

演習問題の解答

第1章

答 1-1

病原体は細菌、ウイルス、真菌、寄生虫(原虫と蠕虫)の4種類に分けられる。各例は図 1.4 参照(p.6 ~ 7)。

答 1-2

d

答 1-3

- A. 皮膚、消化管の粘膜上皮細胞、気道の粘膜上皮細胞、尿生殖路の粘膜上皮細胞
- B. (i) 物理的障壁：上皮細胞間の密着結合は病原体の下部組織への侵入を防ぐ役割をもつ。さらに密着結合は空気や体液を通すので、上皮表面まで酸素を送ったり、上皮表面を洗い流して嫌気性菌の繁殖を防いだり、上皮細胞の表面どうしの接着を防ぐことができる。気道上皮の絨毛面には、絨毛による粘液の絶え間ない移動により粘液層が形成され、微生物の繁殖や組織への侵入が妨げられる。(ii) 化学的障壁：上皮細胞はさまざまな化学物質を産生して、微生物の上皮表面への接着を防いだり、微生物の複製を阻害する。脂肪酸は皮膚の皮脂腺細胞から分泌されて、細菌増殖を防ぐ酸性環境を形成する。リゾチームは涙、唾液、汗に含まれ、細菌細胞壁の形成を阻害する。胃粘膜では塩酸が分泌されるため、胃内は強酸性の状態となり、胃の消化酵素ペプシン(酸性プロテアーゼ)と相まって我々の体の中で最も微生物に厳しい環境となる。デフェンシンはすべての上皮細胞が分泌する抗菌ペプチドである。(iii) 微生物学的障壁：多くの上皮表面には、病原性のない共生微生物コロニーが形成されており、病原体の感染を防ぐ障壁となっている。これらの共生微生物群は、繁殖場所や栄養源を占有することで病原微生物の増殖を阻害する。また、抗菌タンパク質を産生することで、上皮への病原細菌の接着を阻害することもある。例えば、大腸菌はコリシンを産生して他の細菌のコロニー形成を阻害する。

答 1-4

b

答 1-5

抗菌剤を投与すると、これに感受性のある正常な細菌叢(腸管フローラ)は死滅してしまうので、腸管上皮の微生物学的障壁が破壊されてしまう。ただし通常は、少量の生き残った腸管フローラが再度コロ

ニーを作り優勢となるため、問題は生じない。しかし、病原性の高い *Clostridium difficile* が優勢となると偽膜性大腸炎が引き起こされる。その場合、膜様物質が大腸内に形成されて、内容物の流れが阻害されるので外科手術が必要となる。

答 1-6

炎症の4つの特徴は、熱、痛み、発赤、腫脹(浮腫)である。感染部位でこれらの症状は、(熱や発赤の原因である)血管拡張と、(腫脹や神経末端への局所圧力による痛みの原因である)血管透過性の亢進および血管からの体液や白血球の漏出によって生じる。

答 1-7

a, c, e

答 1-8

b

答 1-9

自然免疫は感染のほぼ直後から引き起こされるが、適応免疫は起こるのにもっと長い時間を要する。自然免疫は病原体の認識に、一般的かつ単一の機構を利用する。その例として、食細胞のもつ、さまざまな病原体に存在する表面分子を認識する受容体や、補体などの血清タンパク質がある。自然免疫は病原体を完全に根絶することができない場合も多い。たとえてきたとしても、再感染に対する免疫をもたらすことはできない。一方、適応免疫では、それぞれ特異性が異なる受容体をもつ何百万個のリンパ球集団の中から、特定の病原体に特異的な受容体をもつ少数のリンパ球クローンが選択され、増殖して活性化されたのち、これらのリンパ球がその病原体を認識する。適応免疫は感染を根絶するだけでなく、免疫記憶を通して長期的な防御免疫をもたらすことができる。

答 1-10

- A. 白血球の主要な前駆細胞系統とは、リンパ系前駆細胞と骨髄系前駆細胞である。
- B. 成人では、すべての白血球は骨髄から生じ、多能性造血幹細胞に由来する。
- C. リンパ系前駆細胞はB細胞、T細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞の3種類に分化する。骨髄系前駆細胞は好塩基球、好酸球、好中球、マスト細胞、単球に分化する。単球とは循環する白血球であり、組織に入ってくるとマクロファージと樹状細胞に分化する。

答 1-11

c

答 1-12

e

答 1-13

適応免疫系において、“クローン選択”とは、特定の病原体を認識し、これに反応できるリンパ球だけが選択されることを意味する。これらのリンパ球だけがその特定の病原体への免疫応答に参加することになる。“クローン増殖”とは、クローン選択の際に反応した病原体に対して特異的な少数のリンパ球が増殖、分化して、エフェクターリンパ球の数が非常に増えることである。クローン選択により、適応免疫系は感染に関与する特定の病原体だけに特異的に反応するようになる。一方、クローン増殖では、もともとは数の少ない病原体特異的リンパ球から非常に多くのエフェクターリンパ球が作られることで、病原体を効率よく除去できるようになる。

答 1-14

世界で最後の天然痘患者は1970年代に報告された。その後、子供たちへの天然痘のワクチン接種は行われなくなった。現在世界中の多くの人々は天然痘のワクチン接種を受けていないので、天然痘ウイルスに対して感受性が強く、その感染で重症化する可能性が高い。現時点で、バイオテロ等によって天然痘ウイルス感染が発生した場合に予想される死亡率は、人口(ワクチン非接種群)の30～50%になることが予想される。

答 1-15

正解はcである。論理的根拠：脾臓は莢膜保有細菌の感染防御に重要であるため、Timには莢膜保有細菌に対するワクチンを投与する必要がある。例えば肺炎レンサ球菌は、細胞が厚い莢膜多糖で覆われているために自然免疫系細胞による貪食だけでは死滅させることができない。そのため、莢膜保有細菌を効率よく除去するためには、それら細菌の莢膜成分に結合してオプソニン化する特異抗体の存在が必須である。これらの特異抗体は通常、血中の莢膜保有細菌を感知する脾臓で作られる。脾臓が機能しないと抗体の分泌は非常に遅れる。したがって、脾臓を摘出したTimの場合、血中で莢膜保有細菌が増殖する可能性が高い。そのため、莢膜保有細菌の莢膜多糖を含むワクチンを頻回投与することで、肺炎レンサ球菌などの細菌に対して防御抗体の産生を誘導する。

答 1-16

正解はcである。論理的根拠：この症例で最も可能性が高い原因は抗菌剤誘発性の腸炎である。腸管出血性大腸菌は出血性の下痢を引き起こすが、Ratamacher夫人は排便中に潜血を認めないので、この菌が原因ではない。彼女の症状はおそらく、抗菌剤の長期投与によって正常な腸管フローラの構成が変化したことと起こったものである。抗菌剤の投与期間に比例して抗菌剤に感受性をもつ大腸菌が減少し、さらに大腸菌により産生される抗菌タンパク質コリシンも減少して、抗菌剤誘発性腸炎が誘導されたのであろう。大腸菌コロニーではなく*Clostridium difficile*のコロニーが形成されると、その毒素産生のために下痢の症状がみられ、偽膜性大腸炎を発症することも多い。

第2章

答 2-1

d

答 2-2

- C3がC3aとC3bに切断されると、C3bは病原体表面へ共有結合する。これは補体結合と呼ばれ、この反応段階以降、補体活性化の第二経路、レクチン経路、古典経路は共通の経路をたどる。
- C3をC3aとC3bに切断する酵素はC3転換酵素と呼ばれるが、経路によって組成が異なっている。古典経路とレクチン経路では古典的C3転換酵素(C4bC2a)が、第二経路では第二C3転換酵素(C3bBb)が使用される。
- C3は血漿中で最も豊富な補体成分であり、チモーゲンと呼ばれる不活性な状態で体内を循環している。C3がC3aとC3bに切断されると、3種類のエフェクター機構が作動する。(1)C3bはC3b受容体であるCR1への結合を介して病原体に結合し、これを標識して、その貪食と破壊に寄与する。(2)C3bは、最終補体成分を集めて膜侵襲複合体を形成する反応を触媒するC5転換酵素の構成成分として寄与する。(3)C3aは炎症性メディエーターで、走化性因子として働き、炎症細胞を感染部位に誘導する。

答 2-3

d

答 2-4

マクロファージ上のCR1は、補体活性化後に細菌表面を覆うC3bと結合することができる。その後、マクロファージは受容体介在性エンドサイトーシスによって細菌を貪食する。すると、マクロファージの膜は陥入し、ファゴソームと呼ばれる細胞内小胞が形成される。ファゴソームは細胞傷害性メディエーターや分解酵素が存在するリソソームと融合して、ファゴリソームを形成し、最終的に細菌は死滅する。

答 2-5

(i)可溶性タンパク質にはSタンパク質、クラスタリン、J因子などがあり、これらはすべて、C5b、C6、C7からなる可溶性複合体が細胞膜と結合するのを阻害する。(ii)膜結合型タンパク質にはHRF(相同制限因子)とCD59(プロテクチンともいう)などがあり、両方ともC9の動員を阻害し、その重合を妨げる。

答 2-6

- (1)古典経路は2つの方法で活性化される。1つは、細菌表面に結合した抗体による(例えば、IgMがグラム陰性菌のリポ多糖と結合することによる)。もう1つは、細菌表面に結合したC反応性タンパク質による。(2)レクチン経路の活性化にはマンノース結合レクチンが必要である。これはIL-6(活性化マクロファージにより産生される)に反応して肝臓で作られる急性期タンパク質で、感染の間に血漿中に集積する。(3)第二経路は、補体成分を安定化させるような活性化した病原体表面を必要とする。
- 古典経路だけが抗体を必要とするので、適応免疫の一部と考えられる。しかし、古典経路は急性期タンパク質であるC反応性タンパク質により活性化されることもあるため、自然免疫とも考え

られている。他の2つの経路は抗体に依存せずに開始するので、自然免疫の一部と考えられる。

答 2-7

a : 3, b : 6, c : 1, 2, 4, 5, d : 1, 2, 4, 5, e : 7, f : 5, g : 8, h : 9

答 2-8

TLR5, TLR4, TLR1-TLR2, TLR2-TLR6 は細胞膜に存在しており、細胞外の病原体と接触する膜貫通型受容体である。一方、TLR3, 7, 8, 9 は病原体を細胞内で分解する場所である細胞質のエンドソーム膜に存在している。

答 2-9

多くの病原体はそれぞれのグループごとに共通する特徴を備えている(例えば、グラム陰性菌は共通してリポ多糖をもつ)ので、種類が少なくても TLR は、その共通する分子パターンを認識することで多種多様な微生物を検知することができる。

答 2-10

NFκB は細胞質内で発見された転写因子であり、活性化前のマクロファージでは不活性型をとっている。TLR を介したシグナル伝達が起こるとリン酸化カスケードが誘導され、NFκB は活性化型へと変化して核内に移行できるようになる。すると、NFκB は特定の遺伝子に直接作用して転写を活性化し、マクロファージのエフェクター機能が発揮できるようにする。

答 2-11

d

答 2-12

- A. (i) マクロファージも好中球も、骨髄で産生される貪食性の白血球である。どちらも細胞外病原体を取り込んで細胞内で破壊する。両方ともその表面に病原体やその構成成分を認識する受容体を持ち、それを通じて病原体の取り込みを行う。また、両細胞とも抗菌ペプチドであるデフェンシンを産生する。(ii) マクロファージは組織に常在しているが、好中球は血中を循環して感染が成立した場合のみ組織に移行する。マクロファージは生存期間が長く、病原体を取り込んで殺す以外にも重要な役割を担っている。ひとたび病原体によって活性化されると、サイトカインを産生し炎症反応を誘導することで感染部位に好中球を招集し、さらに適応免疫の開始を誘導するのである。また、マクロファージはひとたび活性化されると、プロフェッショナル抗原提示細胞として働くために必要な細胞表面分子を産生する。一方、好中球はひとたび組織内に入ると生存期間の短い細胞となる。その唯一の役割は細胞外微生物を取り込んで殺すことである。そのほかの相違点として、マクロファージは Toll 様受容体(TLR4)をもっているが、好中球はもっていない。
- B. 好中球とマクロファージは食作用によって微生物を取り込み、ファゴリソーム内へと取り込む。そこで微生物は、その食細胞が産生した抗菌物質によって破壊される。それら抗菌物質には、NADPH オキシダーゼ、一酸化窒素シンターゼおよびミエロペルオキシダーゼによって産生されるスーパーオキシド、過酸化水素、一重項酸素、ヒドロキシルラジカル、次亜ハロゲン酸、一酸化窒

素といった有毒な酸素誘導体が含まれる。そのほか、デフェンシンと呼ばれるペプチドや陽イオンタンパク質も微生物の増殖を阻害し、リゾチームは細胞壁の形成を阻害する。ファゴリソーム内の pH は約 3.5 ~ 4.0 であり、細菌、真菌およびエンベロープをもったいくつかのウイルスには厳しい環境であり、貪食された物質を分解する酸性プロテアーゼやヒドロラーゼの活性には好ましい環境である。細胞外に放出されたラクトフェリンは必須栄養素である鉄を含むタンパク質に結合することで、病原体から競合的に鉄を奪っている。

答 2-13

a

答 2-14

- A. 二本鎖 RNA の存在によって、I 型インターフェロン遺伝子 (IFN-α と β をコードしている) は転写誘導される。
- B. ウイルスに感染していない正常細胞には二本鎖 RNA は存在しない。しかし、ウイルスに感染した細胞には存在することが多い。なぜなら、いくつかのウイルスは二本鎖 RNA をもっているか、複製サイクルの過程で中間産物として二本鎖 RNA を生じるからである。
- C. I 型インターフェロン (IFN-α と β) は感染細胞内でのウイルス複製を阻害することで、感染していない細胞を感染しつつある近傍の細胞から守る。これは次のようなメカニズムで行われる。(1) エンドリボヌクレアーゼを活性化することでウイルス RNA を破壊するような細胞内タンパク質が発現する。(2) タンパク質合成開始因子を修飾することでウイルス mRNA のタンパク質への合成を阻害する。そのほか、IFN-α と β はナチュラルキラー (NK) 細胞を活性化する。この NK 細胞は、細胞傷害性顆粒の放出やサイトカイン分泌を行うことでウイルス感染細胞を殺す。それらのサイトカインは、ウイルス感染の過程で増加した異常な細胞表面タンパク質を認識する(例えば、NKG2D 受容体がストレス関連タンパク質 MIC-A と MIC-B を認識する)といった機構により分泌される。

答 2-15

b

答 2-16

正解は b である。論理的根拠: I 因子が欠損していると、たとえ感染してなくても第二 C3 転換酵素 C3bBb が持続的に作られる。その結果、血液、リンパ、他の細胞外液中の C3 が枯渇し、補体活性化の第二経路に依存している効果的な自然免疫応答に必要な C3 濃度が閾値を下回ってしまう。これにより、Jonathan の体は莢膜保有細菌の脅威にさらされたのである。なぜなら、莢膜保有細菌の根絶は、オプソニンとして重要な C3b によるオプソニン化に依存しているからである。

答 2-17

正解は a である。論理的根拠: 重要な手がかりは(1) Mary には肉芽腫があること、(2) 彼女の鼠径部から培養された黄色ブドウ球菌はカタラーゼ陽性を示すこと、の2つである。両方とも慢性肉芽腫症の状態を示唆している。食細胞により産生される活性酸素種のうちの1つ

は過酸化水素であり、これを合成するためには、NADPH オキシダーゼとスーパーオキシドジスムターゼ活性の両方が必要である。つまりNADPHは、食食後の呼吸バーストの過程でスーパーオキシドと過酸化水素を好中球が産生するにあたり欠かせないものである。もし過酸化水素が合成できなければ、ファゴソーム内のpHが十分に上昇せず、食食した細菌や真菌を殺すために必要な抗菌ペプチドやタンパク質が活性化されない。結果的に、食細胞内に取り込んだ微生物の細胞内殺傷が効果的に行われなため、Maryは慢性感染に至ったのである。

第3章

答3-1

(i)ある特定の病原体と、他の病原体や宿主(脊椎動物)との間にある独特な差異を利用して、特定の病原体に特異的に働く。(ii)初感染時に病原体特異的な記憶細胞が作られ、2回目以降の感染時には迅速で効率よく病原体を排除する。(iii)病原体が速い速度で変異を起こしても、適応免疫応答は進化する病原体の分子の変化を認識する能力をもっている。

答3-2

c

答3-3

クローン選択後に免疫系が必要な数の病原体特異的リンパ球を作るのには何日もかかるので、この期間は生体が最も攻撃を受けやすい。

答3-4

c

答3-5

b

答3-6

d

答3-7

(A)ヘルパーT細胞としても知られるCD4 T細胞は、他の細胞にエフェクター機能を誘導するサイトカインを分泌する。CD8 T細胞は細胞傷害性をもったエフェクター細胞へと分化し、それらが認識した標的細胞を殺傷する。(B)CD4 T細胞はMHCクラスII分子によって提示される抗原のみを認識する。CD8 T細胞はMHCクラスI分子によって提示される抗原のみを認識する。

答3-8

- CD8 T細胞は、ヒト細胞内で増殖するウイルスや一部の細菌のような宿主細胞内に存在する抗原を認識する。CD4 T細胞は、細胞や組織を隔てている細胞外液や細胞間のすき間に存在する抗原を認識する。この場所にはすべての病原体、あるいは病原体によって分泌された毒素が存在しうる。
- 生体の免疫応答は、病原体が存在するさまざまな解剖学的位置で、あらゆる種類の病原体を認識しなくてはならないからである。たとえ病原体が生体内で生存し拡散するどのような方法を進化させ

たとしても感染に打ち勝てる効率のよい排除機構を作り出すためには、異なる場所にある抗原に対して異なるエフェクター機能を用いる必要がある。

答3-9

(A)MHCクラスI分子の場合、病原体由来のタンパク質が細胞質でペプチドへと分解され、これが小胞体に輸送されると、そこでペプチドと結合できる。いったんMHCクラスI分子にペプチドが結合すると、ペプチド-MHCクラスI複合体は細胞表面に輸送されてCD8 T細胞に提示される。(B)MHCクラスII分子はMHCクラスI分子と異なり、エンドソームで病原体由来のペプチドと結合する。そこは感染組織由来の病原体を結合した物質が取り込まれた後に病原体タンパク質が分解される場所と同じである。MHCクラスII分子にペプチドが結合すると、ペプチド-MHCクラスII複合体は細胞表面に輸送されてCD4 T細胞に提示される。

答3-10

e

答3-11

実際、抗体産生を刺激する莢膜保有細菌の構成成分である多糖のみで作ったワクチンは存在する(例えば、肺炎球菌ワクチンは2歳を越える年齢の子供に使われる)。しかし、この種のワクチンで最も有効なのはコンジュゲートワクチンであり、これは細菌の多糖をタンパク質抗原に化学的に共有結合させたものである(例えば、Hibワクチンはインフルエンザ菌の多糖と破傷風トキソイドを結合させたもので、乳児に投与される)。ヘルパーCD4 T細胞がB細胞の活性化を助けるためには、ワクチンの中にタンパク質の配列が含まれていなければならない。これは、MHCクラスII分子と結合した病原体ペプチドが抗原提示細胞表面に提示されたときだけCD4 T細胞の活性化が起こるためである。したがって、タンパク質を欠くワクチンではT細胞応答を誘導できないため、T細胞非依存的な弱いB細胞応答しか起こらないであろう。

答3-12

(A)中和とオプソニン化は、抗体が抗原に結合すると食細胞によって食食後に抗原が破壊されるようになる点が類似している。この過程は抗体に対する受容体を介して起こる。(B)中和がオプソニン化と異なる点は、抗原(毒素やウイルスなど)に抗体が結合することによって、宿主細胞上の受容体は抗原と結合できず取り込みが阻害されるため、抗原は宿主細胞を傷害できなくなる点である。

答3-13

IgMは病原体の表面に結合すると、古典経路による補体活性化を誘導する。これにより、IgMに代わって補体成分C3bが病原体の表面を覆う(オプソニン化)。食細胞は補体受容体CR1をもっており、これが病原体表面のC3bに結合するため受容体介在性エンドサイトーシスが起こり、マクロファージによる取り込みが促進されることになる。

