในร่างกายแล้วโดยธรรมชาติ หรืออาจเกิดขึ้นภายหลังการชักนำ (induced) Ts ประเภทหลังมีความจำเพาะ กล่าวคือจะกด response ต่อแอนติเจนชนิดเดียวกันกับที่มา induce มันเท่านั้น และในกรณีนี้พบว่ามี soluble factor ที่ถูกหลั่งออกมาจาก Ts ที่ทำหน้าที่ suppression มีน้ำหนักโมเลกุล 70,000 ประกอบขึ้นด้วย H2 (หรือ HLA) antigens กับ variable region ของ heavy chain ของ Ig (IgV_H) แต่ไม่ใช่ Ig, Ts หรือ suppressor factors อาจไปออกฤทธิ์ suppress T cell หรือ B cell ก็ได้ โดยอาจออกฤทธิ์ที่ induction phase (afferent limb) หรือ elicitation phase (efferent limb) ของวงจรการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันก็ได้