答3-14

(i)体細胞高頻度変異は、免疫グロブリンの重鎖と軽鎖遺伝子内にある可変領域のDNA配列にヌクレオチド置換が起こる変異誘導機構で

ある。このヌクレオチド置換の結果、次の3つの事象が起こりうる。(1)アミノ酸配列は変化しない、(2)抗原-抗体反応の親和性が低下する、(3)抗原-抗体反応の親和性が上昇する。これらのうち(3)を起こすような変異が誘導されると、抗原と最も効率よく反応することができ、そのような抗体を発現している細胞は選択されてクローン増殖し、形質細胞や記憶細胞へと分化する。(ii)クラススイッチは、抗体の質と記憶B細胞に影響を及ぼすもう1つの変異誘導機構である。この機構により定常領域は変化するが、抗原に結合する可変領域はそのままである。IgMの定常領域がIgG、IgAあるいはIgEの定常領域へと交換されることで抗体のクラスが変わり、分泌された抗体は抗原が存在する場所へとより効率よく輸送され、抗体に対する受容体をもった白血球によって抗原を素早く排除できる。

答3-15

(i)アレルギー。環境中に存在する通常では無害な抗原に対してIgE抗体が作られると、マスト細胞の活性化が広範囲に誘導される。これにより、喘息のようなアレルギー疾患や命に関わるようなアナフィラキシー反応が起こりうる。(ii)自己免疫疾患。自己抗原に対してB細胞やT細胞が持続的な免疫応答を起こすと、組織の損傷や糖尿病、多発性硬化症、重症筋無力症などの慢性疾患が引き起こされる。こうした自己免疫疾患は、健全な生体の細胞や組織と交差反応する病原体由来の抗原に対して免疫応答が起こることが原因となる場合もある。(iii)移植片の拒絶。レシピエントの組織とはMHCが適合しない移植組織に発現している非自己MHC分子に対して、免疫応答が起こる場合がある。

答3-16

正解はcである。論理的根拠：自己のタンパク質に対して免疫寛容を誘導する機構の1つが胸腺における負の選択である。負の選択により、自己MHCあるいは自己MHC-自己ペプチド複合体に非常に強く結合するT細胞受容体をもった分化中のT細胞は死のシグナルを受けてアポトーシスを起こし、これにより自己反応性T細胞が除去される。しかし、中枢神経系に隔離されているタンパク質のように、胸腺において分化中のT細胞に提示されない自己タンパク質は負の選択を誘導できないため、そのタンパク質に反応する自己反応性T細胞が出現しうる。

第4章

答4-1

- 膜型免疫グロブリンはB細胞受容体として機能する免疫グロブリンで、抗体は分泌型の免疫グロブリンである。
- 未熟、成熟および記憶B細胞によって膜型免疫グロブリンが、形質細胞によって抗体が産生される。

答4-2

抗体分子は、2本の同一の重鎖(H鎖)と2本の同一の軽鎖(L鎖)の合計4本のポリペプチド鎖からなり、分子質量は全部で約150kDaになる。それぞれのポリペプチド鎖は、免疫グロブリンドメインといわれる構造的に類似したドメインが連なってできている。それぞれのH鎖のN末端側はL鎖と結合し、H鎖のC末端側は互いに結合し、Y字形の四次構造をとっている。ポリペプチド鎖間ジスルフィド結合

によってH鎖とL鎖およびH鎖どうしが結合し、ポリペプチド鎖内ジスルフィド結合により、免疫グロブリンドメイン構造が安定化する。H鎖N末端側を含むY字の腕の部分はFab(Fragment antigen binding)フラグメントと呼ばれ、抗原に結合する。H鎖C末端側からなるY字の幹の部分はFc(Fragment crystallizable)フラグメントと呼ばれる。

H鎖とL鎖のN末端ドメインは共同して抗原結合部位を形成する。抗原結合部位は異なる抗体間で多様であり、これらのドメインは可変領域(V領域)と呼ばれる。それぞれの抗体にはまったく同じ抗原結合部位が2つ存在することになる。抗体のクラス(アイソタイプ)が同じであれば、H鎖およびL鎖のそれ以外のドメインは同じである。この部分は定常領域(C領域)と呼ばれる。

H鎖およびL鎖のV領域の中には、抗体間で最もアミノ酸配列が多様である複数の超可変領域がある。この領域は、多様性がより乏しい領域(フレームワーク領域と呼ばれる)に囲まれて存在し、ドメインの一末端にループを形成する。超可変領域は抗原特異性を決定するので、相補性決定領域(CDR)とも呼ばれる。

答4-3

d

答4-4

- エピトープとは抗体によって認識される抗原の部位のことで、抗体VドメインのCDRに結合する。エピトープは抗原決定基とも呼ばれ、タンパク質の一部であったり、病原微生物などの糖タンパク質、多糖、糖脂質およびプロテオグリカン上の糖質または脂質であったりする。
- 多価抗原とは、エピトープが複数ある高分子のことである。
- 線状エピトープとは、タンパク質内で連続するアミノ酸配列によって形成されるエピトープのことである。連続エピトープとも呼ばれる。一方、不連続エピトープは、タンパク質のアミノ酸配列では隣接していないアミノ酸がタンパク質の折りたたみによって近傍にくることにより形成される。不連続エピトープは構造的エピトープとも呼ばれる。
- 抗体は、水素結合、疎水性相互作用、ファン・デル・ワールス力や静電引力といった非共有結合により抗原に結合する。

答4-5

c

答4-6

- B細胞の分化過程における免疫グロブリンH鎖およびL鎖遺伝子座での遺伝子再編成により、無限ともいえるほど多種多様なV領域が形成され、種々の抗原に反応できる多様な抗体レパートリーが形成される。このような遺伝子再編成は、体細胞遺伝子組換えと呼ばれるメカニズムによって起こる。遺伝子再編成が起こる前の生殖細胞系列型遺伝子では、免疫グロブリン遺伝子座はC領域をコードする配列と、V領域の一部をコードする遺伝子断片のファミリーからなっている。V領域の遺伝子断片には、H鎖ではV、D、J遺伝子断片が、L鎖ではV、J遺伝子断片がある。分化過程にあるB細胞での体細胞遺伝子組換えにより、それぞれの遺伝子断片ファミリーから1つずつがランダムに選ばれ、互いに連結して集合することにより完全なV領域となる。完全な

V領域ができると、免疫グロブリンH鎖およびL鎖が産生される。免疫グロブリン遺伝子の再編成はB細胞のみで起こり、不可逆的である。

- B. 最初にD遺伝子断片がJ遺伝子断片に連結してDJ複合体を形成する。次いで、V遺伝子断片がDJ複合体に連結してVDJ複合体になる。VDJ複合体は完全なV領域をコードする。
- C. H鎖遺伝子座はL鎖遺伝子座よりも先に遺伝子再編成を起こす。L鎖については、ヒトでは κ 鎖遺伝子座の再編成が先に起こり、 κ 鎖遺伝子座でL鎖の産生ができないときに λ 鎖遺伝子座の再編成が起こる。

答 4-7

c, d

答 4-8

b

答 4-9

このような遺伝子欠損があると、免疫グロブリン遺伝子もT細胞受容体遺伝子も再編成を受けることができない。その結果、成熟BおよびT細胞を欠くため、重症複合免疫不全症(SCID)になるであろう。

答 4-10

a

答 4-11

a: ×, b: ○, c: ×, d: ○, e: ×

答 4-12

b

答 4-13

a

答 4-14

a

答 4-15

正解はfである。論理的根拠: AliyaはIgMを産生するので、免疫グロブリンを完全に欠損する無 γ グロブリン血症とは明らかに異なる。父親の免疫グロブリン値が基準範囲で、患者が女兒であることから、X連鎖高IgM症候群の可能性は非常に低い。また、IgG産生が認められないため、IgA欠損症も除外できる。急性リンパ芽球性白血病の患者にはクラススイッチの異常はなく、重症複合免疫不全症の患児は治療をしない限り1歳以下で死亡する。したがって、父親および母親由来の両方のAID遺伝子欠損が最も可能性の高い原因である。AIDはクラススイッチと体細胞高頻度変異の両方に必要で、これはAliyaの症状、すなわちIgMは産生できるが他のクラスの抗体は産生できないという状態をよく説明する。彼女の両親はともにAIDヘテロ欠損の保因者ではあるが、免疫不全を起こさないだけのAIDを産生するのであろう。

第5章

答 5-1

- A. 類似点: (1)T細胞受容体は膜型免疫グロブリンのFabフラグメントと類似した構造をとっており、1つの抗原結合部位を含む2つの可変(V)ドメインと2つの定常(C)ドメインをもつ。(2)T細胞受容体と免疫グロブリンはいずれも遺伝子再編成を経て形成される。(3)免疫グロブリンH鎖とL鎖の可変領域(V_H と V_L ドメイン)に相補性決定領域(CDR)があるように、T細胞受容体の可変領域でも、 V_α ドメインと V_β ドメインにそれぞれ3つのCDRが存在する。(4)T細胞受容体はきわめて多様性に富み、この多様性は免疫グロブリンと同じく遺伝子再編成、PおよびNスクレオチドによる結合部多様性、異なる α 鎖と β 鎖の組み合わせによって生み出される。(5)T細胞受容体が細胞表面に発現し、シグナルを伝達するためにはCD3複合体(CD3 γ , δ , ϵ)および ζ 鎖と会合する必要がある。これは免疫グロブリンが細胞表面に発現しシグナルを伝達するためにIg α およびIg β を必要とするのに似ている。
- B. 相違点: (1)免疫グロブリンは少なくとも2つの抗原結合部位をもつに対して、T細胞受容体は1つの抗原結合部位しかもたない。(2)T細胞受容体は分泌されない。(3)T細胞受容体は骨髄ではなく、胸腺で形成される。(4)T細胞受容体の定常領域にはエフェクター機能はなく、クラススイッチも起こさない。(5)T細胞受容体は体細胞高頻度変異を起こさない。

答 5-2

TCR α 遺伝子座の構造は免疫グロブリンL鎖遺伝子座と似ており、VとJ遺伝子断片は存在するが、D遺伝子断片はない。TCR α 遺伝子座は14番染色体上にあり、約80のV断片、61のJ断片、1つのC断片からなる。一方、免疫グロブリンL鎖遺伝子座の λ 鎖遺伝子と κ 鎖遺伝子はそれぞれ22番、2番染色体上に別々に存在している。免疫グロブリン λ L鎖遺伝子座は約30のV断片、4つのJ断片、いくつかのC断片からなり、 κ L鎖遺伝子座は約35のV断片、5つのJ断片、1つのC断片からなる。J遺伝子断片を別にすれば、 κ L鎖遺伝子座のほうがTCR α 遺伝子座の配置と似ている。

TCR β 遺伝子座の構造は免疫グロブリンH鎖遺伝子座と似ており、いずれもV、D、J遺伝子断片からなる。TCR β 遺伝子座は7番染色体上にあり、約52のV断片、2つのD断片、13のJ断片、そして2つのC断片からなる。C遺伝子断片はそれぞれD-J遺伝子断片と結合する。免疫グロブリンH鎖遺伝子座は14番染色体上にあり、約40のV断片、23のD断片、6つのJ断片と9つのC断片からなり、C遺伝子産物によりエフェクター機能が異なる免疫グロブリンのアイソタイプが決まる。

答 5-3

T細胞受容体は分泌されず、その定常領域はT細胞のエフェクター機能に貢献しない。このエフェクター機能は、T細胞によって分泌される他の分子が担っているのである。それゆえ、T細胞受容体にはクラススイッチを起こす必要性がなく、T細胞受容体遺伝子座には多種類のC遺伝子は存在しない。

答5-4

a

答5-5

a, c, d

答5-6

a

答5-7

- A. (i) MHC クラス I 分子は H 鎖 (α 鎖) と、 β_2 ミクログロブリンが非共有結合してできるヘテロ二量体である。H 鎖の細胞外ドメインは α_1 , α_2 , α_3 からなり、それ以外には膜貫通領域と細胞質部分がある。 β_2 ミクログロブリンは H 鎖の細胞外部分と非共有結合しているドメインで、構造を支え、その安定化に寄与している。(ii) HLA-A, HLA-B, HLA-C で、それぞれの H 鎖をコードする遺伝子が MHC 遺伝子領域内に存在する。(iii) ペプチドとの結合には α_1 , α_2 ドメインによって形成されるペプチド収容溝が、T 細胞受容体との結合にはペプチド収容溝の壁部分に当たる α_1 , α_2 ドメインの α ヘリックス部分が、CD8 補助受容体との結合には α_3 ドメインが関与している。(iv) H 鎖の α_1 , α_2 ドメイン (β_2 ミクログロブリンは不変、すなわちすべての個体において同一である)。
- B. (i) MHC クラス II 分子は α 鎖と β 鎖が非共有結合してできるヘテロ二量体である。 α 鎖と β 鎖の細胞外ドメインは α_1 , α_2 および β_1 , β_2 というドメインからなり、いずれの鎖も膜貫通領域と細胞質部分をもっている。(ii) HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR で、それぞれ α 鎖, β 鎖をコードする遺伝子は MHC 遺伝子領域内に存在する。(iii) ペプチドとの結合には α_1 , β_1 ドメインによって形成されるペプチド収容溝が、T 細胞受容体との結合には α_1 , β_1 ドメインの α ヘリックス部分が、CD4 補助受容体との結合には β_2 ドメインが関与している。(iv) 遺伝的多型のほとんどない HLA-DR の α 鎖を除いて、MHC クラス II 分子の α 鎖, β 鎖はいずれも遺伝的多型を有し、多型は抗原ペプチドと T 細胞受容体に結合する α_1 , β_1 ドメインに集中している。

答5-8

c

答5-9

- A. 抗原処理とは、病原微生物由来のタンパク質が、大きさや特異性の点で MHC 分子に結合できるようなペプチドに細胞内で分解されることである。
- B. 抗原提示とはペプチドが MHC 分子に結合し、その複合体が抗原提示細胞上で T 細胞に提示されることである。
- C. T 細胞受容体はタンパク質そのものを認識できず、抗原提示細胞上で MHC 分子に結合したペプチドを認識するため、抗原の処理や提示は T 細胞が活性化されるために必須である。

答5-10

- A. 細胞内病原体由来のタンパク質はプロテアソームによりペプチドに分解され、小胞体膜に存在する TAP (抗原処理関連トランスポーター、TAP-1 と TAP-2 のヘテロ二量体) を介して小胞体内へ

と運搬される。その後、適切な結合モチーフをもったペプチドは MHC クラス I 分子と結合する。MHC クラス I の H 鎖は最初、シャペロン機能をもつカルネキシンと会合しているが、 β_2 ミクログロブリンと結合するとカルネキシンと解離し、他のシャペロン分子であるカルレティキュリンやタパシンと会合する。タパシンは TAP-1 と会合することで MHC クラス I 分子をペプチドの近傍に集める働きがある。MHC クラス I 分子はペプチドと結合するとシャペロン分子を解離させ、ゴルジ体へ運搬され、ここで糖鎖修飾を受けた後、細胞表面へと運ばれる。

- B. (i) もし MHC クラス I 分子の H 鎖が β_2 ミクログロブリンと会合できなければ MHC クラス I 分子は小胞体内にとどまり、細胞表面に運搬されることはない。このような MHC クラス I 分子はカルネキシンと会合したままであり、ペプチドが結合できるような正しい立体構造をとっていない。したがって、抗原提示は起こらない。(ii) もし TAP-1 や TAP-2 に変異があり発現しなくなれば、ペプチドは小胞体内へ運搬されなくなる。ペプチドと結合できないと MHC クラス I 分子は安定な構造をとることができず、結果的に小胞体から細胞表面へと運搬されないことになる。まれな免疫不全症であるベアリンパ球症候群のある種 (MHC クラス I 欠損症) では、TAP タンパク質の異常が原因となる。そのような患児では、健常者の 1% 以下の MHC 分子しか細胞表面に発現していない。その結果、MHC クラス I 分子によって通常提示される病原微生物に対する T 細胞応答が障害されることになる。

答5-11

a

答5-12

- A. 細胞外病原体はエンドサイトーシス (飲食作用) やファゴサイトーシス (食作用) により細胞内に取り込まれ、ファゴリソソームという酸性小胞においてプロテアーゼによりペプチドへと分解される。MHC クラス II 分子は小胞体を経て、この酸性小胞に運ばれ、そこでペプチドと結合した後、細胞表面へと運搬される。小胞体内では、インバリエント鎖が MHC クラス II 分子に会合することで、他のペプチドが結合できなくなっている。このインバリエント鎖との会合は、MHC クラス II 分子をゴルジ体を経て酸性小胞に運搬するためにも必要である。MHC クラス II 分子が酸性小胞に運搬されると、インバリエント鎖は CLIP と呼ばれるペプチドに分解される。CLIP は MHC クラス II 分子のペプチド収容溝に結合することで他のペプチドの結合を妨害しているが、最終的には HLA-DM によって取り除かれ、細胞外抗原に由来するペプチドが結合する (適切なペプチド結合モチーフをもっている場合)。ペプチドを結合した MHC クラス II 分子は細胞表面へと運搬される。
- B. (i) インバリエント鎖は小胞体において、ペプチドが MHC クラス II 分子に結合するのを阻害するのみならず、MHC クラス II 分子を酸性小胞に運搬するのに必要であるため、インバリエント鎖に欠陥があれば、正常な MHC クラス II 分子の機能は損なわれることになる。(ii) もし HLA-DM が発現しなければ、細胞表面の MHC 分子は CLIP を結合したままの状態となり、細胞外抗原に由来するペプチドの提示や T 細胞の活性化が障害される。

答5-13

- A. 多重性とはMHCクラスI、クラスII分子に対して複数の遺伝子が存在し、それぞれが構造的にも機能的にも類似したタンパク質をコードすることをいう。多型性とは、大部分のMHCクラスI、クラスII遺伝子において多数の対立遺伝子が存在することをいう。
- B. T細胞はT細胞受容体を介して、MHC分子に結合したペプチドを認識する。この認識が特異的であるためには、T細胞受容体はペプチドとその収容溝を形成するMHC分子の一部に直接接触する必要がある。(i)MHCクラスI、クラスII遺伝子の多重性により、個人個人は多種類のMHC分子を発現しているため、免疫応答においてT細胞受容体は異なる結合モチーフをもつ種々のペプチドを認識することが可能になり、T細胞活性化に至る頻度も増加すると考えられる。(ii)MHC分子の多型はT細胞受容体との接触面やペプチド収容溝に集中している。そのため、“a”というタイプのMHCに結合したペプチドを認識するT細胞受容体は、“b”というタイプのMHCに結合した同じペプチドを認識することができない。また、多型により個人個人のMHCで結合できるペプチドの種類が異なると考えられる。すなわちMHCの多型により、個人個人は異なるT細胞受容体を用いて、異なる抗原ペプチドを認識することになる。

答5-14

MHCの多型は主に、ペプチドやT細胞受容体と接触する領域に集中している。これに対して偶然に生じるDNA変異の場合、変異は遺伝子全体に散在し、その結果アミノ酸多型は、ペプチドの結合や提示に重要な領域のみならず、MHC分子を通して認められるはずである。

答5-15

正解はdである。論理的根拠：小胞体内にペプチドを輸送する機能をもつTAP-1またはTAP-2が欠損した場合、細胞表面でのMHCクラスI分子の発現は阻害されるであろう。なぜなら、クラスI分子が小胞体から細胞膜へと運搬されるためには、ペプチドを結合しなければならないからである。MHCクラスI分子の発現量が低いことはCD8 T細胞数の減少を説明する。というのも、MHCクラスI分子の発現量が異常に低ければ、MHCクラスI拘束性のCD8 T細胞は、胸腺において正の選択を受けることができないからである。HLA-DM、インバリエント鎖(CLIPを生じる)、CIITAの欠損はMHCクラスII経路による抗原提示には影響を及ぼすが、MHCクラスI経路には影響しない。

第6章

答6-1

e → a → f → d → c → b

答6-2

d → a → e → b → f → c

答6-3

- A. 骨髄の間質細胞は、分泌産物と膜結合型の接着分子の発現によって、B細胞の分化に必須な微小環境を提供する。例えば間質細胞上の接着分子VCAM-1は、初期のB細胞前駆細胞上に存在する

インテグリンVLA-4と結合する。また、間質細胞の分泌するIL-7のようなサイトカインはB細胞分化過程の後半に重要な役割を果たしており、後期プロB細胞とプレB細胞の増殖と細胞分裂を促進する。

- B. この微小環境に抗IL-7抗体が導入されると、B細胞の分化は後期プロB細胞またはプレB細胞の段階で停止し、通常の未熟B細胞の段階へと進行することができない。興味深いことに、IL-7を過剰発現するトランスジェニックマウスでは、骨髄と二次リンパ組織のプレB細胞が著しく増加し、IL-7ノックアウトマウス(IL-7遺伝子座に欠損があるためIL-7が産生されない)では早期B細胞の増殖が著しく障害される。マウスでのこれらの実験結果は、B細胞成熟におけるIL-7の重要性を明確に示している。

答6-4

- A. 第一のチェックポイントでは、 μ H鎖が代替L鎖であるVpreBと $\lambda 5$ 、そしてI $\gamma\alpha$ 、I $\gamma\beta$ と会合して機能的プレB細胞受容体を形成できるか否か、すなわち機能的 μ 鎖が作られたかどうか確かめられる。第二のチェックポイントでは μ H鎖、 κ または λ L鎖、そしてI $\gamma\alpha$ 、I $\gamma\beta$ からなるB細胞受容体が細胞表面に発現するか否か、すなわち機能的なL鎖が作られたかどうか確かめられる。
- B. 第一のチェックポイントでは、V(D)J再編成によって機能的プレB細胞受容体が形成されると後期プロB細胞は生存することを許可され、クローン増殖へと誘導される。V(D)J再編成によって非機能的H鎖が産生されるとプレB細胞受容体は形成されず、プロB細胞はアポトーシスにより死滅する。同様に、第二のチェックポイントでは機能的なL鎖が産生されると、機能的な細胞表面B細胞受容体が形成されて小型プレB細胞の生存と成熟が促される。機能的なL鎖が産生されない場合は、小型プレB細胞は最終的にアポトーシスに陥る。
- C. 第一のチェックポイントでは、機能的なH鎖が作られたかどうかを確かめるために重要なシグナルが細胞に伝達される。これによりH鎖の遺伝子再編成は停止し、続いて代替L鎖の合成が起これなくなる。したがって、ただ1つのH鎖遺伝子座が最終的に遺伝子産物を産生することになる。代替L鎖が利用できなくなり μ 鎖が小胞体内に蓄積し保持されると、 μ 鎖は機能的再編成に成功したL鎖遺伝子から合成された機能的L鎖と即座に結合できる状態となる。第二のチェックポイントでは、L鎖再編成の停止シグナルが伝達される。これにより、4つL鎖遺伝子座がある中、ただ1つのL鎖遺伝子座が機能的L鎖を産生することになる。

答6-5

TdTにより、NヌクレオチドはL鎖遺伝子再編成の際にすべてのVJ連結部に付加されるはずである(通常は約半分のVJ連結部に付加される)。結果として、免疫グロブリンの多様性が増す。TdTは出生後まで発現しないため、出生前に産生されたB-1細胞では、H鎖遺伝子のVDおよびDJ連結部とL鎖遺伝子のVJ連結部にNヌクレオチドがみられないことは興味深い。

答6-6

e

答 6-7

- A. 一般的な B 細胞である B-2 細胞とは違い、B-1 細胞には細胞表面タンパク質 CD5 が発現していて VDJ 結合部にほとんど N スケルトンが存在せず、抗原特異性の範囲が限られている。B-1 細胞は低親和性の IgM 抗体を産生し、エピトープではなく主に糖鎖に対して反応する。個々の B-1 細胞は抗原に対して多特異性であるため、産生した免疫グロブリンには多種類の抗原が結合する。
- B. B-1 細胞は、抗原への迅速な応答性、限られた多様性、多特異性の性質をもつことから、おそらく自然免疫応答に関与している。

答 6-8

a, c

答 6-9

e

答 6-10

e

答 6-11

循環 B 細胞は、生存するためには一次リンパ濾胞に入らなければならない。一次リンパ濾胞では、樹状細胞(一次リンパ濾胞内の間質細胞)を含む濾胞中の細胞から生存シグナルが送られるのである。二次リンパ組織中のリンパ濾胞に入れなかった場合、循環 B 細胞は末梢循環で半減期約 3 日で死滅する。可溶性自己抗原に特異的な抗原受容体をもつ B 細胞は、骨髄または循環中で一般的にアネルギーの状態に陥る。二次リンパ組織に進入するアネルギー B 細胞は一次リンパ濾胞に隣接する T 細胞領域に捕捉され、濾胞への進入が妨げられる。結果的に生存シグナルを受け取れず、アネルギー B 細胞は T 細胞領域でアポトーシスにより死滅する。これは効果的な浄化機構で、循環中の自己反応性 B 細胞の除去に役立つ。

答 6-12

a, b, e

答 6-13

- A. 免疫記憶(記憶 B 細胞が担う)により、同じ抗原の接触に対して、より早くより効率的な応答ができる。このため、病気になる前にその病原体を排除することができる。
- B. 一次免疫応答の際に産生される免疫グロブリンは、低濃度(低力価)で抗原親和性の低い IgM が主である。二次免疫応答では、クラススイッチが行われた免疫グロブリンが産生される(主に IgG)。この免疫グロブリンは力価が高く、体細胞高頻度変異によって高い抗原親和性をもつ。

答 6-14

- A. B 細胞腫瘍を構成している細胞は、形質転換の結果、無秩序に増殖するようになった 1 つの細胞に由来する。そのうえ、形質転換した B 細胞はそれ以上成熟しない。この形質転換の前に B 細胞が H 鎖と L 鎖を再編成していた場合、その後、免疫グロブリンを細胞表面に発現するが、腫瘍細胞はすべて同じクローンであるため、これらすべての免疫グロブリンは同じ H 鎖と L 鎖から構成されている。

- B. プレ B 細胞白血病は、L 鎖の遺伝子再編成前に形質転換を起こすという点が特徴である。大型プレ B 細胞の段階で形質転換が起こると、その後、 μ H 鎖と代替 L 鎖(VpreB および $\lambda 5$)からなる免疫グロブリンが細胞表面に発現する。小型プレ B 細胞の段階で形質転換が起こった場合は、細胞表面にはわずかまたはまったく免疫グロブリンは現れない。なぜなら、この段階では代替 L 鎖の発現が停止しており、さらに μ H 鎖は小胞体中に保持されているからである。一方、正常な未熟 B 細胞は形質転換を行わないために、 μ H 鎖と κ または λ L 鎖からなる IgM を発現する。

答 6-15

正解は b である。論理的根拠：多発性骨髄腫は、骨髄で悪性の形質転換を受けた 1 個の形質細胞の増殖に由来する。骨内の空間が腫瘍細胞集団でいっぱいになるまで増殖するため、赤血球と好中球の分化が抑制されて貧血と好中球減少が起こる。腫瘍は 1 個の形質細胞に由来するため、血清 IgG はほぼ単クローン性である。また、IgG λ 多発性骨髄腫であることから、ベンス・ジョーンズタンパク質は κ 鎖ではなく λ 鎖となる。免疫グロブリンの多様性が限られ免疫的に無防備な状態となるので、多発性骨髄腫の患者は化膿性細菌感染症に対し感受性が高くなる。

第 7 章

答 7-1

T 細胞分化における VpreB- $\lambda 5$ の類似分子はプレ T α (pT α)であり、T 細胞受容体 β 鎖と結合する。 β 鎖は 2 つの T 細胞受容体鎖のうち最初に発現するポリペプチド鎖である。 β 鎖は免疫グロブリン重鎖(H 鎖)と同様に V, D, J 遺伝子断片から構成される。その後、pT α 鎖が CD3 複合体および ζ 鎖と会合してプレ受容体を形成すると、T 細胞の増殖が誘導され T 細胞受容体 β 鎖遺伝子座の再編成が停止する(対立遺伝子排除の誘導)。B 細胞でも VpreB- $\lambda 5$, H 鎖, Ig α と Ig β からなるプレ B 細胞受容体複合体が形成されることにより、同様に H 鎖のさらなる再編成が阻止される。

答 7-2

e

答 7-3

d

答 7-4

第一のチェックポイントは β 鎖遺伝子座の再編成が終わった後に起こり、 β 鎖が代替鎖である pT α 鎖と会合し、細胞表面でプレ T 細胞受容体として機能するかどうかをチェックするものである。第二のチェックポイントは α 鎖遺伝子座の再編成の後に起こり、 α 鎖と β 鎖が細胞表面で T 細胞受容体を形成できるかどうかをチェックする。

答 7-5

e

答 7-6

- A. MHC クラス II を発現する細胞はプロフェッショナル抗原提示細

胞(B細胞, マクロファージ, 樹状細胞), 胸腺上皮細胞, 神経のミクログリア細胞と活性化したT細胞(ヒトのみ)である。

- B. マクロファージ, 樹状細胞, 胸腺上皮細胞はいずれも胸腺に定住し, また再循環もする。胸腺の皮質上皮細胞はMHCクラスIとクラスII分子に自己ペプチドをのせ, ダブルポジティブ(CD4 CD8)胸腺細胞に提示することにより正の選択に関与している。T細胞受容体 α 鎖および β 鎖の遺伝子再編成に成功したダブルポジティブ細胞がこの選択の対象である。自己MHCと相互作用できるT細胞受容体をもつ細胞だけが正の選択で生き残り, その結果, 自己MHCに特異的なT細胞受容体レパートリーが形成される。自己ペプチド-自己MHC複合体に対する親和性が弱すぎる場合は, その胸腺細胞は不応答の状態になってアポトーシスにより死滅する。皮質および髄質の上皮細胞も, 自己MHC, 自己ペプチドあるいはその両方に強すぎる親和性をもつT細胞受容体を発現する胸腺細胞をアポトーシスで殺す負の選択に関わっているかもしれない。主に皮質髄質境界領域に存在する胸腺上皮細胞, マクロファージおよび樹状細胞が負の選択の主役であり, 自己ペプチド-自己MHCに強い親和性を示すT細胞受容体をもつ危険な自己反応性T細胞を取り除く役目をしている。これらの細胞は組織, 器官と胸腺の間を循環しているので, さまざまなタイプの自己ペプチドをくわえ込んで胸腺で提示することができる。自己ペプチドの中には胸腺以外の二次リンパ組織などの場所で特異的に発現しているものがたくさんあるので, この機構は重要である。
- C. 循環しているマクロファージおよび樹状細胞が胸腺外で死んだ細胞の残滓を貪食し, この細胞由来のペプチドを胸腺細胞に提示することもできるが, それでもこの仕組みでは提示できない自己タンパク質がある。また, リンパ球が入ってこないような特別な部位に特異的に発現する自己抗原も存在する。こういう場所は通常クラスIIが発現していない。なぜなら, クラスIIが発現していると, 胸腺内での負の選択の際に提示できない抗原を, その場所で提示してしまうことになるからである。しかし, これらの組織でも, 炎症反応の際にインターフェロン γ などのサイトカインによりMHCクラスII分子が発現誘導されることもある。これは自己寛容が破綻して自己免疫疾患が起こる理由の1つと信じられている。

答7-7

- A. 2つのうちの1つが正の選択を受けて生存シグナルを受け取れば, 次の段階へと進むことができる。もう1つの受容体が自己MHCに反応しなくても関係ない。
- B. 両方の受容体が負の選択を通過しなければ細胞は生存できない。どちらか1つの受容体が通過できなければ, 細胞は死んでしまう。
- C. 問題は生じる。以下の場合を考えてみる。2つの抗原特異性をもつT細胞が, 感染によってプロフェッショナル抗原提示細胞と外来抗原1からT細胞受容体1を通して刺激を受けたとしよう。この細胞が活性化してエフェクターT細胞になれば, T細胞受容体2を使って, 2番目のペプチド(それが自己ペプチドだったとしても)に対しても, 補助刺激シグナルなしに反応することができる。この細胞が細胞傷害性CD8 T細胞なら直接, ヘルパーCD4 T細胞なら間接的に自己反応性のB細胞クローンを活性化し, 自己組織に対する反応を引き起こしてしまう。

さらに, 外来抗原1に対する応答によって産生されたインターフェロン γ は, 近傍にいるノンプロフェッショナル抗原提示細

胞を活性化して自己抗原を結合したMHCクラスIIを発現させることもできる。するとエフェクターT細胞は, T細胞受容体2を介して自己免疫応答を引き起こしてしまう。

答7-8

T細胞はほとんどすべての免疫応答を引き起こすため, いったん活性化されたら受容体は同じMHCと抗原(抗原自体は変化しない)を認識し続けなければならない。この二重認識(MHCおよび抗原)のため, 体細胞高頻度変異によって受容体の形が変わると, MHC, ペプチド, あるいはその両方を認識できなくなってしまい, B細胞に対する補助や感染細胞への攻撃ができなくなってしまう可能性が高い。また, 体細胞高頻度変異は一次免疫応答だけでなく免疫系自体をも崩壊させてしまうだろう。それに抗原に対するT細胞の親和性がたとえ増加したとしても, B細胞の親和性成熟の場合とは違って, 何の利点もない。T細胞受容体の親和性が強くなっても免疫応答が強くなるわけではないし, 免疫記憶が高まるわけでもない。さらに, 体細胞高頻度変異がT細胞受容体の特異性を変え, 自己抗原を認識するようになってしまったら自己免疫応答を引き起こすことになる。しかし, このようなことはB細胞には当てはまらない。なぜなら, B細胞はT細胞の補助がないと抗体を産生できないし, B細胞が同じ抗原を認識していない限りT細胞からの補助が受けられないからである。

答7-9

- A. MHCクラスII欠損症は胸腺でのCD4 T細胞の分化に影響する。胸腺上皮細胞がクラスIIを欠損しているとCD4 T細胞の正の選択は起こらない。ただし, MHCクラスIの発現は影響を受けないのでCD8 T細胞は正常に分化する。
- B. B細胞を抗体産生細胞へと分化させるには, T_H2 型のCD4 T細胞が産生するサイトカインの助けが必要である。MHCクラスIIが発現していないと T_H2 サイトカインが産生されないため, B細胞の増殖, 抗体産生細胞への分化がうまくいかず, 免疫グロブリン値が低くなって低 γ グロブリン血症となる。

答7-10

- A. 胸腺は退縮あるいは摘出したとしても, いったん形成された成熟T細胞のレパートリーは末梢で増殖して自己再生し, 長い間生き続けるからである。
- B. B細胞は短命で, 骨髄からきた未熟前駆細胞から新しく作られている。

答7-11

- A. (i)胸腺の髄質上皮細胞は, 胸腺に特異的な自己抗原を発現するだけでなく, 自己免疫制御因子(AIRE)と呼ばれる転写因子を産生し, この転写因子によって他の組織でしか発現しない何百もの遺伝子群がこれらの細胞中で発現する。こうして生じた組織特異的タンパク質は処理され, 自己抗原としてMHCクラスI分子に提示される。(ii)胸腺上皮細胞は自己タンパク質の分解に, 他の細胞とは異なるプロテアーゼを用いる。すなわち他の細胞ではカテプシンSが使われるのに対し, 胸腺上皮ではペプチドの生成にカテプシンLが使用される。
- B. 胸腺で広範な自己ペプチドのレパートリーを作り出すことができるため, 負の選択において, 末梢のT細胞レパートリーからより多くの自己反応性T細胞を除くことができる。

☉7-12

- A. T_{reg} 細胞は抑制性のサイトカインを分泌することにより、自己反応性のナイーブ CD4 T 細胞の増殖を抑制する。この抑制効果を発揮するには、 T_{reg} 細胞と CD4 T 細胞とが同一の抗原提示細胞上で相互作用する必要がある。
- B. 非制御性の CD4 T 細胞と異なり、 T_{reg} 細胞は細胞表面に CD25 を、細胞内に転写抑制因子である FoxP3 を発現しているという点で区別できる。

☉7-13

a

☉7-14

b

☉7-15

正解は b である。論理的根拠：B 細胞は存在するが T 細胞が枯渇していること、X 線で胸腺陰影がみられないことが決定的な手がかりとなる。Giulia の体内で CD4 と CD8 T 細胞の両方の分化が影響を受けるのは、胸腺が T 細胞分化に必須の一次リンパ組織だからである。ベアリンバ球症候群では CD8 (MHC クラス I 欠損症) か CD4 (MHC クラス II 欠損症) のどちらか一方が影響を受けるが、両方同時には影響を受けない。胸腺のない患者は AIDS 患者と共通の感染症によって亡くなるが、Giulia の場合は CD8 T 細胞の欠損もみられるので、この可能性は否定される。また、慢性肉芽腫症は T 細胞機能ではなく好中球機能の欠損による疾患である。

第 8 章

☉8-1

- A. ナイーブ T 細胞はリンパ節、脾臓、パイエル板、扁桃などの二次リンパ組織で抗原に出会い、一次免疫応答を開始する。
- B. (i) リンパ節。病原体や病原体を取り込んだ樹状細胞は輸入リンパ管を通過して、感染部位に最も近いリンパ節に運ばれる。(ii) パイエル板などの腸管関連リンパ組織 (GALT)。病原体は腸管上皮細胞内で、特殊化された細胞 (M 細胞) を介して GALT に入る。(iii) 脾臓。血中を流れる病原体は脾臓の栄養血管から直接脾臓に達する。
- C. ナイーブ T 細胞は血流からすべての二次リンパ組織に運ばれる。また、あるリンパ節を通過し、リンパを介して別のリンパ節に入ることもできる。
- D. 抗原により活性化されると、CD8 T 細胞と T_H1 細胞のみがリンパ組織を出て感染組織を探す(最終的に血流に合流する輸出リンパ管を経て)。抗原によって活性化された T_H2 細胞はリンパ組織にとどまり、抗原特異的 B 細胞を助ける。

☉8-2

第一に、抗原は、抗原提示細胞によってナイーブ細胞傷害性 T 細胞あるいはナイーブヘルパー T 細胞に提示され、それらを活性化する。そのため、最も近い二次リンパ組織に運ばれる必要がある。第二に、その病原体に対して特異的な T 細胞の数は、循環中の T 細胞レパートリーのうち 1 万個に 1 個から 10 万個に 1 個 (10^{-4} から 10^{-6}) である。

そのため、二次リンパ組織を循環しているその抗原に特異的な T 細胞が、抗原を含む組織に到達するのにいくらかの時間を要する。最後に、活性化した T 細胞が増殖分化して、完全に機能分化したエフェクター T 細胞の大きなクローンの集団になるのに数日を必要とする。

☉8-3

- A. T 細胞 (B 細胞も) は、高内皮小静脈 (HEV) に発現するムチン様血管アドレッシンの硫酸化糖鎖に結合する L-セレクトリンを発現している。血流とリンパ組織との間の移動には 3 種類のムチン様血管アドレッシン、すなわちリンパ節の HEV に発現している GlyCAM-1 と CD34、および粘膜の血管内皮細胞に発現する MAdCAM-1 が関与している。
- B. 血管内皮細胞の産生したケモカインが細胞外基質に結合することによって、T 細胞にはインテグリン LFA-1 の発現が誘導される。LFA-1 は、血管内皮細胞に発現する細胞間接着分子である ICAM-1 と高親和性に結合する。最後に、T 細胞は血管内皮細胞間を通過し、リンパ節に到達する。なおこの過程は、血管外遊走と呼ばれる。

☉8-4

b

☉8-5

- A. 補助刺激分子 B7 の発現。これにより、プロフェッショナル抗原提示細胞と他の細胞は区別される。
- B. T 細胞が最も初期に発現する B7 受容体は CD28 である。これに B7 が結合すると、活性化シグナルが伝達され、T 細胞はクローン増殖し分化する。この相互作用には、T 細胞受容体と CD4 補助受容体が特異的にペプチド-MHC クラス II 複合体に結合することが必要である。また 2 つ目の B7 受容体である CTLA-4 は、B7 に CD28 の約 20 倍もの高親和性で結合する。プロフェッショナル抗原提示細胞上の B7 が CTLA-4 と結合すると、T 細胞に活性化阻害シグナルが伝達される。このメカニズムは T 細胞増殖の調節と免疫応答後の T 細胞活性化の抑制に関与している。
- C. もし、T 細胞が B7 の発現がない状態、すなわち補助刺激のない状況下で抗原に遭遇すると、T 細胞は活性化する代わりに不可逆的な不応答 (アネルギー) 状態になる。これは、T 細胞の寛容が成立するメカニズムの 1 つである。

☉8-6

a

☉8-7

- A. 細胞傷害性 T 細胞、 T_H1 細胞、 T_H2 細胞。
- B. 細胞傷害性 T 細胞は MHC クラス I 分子に結合した抗原を提示する細胞表面の抗原を認識し、アポトーシス経路を誘導してその標的細胞を殺す。 T_H1 細胞はマクロファージをはじめとする抗原提示細胞上の MHC クラス II 分子に結合した抗原を認識する。 T_H1 細胞は、自身が取り込んだ小胞内細菌の破壊や細胞外細菌の貪食を促進させるようにマクロファージを活性化する。 T_H2 細胞は、B 細胞表面の MHC クラス II 分子に結合した抗原を認識する。 T_H2 細胞は B 細胞を活性化し、抗体を産生する形質細胞に分化させる。

- C. 細胞傷害性 T 細胞の認識する抗原の例は、標的細胞の細胞質で増殖するウイルスである。T_H1 細胞の抗原の例は、結核菌由来のタンパク質である。T_H2 細胞の抗原は血液や組織液に存在する病原体の成分である。例えば、ジフテリア菌によって産生されるジフテリア毒素やウイルス粒子のタンパク質成分である。

答 8-8

- A. 細胞傷害性 T 細胞は、極性化と呼ばれる過程によってその細胞傷害装置を標的細胞に集中させる。そして細胞骨格と傷害顆粒を含む細胞質の小胞が、標的細胞の MHC クラス I-ペプチド複合体と T 細胞受容体の結合領域に向けられる。T 細胞では、微小管形成中心、ゴルジ体、サイトトキシンを含む傷害顆粒が標的細胞に向けられる。その後、傷害顆粒は細胞膜と融合し、その内容を T 細胞と標的細胞との間の小空隙に放出する。その結果、サイトトキシンが標的細胞の表面に届く。細胞傷害性 T 細胞はこの過程で死ぬことはなく、ほかの標的細胞に向けて放出するためにサイトトキシンを作り続ける。これにより、局所に存在する多くの標的細胞を次々と殺していくのである。
- B. サイトトキシンには、パーフォリン、グランザイム、グランジュリンなど、標的細胞にアポトーシス(プログラム細胞死)を誘導する分子が含まれる。

答 8-9

c, d, e

答 8-10

(i) 抗原に結合する T 細胞受容体に会合している CD3 サブユニット γ , δ , ϵ 鎖は、細胞表面での T 細胞受容体-ペプチド-MHC 相互作用により生じるシグナルを、その細胞質部分に存在する免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITAM)を介して細胞内部に伝えるのを助ける。ITAM は、抗原受容体が活性化したときに Fyn などの会合型プロテインチロシンキナーゼによってリン酸化され、シグナル伝達経路のさらに別の分子を活性化する。(ii) Lck は CD4 および CD8 補助受容体の細胞質部分に結合する。これらの分子がペプチド-MHC 複合体に加わると、Lck は活性化されて細胞内チロシンキナーゼ ZAP-70 をリン酸化する。(iii) CD45 は、抑制性のリン酸基を複合体の細胞質部分から除去することで、Lck などのキナーゼの活性化を助ける細胞表面プロテインホスファターゼである。(iv) ZAP-70 はリン酸化されると、リン酸化した(v) ζ 鎖の ITAM に結合し、これによってホスホリパーゼ C γ (PLC- γ)とグアニンスクレオチド交換因子を活性化することでシグナル伝達経路の活性化を開始する。(vi) IP₃ は PLC- γ が細胞膜のイノシトールリン脂質に作用することで産生され、細胞内 Ca²⁺濃度を上昇させてカルシニューリンを活性化する。(vii) カルシニューリンは、抑制性のリン酸基を除去することで転写因子 NFAT を活性化する。活性化した NFAT は核に移行し、転写因子 NF κ B や AP-1 とともに T 細胞の増殖分化を誘導する遺伝子群の転写を開始する。

答 8-11

c

答 8-12

- A. 肉芽腫は、その中心にマクロファージと、マクロファージの融合により形成された多核巨細胞を含む。このマクロファージは細菌

に感染しており、細菌はマクロファージの細胞内で増殖している。周囲を囲む類上皮細胞は、融合していないマクロファージで構成される。類上皮細胞は、活性化した CD4 T 細胞によって囲まれている。

- B. マクロファージの殺傷機構に耐性になった慢性感染が肉芽腫の形成を導く。例えば、細胞内小胞で増殖する結核菌によって引き起こされる結核である。
- C. CD4 T 細胞によって囲まれる肉芽腫は感染を血流から遮り、肉芽腫の中心をなす細胞は酸素不足とマクロファージからの毒性物質によって死滅する。結核では、死んだ組織はチーズ様にみえることから、乾酪性壊死と呼ばれる。感染をこのように局所に制限しなければ、全身性に他の組織にも広がってしまうだろう。

答 8-13

IL-2 が α , β , γ 鎖からなる高親和性の IL-2 受容体に結合すると、特異抗原に遭遇した後の T 細胞の増殖分化が誘導される。活性化 T 細胞は 1 日に 2 ~ 3 回分裂し、1 週間増え続け、何千もの同じ抗原特異的なエフェクター T 細胞クローンを産生する。 α 鎖はもともと発現していた β および γ 鎖と高親和性の受容体を形成するために複合体を形成する必要がある。元来発現している β 鎖と γ 鎖からなる受容体は、IL-2 に対して低親和性である。IL-2 あるいは高親和性受容体がない場合、T 細胞は完全に活性化できず、分化もクローン増殖もできない。そこで、IL-2 とその受容体の産生妨害によって、シクロスポリン A は移植片の外来抗原に対して特異的な T 細胞のクローン増殖、およびエフェクター T 細胞への分化を抑制する。そのため、移植片に対する免疫応答を抑制するのである。

答 8-14

- A. 細菌の多くは多糖莢膜に囲まれ、多糖莢膜に対する抗体がその病原体に対する防御免疫に働くことがある。多糖を抗原とした場合にできる抗体は通常、IgM アイソタイプに限られているが、これは IgG にクラススイッチするのに必要な手助けが、ペプチド抗原のみを認識する T 細胞によってなされるからである。成人は多糖だけで効果的な免疫応答を起こすので、莢膜保有細菌の莢膜多糖からなるサブユニットのワクチンで防御することができる。そうした抗体応答は多糖特異的かつ T 細胞非依存性で IgM アイソタイプの抗体によるものである。これとは対照的に、子供は多糖のみに対する効果的な免疫応答を起こすことはできないので、このようなワクチンでは免疫効果がない。

しかし、多糖をタンパク質と結合させると、その分子の一部のタンパク質由来のペプチドが特異的 T_H2 細胞を活性化する。多糖に特異的な B 細胞はその抗原全体に結合し、それを抗原受容体を介して取り込んで処理し、そのタンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。これらのペプチドに特異的な T 細胞は B 細胞と相互作用し、IL-4 などの必要なサイトカインやクラススイッチに必要な CD40-CD40 リガンドシグナルをもたらす。その結果、B 細胞は抗多糖 IgG 抗体を産生する。このタイプのワクチンは、抗多糖抗体を誘導するために子供に接種される。

- B. このタイプのワクチンは、肺炎や髄膜炎を起こす B 型インフルエンザ菌(Hib)に対して用いられる。この共役(コンジュゲート)ワクチンは、インフルエンザ菌の莢膜と破傷風トキソイドあるいはジフテリアトキソイド(タンパク質)を結合させたものである。この抗体応答は多糖特異的で、T 細胞依存性であり、この微生物

により起こる髄膜炎から子供を守る IgG からなる。

答8-15

正解は c である。論理的根拠：これは、自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) の症例である。脾腫とリンパ濾胞の過形成は、リンパ球の細胞分裂または生存の制御に欠陥があることを示唆している。Angelina の血小板減少は、自己免疫の攻撃によるものであろう。Fas と Fas リガンドの相互作用は、感染が終息したときやリンパ球の発生時に不必要なリンパ球を除去するのに重要なメカニズムである。機能的な Fas がないと、リンパ球プールのサイズを制御できず、自己反応性を有する細胞の除去もうまくいかない。脾臓やリンパ節といった二次リンパ組織は感染がない状態でも肥大しており、自己免疫応答は共通している。Angelina には、こうした両方の症状が認められている。Fas はホモ三量体で機能するため、1 つあるいはそれ以上のサブユニットに変異があるとシグナルが送られない。したがって、ALPS は Fas 遺伝子変異をヘテロ接合でもつ人、あるいはホモ接合でもつ人に認められる。

答8-16

正解は b である。論理的根拠：らい菌によって引き起こされるハンセン病には 2 つの型がある。らい腫らいは、サイトカイン IL-4 や IL-5、IL-10 を産生する T_H2 細胞の応答に偏るという特徴をもつ。これに対して、類結核らいは、IL-2、IFN- γ 、リンホトキシン (LT) を産生する T_H1 細胞による応答に偏っている。Vijay の病変部位もまた、結核を起こす結核菌というよりはむしろ、らい菌の感染と符合する。らい菌は 30°C で最も増殖するが、結核菌は 37°C で増殖するため肺で主に病変をきたすのである。Vijay は米国に移住する前に、ハンセン病が風土病である南インドでおそらくらい菌に接触したのであろう。

第 9 章

答9-1

B 細胞補助受容体は、CD21 (補体受容体 2) と CD19、CD81 (TAPA-1) から構成され、B 細胞受容体と協調して B 細胞を活性化し、抗原に対する B 細胞の感受性を 1,000 ~ 10,000 倍に増強する。これは特に、抗原濃度が低い場合には重要になってくる。CD21 は、C3d など病原体の表面に結合した補体成分に結合する。CD19 は長い細胞質部分を有し、シグナル伝達に関わる。C3d と抗原によって、B 細胞補助受容体と B 細胞受容体がそれぞれ架橋されると、Lyn と CD19 の細胞質部分が近接するようになる。Lyn は $Ig\alpha$ の ITAM (免疫受容体チロシン活性化モチーフ) に結合するチロシンキナーゼで、近接してきた CD19 をリン酸化する。リン酸化された CD19 細胞質部分は、B 細胞受容体からのシグナルを補完するような活性化シグナルを誘導する。

抗原の特性にもよるが、CD4 T_H2 細胞からのシグナルが必要となる場合もある。 T_H2 細胞の表面に発現する CD40 リガンドが B 細胞上の CD40 に結合すると、B 細胞を刺激するシグナルが伝達される。さらに、 T_H2 細胞は IL-4、IL-5、IL-6 などのサイトカインを分泌する。これらは、B 細胞上の特異的受容体に結合することによって、B 細胞の増殖ならびに形質細胞への分化を促進する。

答9-2

A. 胸腺依存性 (TD) 抗原は、T 細胞からの補助がある場合にのみ、B 細胞による抗体産生を誘導する。この場合、免疫記憶と体細胞高

頻度変異による親和性成熟が誘導される。胸腺非依存性 (TI) 抗原は、胸腺を欠損するディジョージ症候群患者の場合のように、T 細胞からの補助がなくても抗体産生を誘導することができる。しかし TI 抗原での応答では、T 細胞からサイトカインが産生されないため、クラススイッチも体細胞高頻度変異も誘導されず、親和性成熟も起こらない。また、免疫記憶も作られない。

- B. TI-1 抗原の例としては、グラム陰性菌の細胞壁成分であるリポ多糖 (LPS) や細菌 DNA がある。TI-1 抗原は B 細胞受容体と補助受容体だけでなく、Toll 様受容体など、ほかの細胞表面受容体に結合して、B 細胞を活性化して増殖ならびに形質細胞への分化を誘導する。クラススイッチに必要な T 細胞由来のサイトカインが供給されないため、産生される抗体は IgM のみである。
- C. TI-2 抗原は、同じタンパク質エピトープあるいは糖鎖エピトープを連続して多数有する、病原体表面抗原である。肺炎レンサ球菌の莢膜に存在する多糖がその代表である。TI-2 抗原に反応する B 細胞は多くの場合、B-1 細胞で、IgM と IgG の両者が産生されうるが、主に IgM が作られる。TI-2 抗原に結合する B 細胞受容体の数は非常に多く、効率よく架橋される。つまり、B 細胞受容体から強烈なシグナルが作られるために、TI-2 抗原は T 細胞の補助がなくても B 細胞を活性化できる。
- D. B 細胞受容体が細菌の細胞表面のある成分 (抗原 A) に結合し、Toll 様受容体が別の成分 (LPS など) に結合する可能性が考えられる。これらの受容体からのシグナルがともに働くことで B 細胞は活性化し、抗原 A に対する抗体産生形質細胞へ分化する。しかし、抗原 A を単独で投与した場合、Toll 様受容体からのシグナルがないため、抗 A 抗体を産生するには T 細胞の補助が必要となる。

答9-3

- A. 誤り。形質細胞は最終分化した B 細胞であり、増殖したり抗体の抗原特異性を換えたりすることはできない。体細胞高頻度変異ならびに高親和性 B 細胞受容体をもった B 細胞の選択は、B 細胞が形質細胞に分化する以前の活性化 B 細胞で起こる。
- B. 正しい。
- C. 正しい。
- D. 誤り。TI-2 多糖抗原は、成熟 B 細胞しか活性化しない。このような B 細胞の多くは B-1 細胞で、5 歳ぐらいになるまではきちんと機能しない。したがって、乳児では TI-2 抗原が効率よく抗体産生を誘導することはない。第 8 章で述べたように、B 型インフルエンザ菌によって引き起こされる髄膜炎を予防するために子供に投与されるワクチンは、多糖類にジフテリアや破傷風のトキソイドを結合させたもの (コンジュゲートワクチン) である。トキソイドは T 細胞を刺激して、T 細胞依存性の多糖類に対する抗体産生を乳幼児に誘導する。

答9-4

T 細胞上の CD40 リガンドは B 細胞上の CD40 に結合して、B 細胞を刺激し、NF κ B を活性化する。NF κ B は転写因子の 1 つで、B 細胞表面の接着分子である ICAM-1 の発現を上昇させる。ICAM-1 は、B 細胞と T 細胞を長い間相互作用させて、T 細胞領域に B 細胞を捕捉し、増殖する B 細胞 (B リンパ芽球) の一次反応巣を形成させる。

答 9-5

b, c

答 9-6

- A. IgM の主な機能は補体活性化である。また、病原体や毒素の中和も行う。
- B. (i) IgM は一次免疫応答においてまず最初に産生される抗体であり、五量体として分泌されて血中を循環する。しかし五量体ゆえにサイズが大きいため、血中で広がる病原体に対しては効果的であるが、感染組織では浸透しにくいので効果的でない。(ii) 古典経路による補体活性化では、最初の補体成分である C1 が少なくとも 2 つの Fc 領域に結合する必要がある。したがって、五量体 IgM は 1 分子でも補体を活性化することができるのである。一方、IgG は単量体で分泌されるので、C1 に結合するには 2 分子の IgG が近傍にあることが必要である。(iii) 食細胞は補体受容体のほかに IgG に対する受容体 (Fc γ R) と IgA に対する受容体 (Fc α R) をもつが、IgM に対する受容体は存在しない。したがって、マクロファージは Fc 受容体を介したエンドサイトーシスによって IgM-抗原免疫複合体を貪食することができない。マクロファージは補体受容体を使って IgM-抗原-C3b 複合体を貪食することができるが、これは補体受容体と Fc 受容体の協調作用による貪食ほど効率よくはない。

答 9-7

- A. 二量体 IgA は粘膜関連リンパ組織 (MALT) で産生され、粘膜上皮の透過障壁を通過して運ばれる。まず、二量体 IgA が粘膜上皮細胞表面の基底側に発現するポリ IgG 受容体に結合して、受容体介在性エンドサイトーシスによって細胞内小胞に取り込まれる。細胞の反対側 (頂端側) に達すると、細胞内小胞が細胞膜と融合する。そこで、ポリ Ig 受容体はタンパク質分解を受けて膜結合部位と IgA 結合部位との間で切断されて、IgA を分泌粘液中に放出する。二量体 IgA には分泌片と呼ばれるポリ Ig 受容体の一部が結合したままとなる。この分泌片は、粘液中の分子と結合することにより IgA を粘膜表面にとどめておく。ポリ Ig 受容体のほかの部分は分解されてしまい、何の役目も果たさない。
- B. IgA 抗体は、消化管、尿管、生殖管、気道、眼、鼻、喉、乳腺中に輸送、分泌される (乳腺からの経路により、新生児は母乳から IgA を得ることができる)。

答 9-8

- A. IgG は毛細血管壁の内皮細胞に発現している FcRn に結合し、受容体介在性トランスサイトーシスによって血中から組織の細胞外間隙に輸送される。IgG は毛細血管内腔の内皮細胞の頂端側に発現している 2 分子の FcRn に結合し、受容体介在性エンドサイトーシスによって細胞内小胞に取り込まれる。内皮細胞の反対側 (基底側) に達すると、細胞内小胞が細胞膜と融合して、IgG が組織の細胞外間隙に放出される。
- B. IgG 抗体は感染組織に輸送される。また、妊娠中は胎盤を通過して胎児循環に移行する。

答 9-9

- A. 共通点: (1) マスト細胞と NK 細胞のどちらも活性化するには、それぞれの Fc 受容体が抗原-抗体複合体に結合することが必要で

ある。(2) 受容体の架橋が起こると、いずれの細胞においても、すでに産生されたタンパク質を含む小胞が細胞膜と融合して、顆粒内容物が放出される (エキソサイトーシス)。

- B. 相違点: (1) マスト細胞は IgE を結合するのに対して、NK 細胞は IgG を結合する。(2) マスト細胞からの顆粒のエキソサイトーシス (脱顆粒) は細胞膜でランダムに起こる。一方、NK 細胞からの顆粒のエキソサイトーシスは極性があり、周辺細胞の傷害を最小限にとどめるために標的細胞側に集中する。(3) IgE は抗原がなくとも高親和性で Fc ϵ RI に結合する。抗原が Fc ϵ RI に結合した IgE に結合すると、マスト細胞が活性化する。一方、NK 細胞は低親和性で IgG に結合し、IgG が多価の抗原と結合している場合にのみ効率よく IgG と結合する。(4) マスト細胞が分泌する炎症性メディエーター (ヒスタミンやセロトニン) は、血管内皮細胞など他の細胞に作用して、血管の透過性の亢進や血管拡張を引き起こす。一方、NK 細胞は、アポトーシスを誘導する分子 (パーフォリンやグランザイム / フラグメンチン) を分泌して、標的細胞を直接死滅させる。(5) 母親の IgG が胎盤を通過して胎児に移行することによって、NK 細胞による抗体依存性細胞性細胞傷害 (ADCC) が起こる。IgE は胎盤を通過しないので、母親から受動的に獲得した IgE によって胎児のマスト細胞が活性化されるということはない。

答 9-10

特異抗原を結合し、かつ、リンパ節内の T 細胞領域において活性化 T 細胞と遭遇した B リンパ芽球は、活性化し、増殖して一次反応巣を形成する。その後、B 細胞領域である一次リンパ濾胞に移動して、中心芽細胞 (大型で代謝が盛んで分裂している細胞) になる。中心芽細胞が集積、増殖するにつれて一次リンパ濾胞は次第に大きくなり、形態学的な変化が起こって胚中心となる。中心芽細胞が胚中心で分裂を繰り返す間に、体細胞高頻度変異が起こり、変異した細胞表面免疫グロブリンをもった中心細胞ができる。そして、受容体介在性エンドサイトーシスによって効率よく抗原を取り込んで、ヘルパー T 細胞 (T_H2 細胞) に抗原提示できるような変異免疫グロブリンを発現した細胞のみが選択されて、形質細胞あるいは記憶細胞へと分化する。抗原は、免疫複合体として、濾胞樹状細胞の表面に提示される。B 細胞は対応する抗原と出会わない場合には、アポトーシスに陥り、核片貪食マクロファージによって消化、排除されてしまう。この過程には感染が始まってから約 1 週間を要する。リンパ球の増殖によって細胞数が増えるので、感染部位の所属リンパ節が腫脹するわけである。

答 9-11

- A. 受動伝達免疫とは、免疫のあるヒトからまだ免疫のないヒトに、すでにできあがっている免疫を移入することである。全血清 (抗血清)、精製抗体、単クローン抗体あるいは活性化リンパ球や記憶リンパ球を移入 (養子移入) することで、受動伝達免疫ができる。
- B. (i) 経胎盤的に移行した IgG 抗体は、胎児が自ら抗体を産生できるようになるまでの間、胎児の血中や組織中で感染防御の役目を果たす。IgG1 が最も効率よく胎盤を通過する。(ii) 母乳に含まれる IgA は新生児の消化管へと運ばれ、腸管上皮を微生物の攻撃から保護する。
- C. 自己抗体のクラスが IgG である場合には、胎盤を通過して胎児に移行する可能性がある。自己抗体がある限り抗体の作用は続く。母親由来の抗体は、血漿交換によって除去できる。あるいは、血

液中のプロテアーゼによって分解される。

答9-12

トランスサイトシスの際に、ポリ Ig 受容体はタンパク質分解を受けて、分泌片と呼ばれるポリ Ig 受容体の一部が J 鎖にジスルフィド結合した状態となる。二量体 IgA が頂端側で放出されると、分泌片の糖鎖があることで IgA は粘液のムチンに結合し粘膜表面にとどまることができ、粘膜に存在する細菌に結合することによって、細菌が腸管粘膜上皮に侵入しないようにしている。その結果、細菌は粘液とともに糞便として体外へ排出される。

答9-13

IgE が抗原に結合し、結合組織や粘膜組織に存在するマスト細胞上の FcεRI に結合して架橋されると、マスト細胞は瞬時に炎症性メディエーターを放出し、平滑筋の収縮を促進する。この収縮作用により、嘔吐、下痢、鼻水、咳が起こり、病原体や毒素の排出が促される。

答9-14

乳幼児は IgG および二量体 IgA を介した受動伝達免疫を受けることで、周囲にいる病原体から守られている。IgG は胎盤から、IgA は母乳から供給されている。もし乳幼児が地域性の感染に罹患してしまうと、その母親は自国で外来性の病原体に遭遇した経験がないため、その乳幼児の血液中にはこれらの抗原に対する特異的な IgG 抗体が存在していないであろう。さらに、母親からの IgG がなければ、生後 6 か月間は乳幼児の免疫系が未発達のために、十分に IgG を作ることができず、特に感染症を起こしやすい。また、母親がある病原体に曝露された場合、それに対する二量体 IgA が作られるには 1 週間かかるため、この時期は粘膜表面に住み着く病原体の感染が起こりやすい。

答9-15

- IgG4 は H 鎖と L 鎖それぞれ 1 本ずつからなるモジュールを別の H 鎖と L 鎖に交換することができ、2 つの抗原特異性の異なる抗原結合部位をもっている (bispecificity)。
- この抗体は特異的な抗原に対して 1 価で反応するため、例えば補体活性化による炎症促進など、2 つの抗原結合部位を必要とするような機能はない。IgG4 はある程度は病原体を中和することができるが、IgE を介したアレルギー反応など、ある種の免疫応答に対しては抑制的に働き、症状を軽減させるようである。

答9-16

正解は c である。論理的根拠：これは全身性エリテマトーデス (SLE) の症例である。顔の発疹、指関節および臀部の痛みから、Amanda は全身性の炎症を発症したと考えられる。C3 値の低下は、SLE に典型的な抗核抗体が引き起こした、古典経路による補体結合の上昇に起因する。尿タンパク値の上昇は SLE によくみられる糸球体腎炎であることが考えられる。抗体、補体および抗原からなる免疫複合体が血中から除去されず、関節の滑膜、血管壁、腎糸球体に沈着すると炎症が起こる。

第 10 章

答10-1

- 粘膜免疫系に属する二次リンパ組織は、その他の解剖学的な部位に存在する二次リンパ組織と同様に、B 細胞、T 細胞領域が分かれているといった一般的な微小構造、組織構成をしている。また、粘膜免疫系と全身免疫系の二次リンパ組織の両者は、ナイーブリンパ球が抗原によって活性化され、適応免疫応答が誘導され始める部位として機能する。
- 適応免疫応答は、全身免疫系では感染部位と大きく異なり、かつ感染部位から離れた部位に存在する二次リンパ組織で活性化されることが多い。一方、粘膜免疫系では感染部位に存在する二次リンパ組織で誘導され始める。

答10-2

扁桃とアデノイドは口腔内に位置し、ワルダイエル輪を形成する多数の二次リンパ組織から構成されている。これらは、消化管や気道に侵入する感染性因子に特異的な分泌型 IgA の産生に重要な役割を果たす。経口ポリオワクチンは、ワルダイエル輪の二次リンパ組織においても、分泌型 IgA の産生を介して、非常に効果的な感染防御免疫を誘導する。したがって、扁桃やアデノイドを切除すると、ポリオワクチンに対する IgA 産生応答が弱まってしまう。

答10-3

- 1 つ目の経路としては、M 細胞によるトランスサイトシスを介した抗原取り込み経路が挙げられる。腸管腔に存在する病原微生物は M 細胞に取り込まれ、M 細胞の基底膜側に形成されたポケット状構造に存在する樹状細胞に捕捉される。樹状細胞は病原体を取り込んで分解し、パイエル板や腸間膜リンパ節で抗原を T 細胞に提示する。
- もう 1 つの経路としては、M 細胞を介さない抗原取り込み経路が挙げられる。リンパ組織から離れた粘膜固有層に存在する樹状細胞は、腸管上皮細胞の間から突起を伸ばして腸管腔に存在する病原体や抗原を捕捉して分解し、腸管関連リンパ組織や腸間膜リンパ節に存在する T 細胞に抗原を提示する。

答10-4

- 腸管マクロファージとその他の場所に存在するマクロファージは貪食能をもち、病原微生物を殺傷することができる。
- 腸管マクロファージはその他のマクロファージと異なり、Toll 様受容体や、炎症性サイトカインの産生誘導に必要なシグナル伝達受容体を発現していないので、炎症反応を活性化しない。

答10-5

パイエル板で産生されるケモカイン CCL21、CCL19 は、ナイーブ T 細胞表面の CCR7 に結合し、T 細胞を高内皮小静脈からパイエル板へと集積させる。抗原特異的な受容体をもった T 細胞は、樹状細胞によって活性化され、パイエル板の中で増殖、分化する。活性化 T 細胞はその後パイエル板から離れてリンパ管に入り、腸間膜リンパ節を介して胸管へと移行し、血液循環系に入る。活性化 T 細胞は、適切なインテグリン、ケモカイン受容体の発現により誘導されて、血液循環系からそれまでに活性化を受けた部位と同じ種類の粘膜組織へと帰巢する。これらの T 細胞は血管内皮を通過して粘膜固有層に到達し

(一部の T 細胞はそれに続いて上皮層へと移行する), サイトカインを産生して細胞傷害活性を促進する。

答 10-6

- (i) 粘膜固有層. トランスサイトーシスにより粘膜面へ運ばれる.
- (ii) エンドソーム小胞. (エンドサイトーシスで取り込まれた抗原は) エンドソーム内で IgA と結合し中和される.
- (iii) 粘膜面. 粘膜面で中和される.
- (iv) M 細胞表面. 二次リンパ組織へ輸送される.

答 10-7

乳児を育てている母親において, 消化管などの粘膜組織で活性化された B 細胞は, 母乳を産生する乳腺へと移行し, 二量体 IgA が母乳中へと分泌される. このような現象は, ある特定の粘膜組織内で活性化されたリンパ球が, 元の粘膜組織へと帰巣するのと同様に, その他の粘膜組織にも移行することができるという, 粘膜免疫系の一般的な特徴による. これは, 特定の粘膜組織で活性化されたリンパ球が, さまざまな粘膜組織の血管壁に発現する血管アドレッシンである MAdCAM-1 に結合するインテグリンを発現するからである.

答 10-8

選択的 IgA 欠損症の人々には, 粘膜面での感染に対処するための代償的な仕組みが備わっている. ほとんどの人に顕著に認められるのは IgM の産生上昇であり, IgM は五量体として粘膜上皮層を介して分泌され, IgA の欠損分を補う.

答 10-9

(i) T_H2 細胞から分泌される IL-13 は, 上皮細胞の代謝回転の速度を上げ, 寄生虫に感染した上皮細胞の剥離を促進する. IL-13 は杯細胞による粘液の産生も活性化し, 蠕虫の粘膜面への接着を阻害する(図 10.16 参照).

(ii) T_H2 細胞から分泌される IL-5 は, 好酸球を引き寄せ, 蠕虫に対して傷害作用を示す主要塩基性タンパク質の分泌を促進させる. 好酸球は, 自身の Fc 受容体が, 抗体, 特に IgE に覆われた寄生虫によって架橋された場合, 寄生虫を直接攻撃することもできる. その場合, 好酸球は傷害性顆粒内の内容物を寄生虫表面へと直接分泌する.

(iii) T_H2 細胞から分泌される IL-4 は, T_H2 細胞が標的となる B 細胞と相互作用する際, B 細胞に対して IgE へのクラススイッチを選択的に促す. その後, 寄生虫に対する IgE 抗体が産生され, IgE はマスト細胞表面に存在する高親和性の Fcε 受容体に結合する. 寄生虫抗原によって IgE が架橋されることで, マスト細胞は活性化され, 寄生虫の排除を手助けする化学メディエーターを放出する. このようなメディエーターの中には, 平滑筋の収縮を引き起こすヒスタミン, 上皮細胞を活性化させて他のエフェクターリンパ球を招集する TNF-α, 粘膜の再構築を手助けするマトリックスメタロプロテアーゼが含まれている.

(iv) T_H2 細胞から分泌される IL-3, IL-9 は, マスト細胞を寄生虫の感染部位に遊走させる.

答 10-10

- A. 二次免疫応答においては, 免疫応答に関与する抗原特異的な記憶 B 細胞が 10 ~ 100 倍以上多く存在する. これらの B 細胞はクラススイッチ, 体細胞高頻度変異の過程を経ており, 抗原に対して

より親和性の高い B 細胞受容体をもっているため, より低濃度の病原体に対して反応することができる. また活性化された記憶 B 細胞は, ナイーブ B 細胞よりも迅速に形質細胞へと分化し, 抗原が生体内に侵入してから 4 日後には抗体を産生する. さらに記憶 B 細胞は, 細胞表面に MHC クラス II, B7 補助刺激分子をより高いレベルで発現することで, ヘルパー T 細胞とより強い関連認識(cognate interaction)をする.

- B. 記憶 T 細胞はナイーブ T 細胞とは異なる再循環パターンをとる. 記憶 T 細胞は, 二次リンパ組織での活性化を必要とせずに末梢組織に入り, 末梢組織の感染部位で直接活性化される. さらに, 記憶 T 細胞はエフェクター T 細胞へと分化する際に, CD28-B7 間の相互作用を介した補助刺激を必要としないので, 抗原提示細胞によって活性化される必要がなく, 再び活性化する前に補助刺激分子を発現させる必要もない.

答 10-11

- A. ナイーブ B 細胞は抑制性 Fc 受容体である FcγRIIB1 を発現している. 一次免疫応答時に産生された IgG や再活性化された記憶 B 細胞から産生された IgG と抗原からなる複合体は, FcγRIIB1 と B 細胞受容体を架橋し, これによりナイーブ B 細胞の活性化が抑えられる. 一方, 記憶 B 細胞は FcγRIIB1 を発現していないので, このような現象は起こらない.
- B. ナイーブ B 細胞の活性化が抑制されるということは, 再活性化された記憶 B 細胞(クラススイッチ, 体細胞高頻度変異の過程をすでに経ている)のみが抗体を産生するということの意味する. したがって, 産生されるすべての抗体は高い親和性をもち, そのほとんどは IgG, IgA, IgE である. ナイーブ B 細胞の活性化を抑制することで, 一次免疫応答での過程, すなわち病原体をより効果的に排除することができるクラススイッチを経た高親和性の抗体ではなく, 低親和性の IgM 抗体が産生されるといった過程が複数回にわたって起こることを防いでいる.

答 10-12

麻疹ウイルスは比較の変異しにくい病原体で, 抗原が変異したとしても免疫学的影響はほとんどない. 記憶 B 細胞が産生する抗体は, 初回感染時と比べて再感染時に効果的に作用する. 実際, 二次免疫応答の際に記憶 B 細胞から産生される抗体は, クラススイッチや体細胞高頻度変異の過程を経ているので, より効果的に作用する. 一方, インフルエンザウイルスは非常に変異しやすい. その結果, これまでの一次免疫応答時に存在しない新たなエピトープをもったウイルス株が毎年現れる. 記憶免疫応答とナイーブ B 細胞の活性化の抑制によって, 感染したウイルス株とそれ以前に感染したウイルス株に共通したエピトープに対する抗体のみが産生されるといった制限が生じる. 時が経つにつれて, インフルエンザウイルスは記憶 B 細胞を活性化することができるエピトープを限られた種類しか発現なくなり, ナイーブ B 細胞を活性化することができないエピトープが新たに生じていく.

答 10-13

- A. 短期的な免疫記憶は, 適応免疫応答が感染を排除した直後に, 病原体がその他の人々の間で蔓延している間にその機能を発揮する. 病原体の感染を受けた人が再び病原体に曝露されて感染した場合, 初回感染時に産生された抗体は, 再感染した病原体にすぐに結合

してその病原性を中和すると同時に、病原体への補体の結合と貪食によって、病原体を排除し破壊する。さらに、生体内に残っているエフェクター T 細胞、活性化 B 細胞は、生体内に存在する抗原に対して直ちに反応する。このような仕組みによって、生体内に再び侵入した病原体による感染は成立せず、病原体に対する抗体やエフェクター細胞も新たに供給されていく。

- B. 長期的な免疫記憶は、一次免疫応答時に産生され生体内に長期間生存する記憶リンパ球によって誘導される。これらの細胞は、一次免疫応答時に存在した同じ抗原に再び曝露されると素早く活性化し、再感染した病原体を素早く排除する強力かつ効果的な免疫応答を誘導する。

答 10-14

- A. NK 細胞の細胞傷害活性。細胞傷害性 T 細胞と同様に、NK 細胞はアポトーシスを誘導する分子を放出することで、その他の細胞を殺傷することができる。NK 細胞表面の活性化受容体が標的細胞表面のリガンドを認識すると、NK 細胞の細胞傷害活性が活性化される。しかし、抑制性受容体が標的細胞の表面にそのリガンドを認識した際には、活性化受容体がリガンドを認識した場合でも、NK 細胞の細胞傷害活性は抑制される。NK 細胞が標的細胞を死滅させるか否かは、活性化シグナルと抑制性シグナルのバランスに依存する。抑制性受容体のリガンドとして知られている分子としては MHC クラス I 分子が挙げられるが、標的細胞の表面においてこのような分子の発現レベルが正常であれば、NK 細胞は標的細胞を死滅させない。
- B. ウイルスに感染した細胞は、細胞表面における MHC クラス I 分子の発現レベルが低下していることが多い。NK 細胞はこのような特徴を利用して感染細胞を識別していると考えられ、標的細胞の表面における MHC クラス I 分子の発現レベルを絶えず監視している。NK 細胞が標的細胞の表面における MHC クラス I の消失や発現レベルの低下を察知すると、活性化受容体からのシグナルの強さは、抑制性受容体からのシグナルの強さを上回り、標的細胞を死滅させる。一部のウイルスは MHC クラス I 分子を模倣したタンパク質をコードし、NK 細胞の抑制性受容体と相互作用することで、NK 細胞による攻撃を阻害する。
- C. NK 細胞は原則的にはウイルスに感染したあらゆる細胞に対して作用するので、その機能は自然免疫の一端を担っていると考えられている。NK 細胞の細胞傷害活性は、ウイルスタンパク質のエピトープを認識することで機能するわけではない。さらに、NK 細胞は感染細胞に出会った直後に免疫学的作用を発揮する機能が備わっている。NK 細胞集団内には非常に多種類の抑制性、活性化受容体が存在し、それらの発現パターンも非常に多様である。しかし、これらすべての受容体は遺伝子の再編成を受けず、ほとんどの場合、さまざまな HLA アロタイプを特異的に認識する一方で、HLA に結合したペプチドに対する特異性はあまりもっていない。
- D. それぞれの抑制性 NK 細胞受容体は、MHC クラス I 分子の特定のアロタイプに対して特異性を示す。各個人の NK 細胞受容体の発現パターンは、MHC の組織型に応じて適合していると考えられ、各個人におけるすべての NK 細胞は、自身の HLA クラス I 分子の 1 つを認識する抑制性受容体を少なくとも 1 種類は発現していると考えられる。このような仕組みによって、NK 細胞が自己の健全な組織を攻撃しないようになっている。しかし MHC ク

ラス I 分子は多型に富んでいるので、臓器提供者が、移植患者由来の NK 細胞から認識されない HLA クラス I アロタイプをもっている可能性がある。それゆえ、提供者-移植者間で移植片の HLA クラス I が厳密に適合しない場合は、移植者由来の NK 細胞の一部が移植片の HLA クラス I 分子を認識することができず、移植片を攻撃してしまう。

答 10-15

- A. CD94-NKG2A 複合体のリガンドは、非古典的 MHC クラス I 分子の一種で、古典的 MHC クラス I 分子である HLA-A, B, C の重鎖のリーダー配列に由来するペプチドと結合した HLA-E である。
- B. このリガンド、すなわち HLA-E は、細胞内において HLA-A, B, C の重鎖が安定的に供給される場合においてのみ細胞表面に到達する。ウイルス感染時に、細胞内のリボソームがウイルスタンパク質の合成に優先的に利用されるなどの理由で、これらのタンパク質の供給が中断すると、HLA-E への結合に使われるリーダーペプチドが小胞体の内腔に供給されなくなる。その結果、HLA-E は小胞体にとどまり、細胞表面における発現レベルが低下する。
- C. HLA-E 自身は本質的に多型に乏しく、細胞表面に発現するには古典的 MHC 分子のリーダー配列由来のペプチドのみが必要とされる。また、これらのペプチドは MHC 分子の異なるアイソフォーム間で比較的保存されていることから、NK 細胞が標的細胞表面の CD94-NKG2A 複合体を認識する仕組みは、古典的 MHC クラス I の高度な多型による影響を受けずに効果的に機能する。

答 10-16

正解は b である。論理的根拠：b のような場合に新生児溶血性貧血が発症する可能性がある。母親が Rh 抗原に陰性で、父親が陽性である場合にのみ、このような問題が生じる。Fatima が Rh 陽性 (Rh⁺) であつたら、新生児溶血性貧血のリスクはなく、RhoGAM を投与する必要もない。Fatima の子供が Rh 陰性 (Rh⁻) である場合も、新生児溶血性貧血のリスクはない。なぜなら、胎児の血液が母親の体内を循環したとしても、Rh 抗原に対するアロ(同種異系)免疫応答は起こらないからである。Samir が Rh⁻ で子供が Rh⁺ の場合は、婚姻関係が忠実であると仮定すると、Fatima は Rh⁺ であり、Rh 抗原に対する免疫寛容が成立している。しかし、Fatima が Rh⁻ で子供が Rh⁺ である場合、アロ免疫応答が生じる可能性があり、Rh⁺ の子供を再び妊娠した場合には、新生児溶血性貧血を発症するリスクがより高くなる。母親由来の抗 Rh IgG アロ抗体は妊娠時に胎盤を通過して胎児の体内に循環し、これにより Rh⁺ の胎児の赤血球が溶血してしまい、出生後に新生児は重篤な貧血状態に陥ってしまう。

第 11 章

答 11-1

- A. 一部の病原体には、血清型と呼ばれる血清学的に異なる多くの株が存在する。ある 1 つの血清型に感染した際にできた抗体や記憶 B 細胞は、同じ血清型をもつ株の再感染から宿主を守ることはできる。しかし、種は同じでも異なるエピトープを発現する別の血清型の株に感染した際には働くことができない。このような免疫

は血清型特異的である。

- B. 肺炎レンサ球菌には、莢膜多糖抗原の異なる血清型が少なくとも90種類存在する。別の血清型に新たに感染した場合には、より効果的な二次免疫応答は誘導されず、その血清型に対する一次免疫応答が新たに誘導される。それによって病原体はより長く宿主の体内で生存することができ、新たな宿主へと伝染する機会も増えるので、このような仕組みは病原体にとって有利となる。

答11-2

- A. インフルエンザの赤血球凝集素(HA)とノイラミニダーゼ(NA)が主なエピトープとなり、防御抗体が産生される。
 B. 抗原ドリフトはインフルエンザウイルスのRNAゲノムの高頻度点突然変異によって起こる。HAやNAに変異が起こったものが選択されて生き残っていく。そのような変異株は、本来の株に対して成立していた血清型特異的免疫の標的とならないからである。点突然変異では比較的小さな変化しか生まれないことから、このような過程は抗原ドリフトと呼ばれる。

抗原シフトはヒトインフルエンザウイルスとトリインフルエンザウイルスとの間で起こる遺伝子組換えによる。これによってヒト型のNAやHAがトリ型のものに交換される。インフルエンザウイルスのゲノムは8本のRNA鎖からなる。ヒトインフルエンザウイルスとトリインフルエンザウイルスが(通常はブタやアヒル、ニワトリなどの家畜の体内で)1つの細胞に同時に感染すると、RNAが再配分されて、それまでヒト集団中にはなかったトリ型のHAやNAを発現する新しいヒトインフルエンザウイルスが出現する。

- C. 世界規模のパンデミック(汎発性流行)は、抗原シフトを起こしたインフルエンザウイルスによって起こる。なぜならヒト集団はそのようなウイルスに対して免疫をもっていないからである。一方、抗原ドリフトによる変化はより緩やかであり、なんらかのエピトープに対して免疫をもつ人がヒト集団の中にいる。したがって抗原ドリフトによる流行は比較的穏やかで限定的なものである。
 D. “抗原原罪”とは、最初に感染したインフルエンザウイルス株と共通するエピトープをいくつかもっている新しい株に感染した場合に、両株に共通するエピトープのみに対して(二次)免疫応答が誘導される現象である。ウイルスが新しいエピトープ(HA*とする)を介してHA*特異的ナイーブB細胞のB細胞受容体に結合するとする。このときすでに産生されていた他のエピトープに対するIgG抗体がFc領域を介して、同じ細胞表面上のFcγRIIB1受容体に結合する。このB細胞受容体とFc受容体の架橋によって、抑制性シグナルがB細胞に入る。そのようにしてHA*特異的抗体産生応答は抑えられる。インフルエンザウイルスに抗原ドリフトが起こっても、いくつかのHAまたはNAのエピトープは変化するがほかはすべて変化せずに残るので、ヒトはある程度の免疫をもっている。しかし抗原シフトが起こると、元の抗原と共通するエピトープをもたない、まったく新しいHAやNAをもつウイルスが出現する。そのためヒトの体はそのウイルスをまったく新しい感染症とみなし、そのウイルスに対する一次免疫応答を新たに起こす。

答11-3

アフリカトリパノソーマが宿主内で長期間生存するために進化した結果、このような戦略が選択された。トリパノソーマは、可変表面糖

タンパク質(VSG)として知られる表面糖タンパク質を変化させることで宿主の免疫機構から逃れている。発現するVSGが変化するので、以前に発現していたVSGに対する抗体が無効化されるのである。VSG遺伝子再編成は、遺伝子変換と呼ばれる過程によってトリパノソーマの生活環でランダムに起こり、これによって、新たなVSG遺伝子がたった1か所の“発現部位”に移動し、元のVSG遺伝子と入れ替わって発現する。この過程は抗原変異と呼ばれ、トリパノソーマ感染の特徴である寄生虫数の断続的な増加と減少を引き起こす。宿主がVSGに対する抗体を産生すれば感染は抑制され始め、寄生虫数が減少するであろう。おそらくその頃には、第三のVSG遺伝子が発現し、それを有するトリパノソーマが宿主内で優勢になり始めるかもしれない。このようなサイクルを繰り返すのである。

答11-4

a:7, b:10, c:6, d:3, e:4, f:9, g:2, h:8, i:5, j:1

答11-5

d

答11-6

- A. 1. X連鎖無 γ グロブリン血症。(i)抗体はまったく産生されない。(ii)ブルトンチロシキナーゼ(Btk)の異常が原因となる。BtkはB細胞の分化に不可欠な分子で、遺伝子はX染色体上にある。成熟B細胞はみられない。2. X連鎖高IgM症候群。(i)IgMは多いが、他のクラスの抗体は産生されない。T細胞依存性抗原に対する抗体はほとんど産生されない。(ii)CD40リガンドの異常が原因となる。CD40リガンドの遺伝子はX染色体上にコードされており、T細胞で発現がみられる。CD40リガンドを欠いたT細胞はB細胞に対してヘルパー機能を発揮できない。そのためB細胞はほとんどのタンパク質抗原に対して反応できず、クラススイッチも起こらない。

主な障害が抗体異常である疾患には、ほかに次のようなものがある。分類不能型免疫不全症(抗体産生異常、原因不明)。選択的IgAあるいはIgG欠損症(IgAまたはIgGが合成されない、原因不明)。

- B. 抗体反応の異常によって、細胞外細菌や一部のウイルスに対する感受性が高くなる。

答11-7

X染色体上の遺伝子に欠陥をもつ遺伝性疾患をX連鎖性疾患という。女性は2本のX染色体をもち、両親から1本ずつ受け継ぐ。男性のX染色体は1本であり、常に母親から受け継ぐ。劣性変異対立遺伝子をもつX染色体と正常対立遺伝子をもつX染色体を1本ずつ有する女性は病気を発症しない。これは、正常対立遺伝子が劣性変異対立遺伝子の効果を打ち消すからである。しかしこの保因者の女性が、劣性変異対立遺伝子をもつX染色体を息子に伝えた場合には、正常対立遺伝子による打ち消し効果がないため、病気を発症する。劣性変異対立遺伝子をもつX染色体を、母親からだけでなく父親からも受け継いだ場合に限り(これらの免疫不全症ではこのようなケースはまれであるが)、娘が発症しうるのである。このような遺伝パターンを示す病気は常に劣性遺伝である。X染色体上の優性変異対立遺伝子が原因で病気が起こる場合は、女性(この変異対立遺伝子をヘテロで有する場合であっても)、男性ともに同じ割合で発症する。

答 11-8

- A. C3 または C4 の機能欠損では、抗体と抗原からなる免疫複合体が C3 や C4 を結合できない。そのため免疫複合体は補体受容体に結合できず、血中から除去されにくい。
- B. 免疫複合体が血中に蓄積し、組織に沈着する。その結果組織が直接傷害を受ける。また(抗体の Fc 領域が Fc 受容体に結合することにより)食細胞を活性化して炎症反応を起こし、さらに組織を傷害する。
- C. ナイセリア菌に対する感受性が高い。C5 ~ C9 は、細菌の細胞膜上で膜侵襲複合体を形成し、細菌を溶解するのに必要とされる。これらの成分のうち 1 つでも欠けると複合体を形成できない。補体を介する細菌の溶解は、ナイセリアに対する防御において重要である。

答 11-9

- A. 慢性肉芽腫症。チェディアック-東症候群。白血球粘着異常症。ほかには、G6PD 欠損症やミエロペルオキシダーゼ欠損症など。
- B. 食細胞の NADPH オキシダーゼ異常は、慢性肉芽腫症の原因となる。この障害をもつ食細胞はスーパーオキシドラジカルを産生することができず、取り込んだ細菌を効果的に細胞内で殺すことができない。細菌を殺すことができない感染マクロファージが肉芽腫を形成するのが特徴的である。
- C. 細菌、特に莢膜保有細菌や、真菌の持続感染。

答 11-10

- A. 重症複合免疫不全症(SCID)。T 細胞と B 細胞の機能をほぼ完全に欠損しており、効果的な免疫応答を起こすことができない。この疾患の患児は、IL-7 など重要なサイトカインに対する機能的な受容体(γ_c 鎖)をもっていないため、成熟した T 細胞や B 細胞の分化、増殖がみられない。そのため細胞性免疫と、T 細胞依存性体液性免疫がまったく機能しない。治療しなければ SCID の患児は一般細菌やウイルスに感染して幼児期の初期に死亡する。
- B. Jak3 キナーゼは、サイトカイン受容体(γ_c 鎖)が活性化されるとそのシグナルを細胞内に伝える役割を担っている。そのため Jak3 キナーゼの欠損でも SCID を発症する。
- C. SCID では骨髄細胞由来のリンパ球などを先天的に欠損しているため、健常ドナーからの骨髄移植によって、機能的な免疫系を再構築することによって、治療することができる。

答 11-11

- A. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、CD4 分子を細胞表面にもっている細胞に感染する。こうした細胞には、 T_H1 や T_H2 細胞、マクロファージ、樹状細胞が含まれる。CD4 は、HIV の gp120 エンベロープ糖タンパク質と結合する受容体として機能する。ウイルスの侵入には、補助受容体もあわせて必要となる。HIV の侵入では、2 種類の補助受容体が使われる。ケモカイン受容体の CCR5 と CXCR4 である。CCR5 はすべての $CD4^+$ 細胞に発現しているが、CXCR4 は T 細胞に限定されている。補助受容体の結合の後、他のウイルスエンベロープ糖タンパク質である gp41 が、宿主細胞膜とウイルスエンベロープを融合させてウイルスの成分を細胞質に放出させるように働く。
- B. HIV の細胞向性は、ウイルス侵入にどの補助受容体が使われるかによって決まる。マクロファージ向性 HIV は、最初にヒト

に感染するタイプの変異株であり、CCR5 補助受容体を用いる。リンパ球向性 HIV は、約 50% の例で感染後期に形質転換によって出現するタイプの変異株であり、CXCR4 補助受容体を用いる。

C. 白色人種の約 1% は CCR5 の変異型をホモ接合でもっており、HIV に補助受容体として利用されることがない。この変異により、こうした人々は、マクロファージ向性 HIV 変異株による初感染に抵抗性となる。

答 11-12

- A. 血清陽転化とは、病原体に特異的な抗体が最初に血清中に検出される。感染経過中の一時点を指す。抗体は、HIV ビリオンが感染細胞から放出されて B 細胞受容体に到達可能となったとき、すなわち急性ウイルス血症と呼ばれる時期に、生産される。臨床的潜伏期には、血漿中の感染性ウイルスの量が著しく低下しているが、完全になくなることはない。
- B. 血清陽転化の後すぐ、血中ウイルス量は低下し、T 細胞数は上昇する。すなわち、いったん感染は食い止められる。しかし、最終的には、ウイルス量は再び上昇を始め、T 細胞数は低下し、AIDS が発症する。血清陽転化の後の血中ウイルス量は、病気の重症度、進展度と相関している。血中ウイルス量が多ければ多いほど、AIDS へと進展するまでの残り期間は短くなる。

答 11-13

HIV は、生活環を営むうえで逆転写酵素を用いるレトロウイルスである。逆転写酵素は、HIV の一本鎖 RNA ゲノムを鋳型として、プロウイルスとして宿主ゲノムに組み込まれる二本鎖 DNA(相補的 DNA, cDNA)を合成する。この酵素は、修復機能をもたないので、エラーを起こしやすい DNA ポリメラーゼである。このため、ウイルス複製が行われるたびに、HIV ゲノムに変異が導入される。このように次々と変異が起こるために、抗原が変化した変異株ウイルスが出現することになる。こうしたウイルスは、元々の抗原エピトープに特異的な抗体や細胞傷害性 T 細胞からは認識されなくなっている。

HIV が高率に変異を起こすことにより、HIV 感染を治療するのに使われる抗ウイルス剤に対し抵抗性が形成されてしまうという事態も起こってくる。これらの薬剤は主に、ウイルスの逆転写酵素やプロテアーゼを抑制するものである。変異が起こることで、こうした薬剤によっても抑制されないような変異酵素を有するウイルスが生産されてきてしまうわけである。全薬剤に抵抗性となるのに必要な変異が複数蓄積される前にウイルスを消滅させてしまうことを目的に、多剤併用療法が用いられている。

答 11-14

正解は c である。論理的根拠：重要な所見は、Christiana の末梢血単核球(PMBC)が、IFN- γ や LPS の刺激に反応しなかったことである。IFN- γ はマクロファージ上の受容体(IFN- γ 受容体)に結合し、マクロファージを活性化する。活性化したマクロファージは、マイコバクテリアのような細胞内小胞に生息する細菌を効率よく殺傷することができる。したがって、IFN- γ 受容体欠損者ではマクロファージが活性化されず、難治性のマイコバクテリア感染症に罹患しやすくなる。Christiana の年齢から考えると、彼女は IFN γ R1 の劣性変異をホモ接合でもっていると考えられる。慢性肉芽腫症と白血球粘着異常症はそれぞれ、NADPH オキシダーゼサブユニットと CD18 分子の遺伝子変異により引き起こされるが、これらの疾患では、IFN- γ 応答性の

TNF- α 産生は障害されない。また、Christiana の抗破傷風毒素抗体は基常値を示しており、X 連鎖無 γ グロブリン血症と重症複合免疫不全症の可能性も否定できる。

答 11-15

正解は a である。論理的根拠：病名はレンサ球菌毒素性ショック症候群である。A 群 β 溶血性レンサ球菌(化膿レンサ球菌)由来の毒素はスーパー抗原として作用し、非常に多くの単球や CD4 T 細胞(B 細胞ではない)を活性化して、制御不能で大量の炎症性サイトカイン産生を惹起する。スーパー抗原は、MHC クラス II (クラス I ではない)分子と T 細胞受容体 V_{β} ドメインとを架橋する。そして、単球からは IL-1 や TNF- α などが分泌され、 T_H1 細胞からは IL-2 や IFN- γ などのサイトカインが産生される。IL-1 や TNF- α は発熱だけでなく血管内皮細胞の活性化も促進し、血管透過性の亢進を惹起して低血圧や全身性ショック症状を引き起こす。白血球数の減少は、スーパー抗原により活性化された T 細胞が大量にアポトーシスを起こしたことが原因である。

第 12 章

答 12-1

(1)吸入：室内塵ダニの糞、動物の鱗屑。(2)刺入：薬剤の経静脈的投与、ハチによる刺創。(3)経口：ピーナッツ、薬剤の経口投与。(4)皮膚接触：ツタウルシ、装飾品中のニッケル。

答 12-2

a : 3 または 5, b : 1, 7, 8, c : 1, 2, 5, 6, d : 1, 4, 5, 7

答 12-3

- A. ある人が初回の抗原曝露によって感作されて IgE 抗体を産生した場合、次回その抗体と遭遇した際には I 型過敏反応が起こる可能性がある。IgE は最初に Fc 領域を介してマスト細胞表面の高親和性 Fc ϵ RI 受容体と安定して結合する。抗原が IgE に結合すると Fc ϵ RI が架橋されて細胞内にシグナルが伝達され、マスト細胞の活性化が誘導される。
- B. マスト細胞は顆粒を内包しており、その顆粒には多種多様な炎症性メディエーターが含まれ、脱顆粒と呼ばれるエキソサイトーシスで細胞外に放出される。炎症性メディエーターにはヒスタミン、ヘパリン、TNF- α 、結合組織基質の再構築に関与するプロテアーゼなどが含まれる。プロテアーゼとしては、トリプターゼやキモトリプターゼ(それぞれ粘膜マスト細胞、結合組織マスト細胞に発現)、カテプシン G、カルボキシペプチダーゼなどが挙げられる。マスト細胞が活性化した後には、IL-3、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、CCL3、ロイコトリエン C_4 、 D_4 、血小板活性化因子などの他の炎症性メディエーターが産生される。

答 12-4

アレルギー性鼻炎や喘息を引き起こす I 型過敏反応において、吸入抗原により活性化されたマスト細胞はヒスタミンを放出する。平滑筋にある受容体へヒスタミンが結合すると、喘息に典型的な気道閉塞や呼吸困難が起きる。血管内皮にある受容体へヒスタミンが結合すると、周囲組織の上皮の透過性亢進や浮腫が引き起こされ、鼻汁や眼の腫れ

といったアレルギー性鼻炎に典型的な症状や、気管支への粘液貯留といった喘息に典型的な症状が起きる。抗ヒスタミン剤はヒスタミンの作用を阻害することで、これらの症状を緩和する。

答 12-5

- A. (i)マスト細胞表面の免疫グロブリンはマスト細胞上の Fc ϵ RI 受容体と結合する IgE 抗体であり、B 細胞表面の免疫グロブリンは細胞自身によって形成される膜貫通型受容体である。(ii)B 細胞は表面にすべての免疫グロブリンクラスを発現しうが、マスト細胞は IgE のみである。(iii)マスト細胞表面には多種類の抗原特異性をもった IgE 分子が結合しうが、B 細胞はただ 1 つの特異性をもった免疫グロブリンしか発現しない。
- B. 抗原が結合すると、マスト細胞は増殖や分化なしにエフェクター細胞として機能するようになる。一方、B 細胞表面の免疫グロブリンに抗原が結合すると、B 細胞は増殖と分化を経てエフェクター細胞(抗体を産生する形質細胞)になる。

答 12-6

- A. (i)脱感作の 1 つ目の方法はアレルギーそのものの皮下注射で、IgE による免疫応答を IgG4 アイソタイプによるものへ変化させることを目的としている。長い時間をかけて徐々に皮下注射するアレルギー濃度を増加させることで、IgG 産生が IgE 産生を上回るようにする。次に抗原に曝露したときには、IgG がマスト細胞と IgE の共有結合を阻害することで IgE と競合することになる。(ii)2 つ目の方法は、HLA クラス II 分子に結合してアレルギー特異的 T_H2 細胞に抗原提示されるように設計されたアレルギー由来のペプチドをワクチン接種することで、T 細胞にアレルギーを起こさせることを目的としている。これにより、環境に存在するアレルギーへの曝露を繰り返しても、それ以上のアレルギー特異的ナイーブ B 細胞による IgE 抗体を産生することを防ぐことができる。
- B. (i)1 つ目の方法の短所は、マスト細胞の活性化によるアナフィラキシー反応の可能性があることである。患者は以前に感作されているので、アレルギーに対する IgE 抗体が存在しており、マスト細胞と結合すれば脱顆粒を引き起こす。アレルギー注射によるアナフィラキシー反応が起こった場合、主治医や熟練した看護師によって直ちにアドレナリンの投与が行われる。(ii)ペプチドワクチンはアレルギー特異的 T 細胞をアレルギーする方法であり、アナフィラキシー反応の誘因となる危険性はない。しかし、この方法の短所は HLA クラス II 分子が多型に富むことで、ワクチンは大部分の HLA クラス II アロタイプに結合するのに十分量のペプチドを含んでいるか、または個々人の HLA クラス II タイプに基づいて特注生産しなければならない。

答 12-7

- A. アレルギー素因のある人においては、ペニシリンは通常 II 型過敏反応を起こす。この反応は細胞、もしくは基質関連抗原に対する IgG 抗体に仲介される。IgG 抗体の産生にはクラススイッチが必要で、これには T_H2 細胞の補助が必要である。 T_H2 細胞は、ペニシリンのようなタンパク質ではない薬剤によっては活性化されない。しかし、ペニシリンで修飾された細胞表面のタンパク質のような、宿主が免疫寛容を獲得していない新たなエピトープは T_H2 細胞を活性化する。

B. ペニシリンは、その高い反応性をもつ β -ラクタム環を介し、赤血球の表面タンパク質との間に共有結合を形成する。一方、ペニシリンを投与する原因となった感染によって補体の第二経路が活性化される。第二 C3 転換酵素 (C3bBb) が働くことで、その副作用として赤血球の表面は C3b で覆われる。ペニシリンとオプソニン作用をもつ C3b で覆われた赤血球は、C3b 受容体 (CR1) を介してマクロファージに貪食される。マクロファージはペニシリンと結合した赤血球のタンパク質を分解し、ペニシリンに修飾されたタンパク質をエピトープとして T_H2 細胞に提示する。こうして、ペニシリンに特異的な B 細胞の産生を助けるための、エフェクター T_H2 細胞の準備が整う。受容体介在性エンドサイトーシスで B 細胞がペニシリンに覆われた赤血球を取り込み、ペニシリンに修飾されたタンパク質が分解されて抗原となり、それがエフェクター T_H2 細胞に提示されることで、ペニシリンに特異的な B 細胞はペニシリン特異的抗体を産生する形質細胞へと分化する。 T_H2 サイトカインと CD40 リガンドはクラススイッチと、それに続いて起こる抗ペニシリン IgG の産生を指揮する。

IgG 抗体はペニシリンに覆われた赤血球に結合し、古典経路を介して補体を活性化する。すると、オプソニン作用 (マクロファージ表面の $FC\gamma R$ や CR1 による) や、膜侵襲複合体の形成を介した溶血などにより、ペニシリンに覆われた赤血球は破壊される。

C. ペニシリンの投与量が大量であった場合には、血清病のような III 型過敏反応が起こる可能性がある。ペニシリンに修飾されたタンパク質と抗体で形成された大量の免疫複合体が組織に沈着し、広範囲にわたる免疫応答を引き起こす。症候としては、紅斑、発熱、悪感、血管炎、時には糸球体腎炎などがみられる。ペニシリンは、アレルギー素因のない人においても血清病を起こしうる。

答 12-8

農夫肺は、大量の干し草の塵やカビの胞子などの IgG 反応を引き起こす吸入抗原を、繰り返し吸入することによって惹起される III 型過敏反応である。過量の抗原と限られた量の抗体によって、小さな免疫複合体が形成される。大きな免疫複合体が循環血液中から排除されるのに反して、小さな免疫複合体は肺胞と毛細血管の間質に沈着する。免疫複合体が沈着することによって補体は活性化し、炎症の惹起によって滲出液が貯留する。このことによりガス交換が障害されるため、呼吸困難症状が出現し、慢性不可逆性の肺障害を引き起こされる。

答 12-9

III 型過敏反応は、いくつかの重要な点において I 型過敏反応と異なる。まず、クラススイッチの後、活性化 B 細胞からは IgE ではなく IgG 抗体が産生されるが、これは T 細胞のサイトカインによって調節されている。例えば $IFN-\gamma$ は IgG 産生方向、IL-4 は IgE 産生方向に働く。次に、小さな免疫複合体の形成には大量の抗原が必要であるが、これが沈着する解剖学的部位は多様である。例えば血管壁、腎臓の糸球体、関節腔、血管周囲、肺胞壁などが挙げられる。これに比べて、I 型過敏反応の惹起に必要な抗原量は微量である。第三に、I 型過敏反応とは違って、III 型過敏反応は全身性アナフィラキシーを起こさない。最後に、III 型過敏反応は抗原量が増えるに従って消退していくという具合に、多くの場合は自己完結する。抗原量が増えると大きな免疫複合体が形成され、効率的に循環血液中から排除されるためである。しかし、I 型過敏反応は IgE 量が増加すると増悪し、抗原曝露を受けると

感作が成立する。

答 12-10

A. ツベルクリン試験は、ある人が結核菌に感染した既往があるかどうかを調べるために行われる。結核菌由来のタンパク質配合物 (ツベルクリン) を皮下接種する。接種部位の近くに存在する樹状細胞やマクロファージが結核菌のタンパク質を分解し提示する。過去もしくは現在の感染によって、結核菌に対する記憶 T 細胞かエフェクター T 細胞が循環血液中に存在する場合、これらは接種部位に到達すると活性化される。活性化した T 細胞はサイトカインを産生し、血管内皮の活性化が起こり、局所では炎症反応が始まるため、抗原接種部位の皮膚発赤は拡大する。皮膚発赤の拡大には 1~3 日かかる可能性がある。なぜなら、もともと存在する抗原特異的記憶 T 細胞やエフェクター T 細胞の数は少ないであろうし、また、それらは抗原接種によって免疫応答が起こっているその場所に特異的に集積しているわけではないからである。よって、この反応は遅延型過敏反応とも呼ばれる。いったんエフェクター T 細胞が誘導されると、それらはサイトカインを産生し、接種部位における血管内皮の活性化を起こす。これにより、血管透過性の亢進や血球の遊走が起こり、ついには浮腫や組織への細胞浸潤へと波及し、皮膚の変化がみてとれるようになる。

B. ツベルクリン試験は、感作されている人において IV 型の遅延型過敏反応を惹起する。

C. 英国で一般的であるように、BCG ワクチンによって結核菌に免疫されている人では、結核菌タンパク質を接種された部位の皮膚は陽性反応を呈する。記憶 T 細胞はワクチン接種による結核菌由来のタンパク質と本当の感染によるそれを識別できない。そのため、ある人が結核菌に自然に感染したのかどうかをツベルクリン試験の結果によって判定することはできない。米国においては、ツベルクリン試験は最近の結核菌感染を診断する目的よりも結核菌に対するワクチン接種の適応を決定するうえで有用であるとされているため、ワクチンを必ず受けるという決まりはない。

答 12-11

A. ツタウルシの根や葉に含まれるペンタデカカテコールは、分子量の低い脂溶性の分子である。脂溶性であるため容易に皮膚の上皮層に浸透し、細胞膜の脂質二重層も通過する。そして細胞質に存在する細胞内タンパク質と共有結合を形成する。こうして化学的に修飾された細胞内タンパク質は、プロテアソームが関与する細胞質内の経路を介して分解される。

B. これらの抗原性を有するペプチドは、MHC クラス I 分子を介して細胞傷害性 T 細胞に提示される。活性化した細胞傷害性 T 細胞は、これらのペプチドを表面に提示している細胞を殺す。これはツタウルシによる皮膚病変に特徴的な紅斑の原因となる。

答 12-12

(i) 行動や家庭環境を改善することでなるべくアレルゲンの接触を避けるようにする。

(ii) 薬剤を使用し、アレルギー反応を抑制する。

(iii) 脱感作療法を施行し、免疫応答を IgE 反応から IgG4 反応へと切り替える。

答 12-13

正解は a である。論理的根拠：これは食物アレルギーによるアナフィラキシーショックの症例である。Anita が呈した突然の息切れ、粘膜浮腫による呼吸困難、そして発疹は、吸収されたアレルゲンが血流に乗って広範囲にわたる血管内の結合組織中のマスト細胞を活性化することにより起こる I 型過敏反応の特徴である。この緊急疾患は気道の狭窄と喉頭浮腫による窒息が起きうるため致命的であり、Anita の過敏反応は直ちに抑制する必要がある。最も効果発現が速いのはアドレナリンの皮下注射であり、コルチコステロイドや抗ヒスタミン剤、抗菌剤、非ステロイド系抗炎症剤ではない。アドレナリンは気管支狭窄を緩和して強心作用を発揮し、血管内皮細胞間の密着結合の再構築を誘導することで浮腫と血圧を改善する。

答 12-14

Anita は確実に、ビュッフェで食べた何かによってアレルギー反応から急性のアナフィラキシーショックを起こしたと考えられる。デザートビュッフェなので、デザートに入っているナッツやピーナッツ、またはその植物油が最も疑われ、これらの食物に過敏な人には重篤なアナフィラキシーショックが起こることはよく知られている。

答 12-15

正解は c である。論理的根拠：これは III 型過敏反応による血清病の一例である。ヒトとマウス(による異種)の成分から作られたキメラ単クローン抗体であるインフリキシマブに対する抗体が、George の体内で作られたのである。これは適応免疫応答であるため、十分量の抗インフリキシマブ抗体が産生されて免疫複合体が形成されるまでには時間がかかる。血管、関節、糸球体に沈着した免疫複合体によって、George の症状は引き起こされた。抗インフリキシマブ抗体が一定以上に増えると免疫複合体のサイズが大きくなるため、これらは脾臓のマクロファージや肝臓のクッパー細胞、腎臓のメサンギウム細胞によって除去されるようになり、症状は典型的には自然軽快する。

答 12-16

正解は c である。論理的根拠：これはグルテン過敏性腸症として知られるセリアック病の一例である。腸管関連リンパ組織で、グルテンタンパク質(グリアジンとグルテニンを含む)に対する CD4 T 細胞の炎症反応が起こり、グリアジンとグルテニンに対する IgA 抗体が腸管内腔に分泌される。小腸絨毛の萎縮によって吸収障害が起こり、この症例でみられたように患児は成長障害を起こす。

第 13 章

答 13-1

- A. 自己免疫疾患は、疾患を引き起こす免疫応答の種類によって分類される。自己免疫疾患の 3 種類の自己免疫応答は、第 12 章で述べた II, III, IV 型の過敏反応に相当する。すなわち、過敏反応の分類法が自己免疫疾患にも用いられるのである。

具体的にいうと、II 型自己免疫疾患は細胞表面や細胞外基質の自己抗原に対する抗体が原因である。III 型自己免疫疾患は小さな可溶性の免疫複合体が組織に沈着した結果である。IV 型自己免疫疾患はエフェクター T 細胞を介して起こる。

- B. IgE は自己免疫に関与していないため、I 型過敏反応に相当する

I 型自己免疫疾患は存在しない。

答 13-2

- a, b, d, e, f, j, k

答 13-3

- 関節リウマチ：7, B, IV 型
- 亜急性細菌性心内膜炎：4, D, III 型
- 自己免疫性溶血性貧血：8, A, II 型
- 混合性本態性クリオグロブリン血症：5, H, III 型
- 多発性硬化症：1, I, IV 型
- 全身性エリテマトーデス：2, G, III 型
- I 型糖尿病：9, C, IV 型
- バセドウ病：3, E, II 型
- 尋常性天疱瘡：6, F, II 型

答 13-4

(1) 抗赤血球抗体で覆われた赤血球が Fc 受容体を介して脾臓マクロファージに結合し、受容体介在性エンドサイトーシスによる赤血球の貪食を誘導する。(2) 抗赤血球抗体が結合した赤血球に補体が結合することが原因で、赤血球表面に C3b が沈着する。C3b は脾臓マクロファージの受容体である CR1 に結合し、赤血球の貪食を誘導する。(3) 抗赤血球抗体は補体カスケードの引き金となり、これにより赤血球上で膜侵襲複合体が形成されると、溶血が起こる。

答 13-5

第 1 に、内分泌腺はその腺に特有の組織特異的タンパク質を産生する。これらのタンパク質はリンパ球の成熟が起こる一次リンパ組織には通常認められない。そのため、T および B 細胞の一部はいくつかの内分泌腺特異的タンパク質には免疫寛容になっておらず、これらの自己タンパク質は外来抗原とみなされる。第二に、内分泌腺はその産物が血液循環へ到達する必要があるため血流に富む。その特質から、白血球が比較的容易に内分泌組織に到達しやすい。

答 13-6

橋本病とバセドウ病ではともに、甲状腺濾胞のチログロブリン由来の甲状腺ホルモンであるトリヨードチロニン(T_3)とチロキシシン(T_4)の正常な産生が障害されている。 T_3 と T_4 の生成は下垂体で分泌された甲状腺刺激ホルモン(TSH)の甲状腺刺激ホルモン受容体(TSHR)への結合を必要とし、これが甲状腺ホルモン産生調節の重要な要素である。両疾患はこの段階に異常をきたしている。

橋本病では、抗甲状腺抗原抗体とエフェクター T_H1 細胞が関与している。多数のリンパ球が腺組織に存在し、リンパ節にみられるような胚中心を形成している。結果的に甲状腺組織は破壊され、甲状腺濾胞は TSH に反応した T_3 と T_4 の産生ができなくなる。甲状腺機能低下症と呼ばれる状態になる。

対照的にバセドウ病は甲状腺機能亢進症を招く。抗 TSHR 抗体は TSH の非存在下でも TSH のようにアゴニストとして働く。甲状腺濾胞はこれらの抗体により慢性的に過剰刺激を受け、 T_3 と T_4 を過剰に産生する。エフェクター T 細胞は T_H2 細胞で、リンパ球の浸潤がないため甲状腺は機能できる状態である。そのため、TSH による調節をもはや受けていない T_3 と T_4 は、体が要求する濃度よりも過剰に持続的に産生される。

答 13-7

a: ×, b: ○, c: ○, d: ×, e: ○

答 13-8

- A. 胸腺で分化中の自己反応性 T 細胞の負の選択。
 B. 自己免疫制御因子(AIRE)と呼ばれるタンパク質をコードする遺伝子の欠損。これは転写因子で、正常の状態では特定の末梢組織でのみ発現される数百のタンパク質を、胸腺の髄質上皮細胞に発現させるように働いている。これによりこれらのタンパク質に特異的な T 細胞の負の選択が誘導され、それらはレパトリーから除去される。したがって、胸腺から出てきた T 細胞は、体中の臓器や組織に認められる多数の抗原に免疫寛容になっている。AIRE を欠損し、これらのタンパク質が胸腺で発現されないと、分化するナイーブ T 細胞に、これら末梢組織抗原に反応する T 細胞が含まれることとなる。

答 13-9

これらは制御性 T 細胞(T_{reg} 細胞)と呼ばれる。それらが対応する自己抗原によって活性化されると、自己反応性ナイーブ T 細胞の活性化を抑制することができる。この能動的な自己反応性 T 細胞の末梢での抑制は、自己免疫応答を抑制する重要な機構と現在は考えられている。

答 13-10

- A. HLA 複合体遺伝子、特に HLA クラス I とクラス II 遺伝子。クラス II 遺伝子との相関がより強い。これらの遺伝子の種々の対立遺伝子が、一般集団における発症頻度と比較した場合の、特定の自己免疫疾患の感受性の高低と相関する。
 B. 多型をもつ HLA 遺伝子は、抗原を T 細胞に提示するタンパク質をコードする。これらの遺伝子の特定の対立遺伝子がある自己免疫疾患と相関するのは、自己反応性 T 細胞が活性化に必要とするペプチドエピトープを提示する能力をそれら対立遺伝子が与えるためと考えられている。HLA クラス II 遺伝子が HLA クラス I 遺伝子よりも疾患と強く相関するのは、CD8 T 細胞より CD4 T 細胞のほうが自己免疫疾患に関与することが多いためである。

答 13-11

- A. 1 型糖尿病の発症危険度の増加はヘテロ接合体特異的なヘテロ二量体、すなわち HLA-DQ8 α 鎖の DQA1*03 と HLA-DQ2 β 鎖の DQB1*0201 からなるヘテロ二量体の形成と相関するため。
 B. 北ヨーロッパ人ではこの α 鎖と β 鎖の組み合わせは決して同一のハプロタイプでコードされることはなく、そのためヘテロ接合体でのみ形成される。アフリカ人ではそれらの疾患感受性対立遺伝子をとにもつハプロタイプも存在し、それも同様に 1 型糖尿病の疾患感受性を高める。

答 13-12

- A. グッドパスチャー症候群患者のうち、習慣性喫煙者は糸球体腎炎だけでなく肺出血も合併する。
 B. 非喫煙者では肺胞の基底膜は傷害されていないが、喫煙者では慢性的なタバコの煙への曝露により、肺胞が傷害されている。そのような傷害は自己抗体が基底膜に到達するための通り道をもたらすこととなり、基底膜で自己抗体が沈着すると補体が活性化され、

肺胞血管の破裂を引き起こす。

答 13-13

ペプチジルアルギニンデアミナーゼ(PAD)は喫煙により気道内に誘導される酵素である。PAD は自己タンパク質のアルギニン残基をシトルリン残基に変換することで、T 細胞レパトリーが免疫寛容になっていないエピトープを生み出す。シトルリン化タンパク質はタンパク質分解を受け、その結果生み出されたペプチドは HLA-DRB1*04 に結合し、これにより自己反応性 CD4 T 細胞が活性化され、シトルリン化自己タンパク質産生が誘導される。もし関節に感染が起きるか、損傷を受けると関節組織の炎症は PAD を活性化し、その結果同じシトルリン化エピトープが作られる。HLA-DRB1*04 拘束性のエフェクターあるいは記憶 T 細胞が局所に浸潤、活性化され、免疫応答が続くことで関節リウマチが発症する。

答 13-14

- A. 分子擬態とは、病原体が宿主の抗原と化学的に類似する抗原を発現する現象である。いったん病原体に特異的な抗体あるいはエフェクター T 細胞が産生されると、それらは自己抗原と交差反応する可能性がある。
 B. 分子擬態が関与する自己免疫疾患の 1 つはリウマチ熱である。リウマチ熱では、化膿レンサ球菌感染(例えばレンサ球菌性咽頭炎)により細菌壁タンパク質に特異的な抗体が産生される。これらの抗体は化学的に類似した(同一ではないが)心組織に発現する自己抗原と交差反応する。これは補体の活性化、炎症性メディエーターの産生を引き起こし、心組織や弁の損傷、後に心血管系の合併症となる癰疽組織の形成をもたらす。このような免疫学的後遺症は、感染初期に抗菌剤を投与することで防止できる。

答 13-15

a, c

答 13-16

正解は c である。論理的根拠：これは II 型自己免疫疾患の 1 つである重症筋無力症の症例である。重症筋無力症は、神経伝達物質アセチルコリンの結合を阻害する、アセチルコリン受容体に対するアンタゴニスト抗体によって引き起こされる。Lisa には、この病気の特徴である筋力低下と、神経筋シグナル伝達異常による口腔、眼、上肢筋の障害が現れた。ピリドスチグミンは、通常神経筋伝達後にアセチルコリンを分解する酵素コリンエステラーゼの阻害剤である。この薬剤で治療することで Lisa の症状が急速に改善したということは、アセチルコリンが彼女の症状に関わっており、アセチルコリンの濃度を上昇させることで症状が改善したことを意味する。

第 14 章

答 14-1

- A. 不活化ウイルスワクチンは、核酸を不活性化させる化学的、物理的処理(熱処理など)によって複製能を失わせたウイルス粒子から調製される。例として Salk ポリオワクチン、狂犬病ワクチン、インフルエンザワクチンなどがある。
 B. 弱毒化ウイルスワクチンは、ヒト以外の細胞で増殖した結果、蓄

- 積した変異によって病原性を失い、ヒトの細胞内で効率的に増殖する能力を失ったウイルスから調製される。例として Sabin ポリオワクチン(経口ワクチン)、麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、黄熱病ワクチン、風疹ワクチン、水痘ワクチンなどがある。
- C. サブユニットワクチンは、感染防御免疫を誘導する特定の抗原性を示す病原体成分のみから構成されている。組換え DNA 技術によって、他の病原体遺伝子産物がない状態でも、抗原性を示すタンパク質を産生することが可能となった。例として A 型肝炎ウイルスワクチン、B 型肝炎ウイルスワクチン、百日咳ワクチンなどがある。
- D. トキソイドワクチンは、病原性細菌から精製され、化学的に失活させた毒素から調製される。毒素の毒性は失われているが抗原性は失われていないので、病的障害を与えることなく免疫応答を誘導することができる。例としてジフテリアワクチンと破傷風ワクチンがある。
- E. コンジュゲートワクチンは、細菌莢膜に存在し抗原性を示す多糖類を、キャリアタンパク質(多くの場合トキソイド)に共有結合させて調製される。このような調製法によって、T 細胞非依存性抗原である細菌多糖抗原が、T 細胞依存性抗原に変換される。T 細胞はキャリアタンパク質のエピトープに反応し、B 細胞は複合体の多糖類中のエピトープに反応する。これによって、T 細胞が B 細胞による抗莢膜抗体の産生を手助けすることが可能となる。例として B 型インフルエンザ菌コンジュゲート(HiBC)ワクチンがある。

答 14-2

- A. 抗原となりうる分子の中には、動物やヒトにその精製物を投与しても、ほとんどもしくはまったく免疫応答を引き起こさない分子がある。一方、免疫原は動物やヒトに投与した場合に強力な免疫応答を引き起こす抗原のことを意味する。
- B. アジュバントとは、抗原と併用した場合に抗原の免疫原性を高める作用をもつ物質のことである。実験免疫学やワクチンに広く用いられている。アジュバントは非特異的抗原非依存性の炎症を誘導し、免疫応答の誘導を手助けをする。これは可溶性抗原を粒子状にさせることで、投与部位における抗原の散逸を抑え、抗原が生体内から速やかに排除されるのを抑える。最も効果的なアジュバントは、マクロファージや組織内の樹状細胞の表面に発現している Toll 様受容体を活性化し、抗原自体に対する免疫応答の誘導などを手助けする炎症性サイトカインやケモカイン、補助刺激分子(B7)の産生、発現を促進する。
- C. 次に示すアジュバントがヒトに用いられている。アラム(水酸化アルミニウム的一种)、MF59(スクアレン-油-水型乳剤)、DTP(diphtheria, tetanus, pertussis)ワクチンに含まれている百日咳菌の菌体などワクチンに含まれる細菌成分。

答 14-3

弱毒化ウイルスワクチンは、ヒトの細胞内における増殖性は低い、複製能を有する変異ウイルスであり、実際のウイルス感染の状態を再現する。このような弱毒化ウイルスワクチンは、ヒト由来ではない細胞(サル細胞など)を宿主として多数回継代することで得られる。それゆえ、弱毒化ウイルスには多数の変異がみられヒトの生体内において複製可能ではあるが蔓延せず、感染症を引き起こさない。このようなウイルスがワクチンとしてヒトに投与されると、いくつかの、ある

いはすべての変異が復帰して、高病原性ウイルス株の性状を回復する可能性がわずかながらある。きわめてまれではあるが、このようなことは3価経口ポリオワクチン(trivalent oral polio vaccine: TVOP)に使われたポリオウイルスで起こった。現在米国ではポリオの発生はほとんどないが、このポリオワクチンの使用は現在では推奨されておらず、不活化ポリオウイルスワクチンがその代わりに使われている。

ヒトの体内において、免疫系が活性化されるまでのワクチン用ウイルスの複製回数が多くなるほど、遺伝子の復帰が起こる可能性が高くなる。それゆえ先天性、後天性免疫不全症患者は弱毒化ワクチンの接種を受けてはならない。

答 14-4

b, d, e

答 14-5

a, b, c, d, e

答 14-6

- A. 感染症に感染しやすい人の数が一定数に達すると、集団免疫はもはやワクチン非接種群を感染から守ることはできなくなる。その結果、病気の再燃と流行が起こる。
- B. (i)1975～1980年に、日本において百日咳の再流行が報告されている。DPT ワクチン接種後に起こった2人の子供の死亡により不信感が生じた。(ii)21世紀への変わり目に、英国で麻疹の再燃が報告されている。不信感、MMR ワクチン接種直後に小児が自閉症と診断された、という根拠のない主張と関連している。

答 14-7

- A. ロタリックスワクチンは、単一のヒトロタウイルス株を弱毒化した生ワクチンであり、V7のG1変異タンパク質(VP7G1)とVP4のP8変異タンパク質(VP4P8)を発現する。両方の変異タンパク質は病原性株に共通である。ロタテックワクチンは5種類の非病原性ウシロタウイルスの混合であり、ウシ特異的可変タンパク質以外にヒト病原性株共通のVP4P8, VP7G1, VP7G2, VP7G3, VP7G4変異タンパク質を発現するように工夫されている。
- B. ロタテックワクチンはロタリックスワクチンよりも幅広い変異タンパク質に対して防御免疫をもたらす。両方のワクチンともVP4P8とVP7G1に対して中和抗体を誘導するが、ロタテックはVP7G2, VP7G3, VP7G4に対しても抗体を誘導する。その結果、多様に出現するロタウイルスの変異に対して広く防御できる。
- C. 広範囲の防御は重要である。なぜなら、疾患に関連するロタウイルスの5つの自然発生変異体が知られているからである。さらに、ロタウイルスはインフルエンザのようにRNA断片の組換えを起こす可能性がある。なぜならば、ロタウイルスのゲノムは11個の二本鎖RNA分子からなっており、さらなる多様性を生じる可能性を有する。

答 14-8

ゲノム構成を決定することにより病原体の生活環と病態生理学を理解できる。また、このようなゲノム情報から、NK, T, B細胞応答などの宿主における免疫応答の特徴をつかみやすくなる。さらに、きちんと遺伝子配列情報を知ることにより、DNA組換え技術を用いて部位特異的変異の導入や病原性遺伝子の欠失を通して弱毒化株を作製す

ることができる。

答 14-9

正解は d である。論理的根拠：これは集団免疫の例であり、人口の大多数(集団)への免疫がワクチン非接種少数群を防御するという、特異な免疫である。MMR(弱毒化麻疹、おたふくかぜ、風疹ウイルス)ワクチンで免疫された保育所の子供の数が集団免疫をもたらすに足るレベルに達していたために、疾患に罹患する可能性が最小化した。麻疹抗原に対する寛容では、感染を免れたことが説明できない。寛容は免疫学的不反応状態であり、もしも Madison がそのような状態で麻疹にかかっていたら致命的だったであろう。潜伏は麻疹ウイルスにおいても起こりうる。これは亜急性硬化性全脳炎をもたらすが、元の麻疹罹患から 2～10 年後に起こるとされている。DPT ワクチンは麻疹と交差防御するいかなる抗原も含んでいない。最後に、麻疹、おたふくかぜ、風疹ワクチンウイルスは、ワクチン接種者から伝播することではなく、妊娠中の人に対してもリスクはない。それゆえ、最近ワクチンを受けた子供たちとの接触で Madison が感染したことはありえない。

答 14-10

正解は c である。論理的根拠：これは、妊娠中の胎児への IgG 経胎盤移行による受動免疫の例である。唯一 IgG 抗体だけが FcRn 受容体を介し胎盤を通過して移行することができ、胎児の血液循環に入って生後 3～6 か月の間受動免疫を供給する。その後は、タンパク質異化のために抗体価が下がるとともに、IgG は乳児自身によって作られなければならない。抗体の特異性は破傷風トキソイドに対してであり細胞壁成分に対するものではない。なぜならば、追加ワクチンは破傷風菌由来のトキソイドからなるサブユニットワクチンであり、菌体全体ではない。Jenny は、IgA ではなく、抗トキソイド IgG 抗体を作る。なぜなら、投与経路が筋肉注射であり IgG 抗体のみが誘導されるからである。IgA 抗体の産生誘導には粘膜接種が必要である。それゆえ、新生児は母乳栄養で受動的に Jenny から IgA 抗体をもらっているが、その IgA 抗体は破傷風トキソイドに対するものではない。

答 14-11

正解は d である。論理的根拠：最も深刻な脅威は、すぐに用意できる防御手段がない生物製剤によってもたらせられるものである。抗菌剤は炭疽菌やペスト菌などには有効であり、ジフテリア毒素やボツリヌス毒素に対しては抗毒素を投与すればよい。しかし、もしその粉末が天然痘ウイルスを含んでいたら人々はとりわけ影響を受けやすいだろう。なぜなら、非免疫集団を防御する抗菌剤はなく、ワクチンも実効性をもつまでには時間がかかる。最初の攻撃で感染した人々は重篤な症状を起こし、約 30%にも及ぶ致死率をもつ高感染性のウイルスを広げることになる。

第 15 章

答 15-1

ワクチンは、きわめて特異的かつ長期にわたって維持される免疫応答を刺激して、将来病原体に出会ったときに感染を防御するために行われる。これに対して、移植の目的は、免疫応答を抑制して外来のエピトープをもっている移植臓器が拒絶されるのを防止することである。

答 15-2

一卵性双生児以外のドナーから移植を受ける場合、移植臓器に発現している HLA クラス I およびクラス II 分子はレシピエントのものとは違っているため、これらはレシピエントの免疫系によって“異物”と認識されてしまう。これらの分子に対してレシピエントの T 細胞が応答することで、急性拒絶反応が引き起こされるのである。この移植臓器とレシピエントの間の違いとは、HLA 分子そのものの違い、結合しているペプチドの違い、もしくはその両方である。一卵性双生児間での移植や自家移植の場合にのみ、移植臓器とレシピエントは遺伝的に同一であり、HLA 分子とその結合しているペプチドのいずれにも違いがなく、移植片拒絶は起こらない。HLA の一致する同胞の場合のように、同一の HLA クラス I およびクラス II をもつドナーとレシピエント間で移植を行ったとしても、ほとんどの場合 HLA 分子に結合しているペプチドに違いがある。このような違いは、ペプチドに特異的な同種反応性 T 細胞を刺激して、同種認識の直接経路を介して移植片拒絶反応を引き起こす。多くの種類の HLA クラス I およびクラス II アロタイプに関してドナーとレシピエントを一致させることは可能であるが、実際にはほとんどの移植は、1 つもしくはそれ以上の HLA 遺伝子座の不一致がある状態で行われる。これらの HLA 型の違いがあるために、同種反応性 T 細胞クローンが直接もしくは間接同種認識経路で刺激され、移植片拒絶が引き起こされる。移植された臓器の破壊は、IV 型過敏反応によって起こる。

答 15-3

c

答 15-4

急性拒絶反応は移植後 2～3 日以内に起きる。これは、臓器上の“外来”HLA 分子に対するレシピエントの同種反応性 CD4 T 細胞、CD8 T 細胞による適応免疫応答の結果引き起こされ、直接同種認識経路を介している。これに対して、慢性拒絶反応は数か月から数年後に起こり、抗 HLA クラス I および抗 HLA クラス II 抗体が原因であり、間接同種認識経路を介している。まずドナー由来の同種 HLA クラス I ペプチドをレシピエントの HLA クラス II アロタイプ上に提示しているレシピエントの樹状細胞によって、CD4 T 細胞が活性化される。次に、活性化された CD4 T 細胞がやはりドナー由来の同種 HLA ペプチドを提示している B 細胞を活性化する。この認識を伴う相互作用によって抗 HLA クラス I 抗体が(そして抗クラス II 抗体も同様に)産生されることになる。

答 15-5

A. 移植された臓器の組織上の A および B 血液型抗原に対する抗体が、レシピエントの血中にすでに存在しており、そのために超急性拒絶反応が引き起こされ臓器は拒絶される。このような抗体は、ヒト細胞表面に発現している糖鎖と似た構造の糖鎖を細胞表面にもつ常在細菌に接することで生後早いうちに産生される。O 型の人には細菌の“A”抗原と“B”抗原に対する抗体をもっていることになる。なぜなら、この人は自分の細胞上に A および B 抗原をもっていないため、これらの抗原に対して寛容になっていないからである。移植臓器の全体にわたって張り巡らされた血管内皮細胞は A および B 抗原を発現しているため、レシピエントの血液中にすでに存在する抗 A 抗体、抗 B 抗体は即座にこれを攻撃する。すると移植臓器は酸素欠乏に陥り、漏れやすくなった血管からの

出血によって充血する。超急性拒絶反応は移植直後に起こり、ひとたび反応が始まると治療はない。

- B. 超急性拒絶反応の起きる他の組み合わせは、O型レシピエントとA型ドナー、O型レシピエントとB型ドナー、A型レシピエントとB型ドナー、B型レシピエントとA型ドナー、A型レシピエントとAB型ドナー、B型レシピエントとAB型ドナーである。
- C. レシピエントが、移植臓器の内皮細胞に発現しているHLAクラスI抗原に対する抗体をあらかじめもっている場合にも、超急性拒絶反応が起きる。妊娠中に胎児が母親のHLAアロタイプと異なる父親由来のHLAアロタイプを発現している場合、そのような抗体が産生されることがある。また、HLA非適合輸血や臓器移植によっても産生されることがある。
- D. 超急性拒絶反応は、ドナーとレシピエントのA、B、O抗原やHLA抗原の型を決定し、交差適合試験を行うことによって予防できる。交差適合試験では、レシピエントの血清がドナーの白血球に結合する活性を測定する。

答 15-6

アイソタイプの種類がある一定の数を超えると、その数が増すにつれて負の選択によって除去されるT細胞の数が非線形的に増加するために、T細胞レパートリーは減少する。アイソタイプが1つ増えるたびに末梢に出られるT細胞数が減少して、T細胞レパートリーの多様性が減ってしまうのである。

答 15-7

- A. 第1群：コルチコステロイド類。例：ヒドロコルチゾン、プレドニゾン
 第2群：細胞傷害性薬剤。例：アザチオプリン、シクロホスファミド、メトトレキサート
 第3群：T細胞活性化阻害剤。例：シクロスポリンA、タクロリムス(FK506)、ラパマイシン
- B. 第1群の副作用・毒性：体液貯留、体重増加、糖尿病、骨塩の喪失、皮膚の菲薄化。
 第2群の副作用・毒性：すべての分裂細胞における非特異的DNA複製阻害による下痢や脱毛など。より特異的なものとしては、アザチオプリンによる肝臓障害やシクロホスファミドによる膀胱の障害。
 第3群の副作用・毒性：腎毒性、B細胞および顆粒球の活性化阻害。

答 15-8

シクロスポリンAはIL-2の産生と高親和性IL-2受容体の発現を抑制し、T細胞の活性化、増殖、分化を阻害する。シクロスポリンAは、カルシニューリンを不活化することで効果を発揮する。カルシニューリンはセリン/トレオニンホスファターゼであり、T細胞受容体を介するシグナル伝達経路の初期に活性化され、転写因子NFATを脱リン酸化する。脱リン酸化は、通常細胞質にとどまっているNFATが核に移動してIL-2遺伝子やIL-2受容体 α 鎖遺伝子の転写を活性化するのに必須である。シクロスポリンAによるカルシニューリンの不活化は、このようにしてIL-2の産生と高親和性IL-2受容体の発現を抑制するのである。

答 15-9

a

答 15-10

- A. 拒絶反応の徴候が現れたときに、T細胞の活性を抑制するために抗CD3マウス単クローン抗体が投与されることがある。CD3はT細胞にのみ発現しているため、この治療法はきわめて特異的である。抗CD3抗体は、CD3とT細胞受容体からなる複合体を架橋して、この複合体の細胞表面上への発現を低下させ、循環しているT細胞の数を減少させる。こうしてエフェクターT細胞の活性が抑制されることにより、移植臓器が保護される。
- B. マウス単クローン抗体(MoAb)はマウス以外の種においては抗原性を持ち、抗MoAb抗体応答を刺激する。繰り返し投与されることでその応答はより亢進し、その結果、MoAbがT細胞に結合する前にMoAb-抗MoAb免疫複合体が形成され排除されてしまうので、マウス抗体は作用できなくなってしまう。サイズの小さい免疫複合体が形成された場合、すなわちMoAbの量が抗MoAb抗体の量よりも多い場合には、血清病に類似したⅢ型過敏反応が引き起こされることもある。したがって、マウス抗体の頻回投与は推奨されず、この種の免疫抑制療法は、1回だけに限って拒絶反応が起こったときに使用されるべきである。

答 15-11

b

答 15-12

- A. 移植片対宿主病は、移植された骨髄中のT細胞がレシピエントの組織の抗原に対して免疫応答を起こすことで発症する。HLA抗原以外にも個人間で異なっていて免疫応答を引き起こすことができるタンパク質があるので、移植片対宿主病はドナーとレシピエントのHLAが一致している場合にも起こりうる。そのような抗原は副組織適合抗原と呼ばれる。女性から男性への骨髄の移植の場合に問題になる副組織適合抗原は、男性に特有のタンパク質(Y染色体上にコードされている)である場合がほとんどである。女性のT細胞はこのようなタンパク質に対して寛容になっておらず、“異物”として認識してしまうのである。
- B. 細胞傷害性CD8 T細胞。副組織適合抗原は主に細胞内タンパク質である。レシピエントの細胞内のタンパク質は、正常なタンパク質分解、再利用の一環としてペプチドに分解される。こうしてできたペプチドは小胞体内に輸送されるので、HLAクラスI分子によってレシピエントの細胞の表面に提示されることになる。ドナーのものと異なるペプチドであればどのようなものでも、HLAクラスI分子に結合したペプチドを認識するドナーの細胞傷害性T細胞によって非自己として認識されてしまう可能性がある。骨髄中に含まれているナイーブCD8 T細胞は、二次リンパ組織の樹状細胞によって副組織適合抗原を提示されることで活性化され、エフェクター機能をもつようになる。

この男児とその姉もしくは妹の間ではHLAクラスIの型が共通なので、姉もしくは妹のT細胞は男児のHLAによって提示される非自己ペプチドを認識することができると予想される。

答 15-13

- A. 正しくない。

B. 骨髄移植の場合はHLAの不一致が移植の成否に影響するが、肝臓はドナーとレシピエントの間でHLAクラスIおよびクラスIIが大きく異なっている場合でも移植することができる。肝臓は血管に富む臓器ではあるが、腎臓など他の同様な臓器に比べると、超急性もしくは急性拒絶反応を起こしにくい。この現象には、肝臓においてはHLAクラスIの発現レベルが低く、クラスII分子が発現していないことが関与している。とはいえ、ドナーとレシピエントのABO式血液型を合わせる必要があり、移植患者には慢性拒絶反応を防止するために免疫抑制剤が投与される。

答 15-14

固形臓器移植と骨髄移植とは、移植手術を行い、術後の管理を行う医療従事者が異なる。固形臓器移植を受ける患者には移植外科医と移植内科医が対応するが、骨髄移植の場合には血液、がん、放射線医学の専門医が対応する。また、HLAの一致や免疫抑制療法の必要性が、どの臓器を移植するのかによって異なる。骨髄移植ではHLAの不一致によってその予後がより大きく影響されるし、また、レシピエントの免疫系は単に抑制されるのではなく、化学療法と放射線療法を併用した骨髄破壊的療法によって消失させられる。さらに、骨髄ドナーの数は必要な数を上回っているが、他の臓器については何千人もの患者がドナーの現れるのを待っている。最後に、骨髄のドナーは生きていて健康であるが、固形臓器のドナーは延命処置を受けていたか、もしくは致命的な事故で死亡している。

答 15-15

a: ×, b: ○, c: ×, d: ×, e: ×

答 15-16

正解はbである。論理的根拠：これは、Carterとその姉妹の副組織適合抗原が異なることによって引き起こされた移植片対宿主病(GVHD)の症例である。斑状丘疹や黄疸はGVHDに伴う組織反応の特徴であり、II型過敏反応やサイトメガロウイルス感染のそれとは異なる。骨髄破壊の前処置によってCarterの免疫細胞は消失させられているので、拒絶反応が起きる可能性もない。しかし、移植された骨髄に含まれる成熟T細胞が主要もしくは副組織適合抗原に反応する可能性はある。その場合、HLAは一致しており、かつドナーが女性なので、男性に特有なタンパク質抗原や多型性のあるタンパク質抗原には寛容になっておらず、そういった抗原に特異的に反応する成熟T細胞がドナーに存在していることになる。そのような抗原の例としては、兄弟の細胞上にHLAクラスIもしくはクラスII分子によって提示されるH-Y抗原がある。これは骨髄移植であって固形臓器移植ではないので、急性拒絶反応や宿主対移植片反応は考えなくてよい。

答 15-17

正解はaである。論理的根拠：HLA半合致のドナーは、片方のHLAハプロタイプをレシピエントと共有しているが、もう片方のハプロタイプはレシピエントのものとは異なっている。半合致ドナー由来の骨髄には膨大な数の同種反応性T細胞が含まれており、レシピエントがドナーと共有していないほうのHLAアロタイプのHLAクラスIおよびクラスII遺伝子にコードされたHLAクラスIおよびクラスII分子に応答する。このようなT細胞は、重篤で生命に関わる移植片対宿主病を引き起こすことになる。そうならないように、レシピエントに移植される前に半合致ドナー由来の骨髄からT細胞が除去される。

半合致移植はHLAの一致したドナーがいない患者にのみ適用される。家族はドナー候補としては好適である。なぜなら、両親の双方と同胞の50% (平均で)は、Richardのような患者とHLAハプロタイプの片方を共有していて、もう一方のハプロタイプは異なっているからである。DonはRichardと半合致であるが、Richardの姉妹であるMargaretはどちらのハプロタイプもRichardと共有していないのでドナーにはなれない。

答 15-18

正解はdである。論理的根拠：ドナーとレシピエントの間でHLAクラスIおよびクラスIIアロタイプが一致していればいるほど、移植の予後はより良好になる。ドナーdはHLA-A, HLA-B, HLA-DRの合計6つの対立遺伝子のうち5つが共通である。これに対して、ドナーbやドナーeは4つ、ドナーaとドナーcは3つしか共有していない。

第16章

答 16-1

- 腫瘍特異抗原とは腫瘍細胞のみに発現し、正常細胞にはまったく発現しない抗原である。
- 腫瘍特異抗原は次のようにして産生される。(1)腫瘍細胞における正常な遺伝子に変異が生じ、その結果として新しいエピトープが産生される。(2)遺伝子の組換えにより融合遺伝子が形成され、その結果、腫瘍細胞特異的なタンパク質が産生される。あるいは(3)ウイルスの感染、または、ウイルスの遺伝子が宿主ゲノムに挿入されたことにより、腫瘍細胞においてウイルスタンパク質が産生される。
- 腫瘍特異抗原の例としては、MART2(黒色腫)、BCR-ABL融合タンパク質(慢性骨髄性白血病)、ヒトパピローマウイルスタンパク質(子宮頸がん)がある。

答 16-2

- 腫瘍関連抗原とは、腫瘍細胞だけでなくある種の正常細胞にも発現するが、多くの場合、腫瘍細胞においてより高レベルに発現する抗原である。
- 腫瘍関連抗原は次のようにして産生される。(1)がん細胞は持続的に細胞分裂を行っているために、細胞分裂に関連するタンパク質が高発現する。(2)胚発生において発現するタンパク質をコードする遺伝子が、発現制御機構の異常により再度活性化され発現する。あるいは(3)正常細胞では、低レベルか一過性にしか発現しないタンパク質が、腫瘍では高レベルの発現が持続的する。
- 腫瘍関連抗原の例としては、MAGEA1とMAGEA3(黒色腫)やサイクリン依存性キナーゼ4(黒色腫)が挙げられる。

答 16-3

a: ×, b: ○, c: ×, d: ○, e: ×, f: ○

答 16-4

1つは、患者の腫瘍特異的T細胞を*in vitro*で大量に増やす方法である。このために、患者の腫瘍特異的T細胞を、腫瘍抗原、抗原提示細胞、およびサイトカインの存在下で培養する。もう1つは、患者の樹状細胞に*in vitro*で腫瘍抗原を負荷しこれを患者に戻す方法である。患者

の体内でその樹状細胞は、腫瘍特異的 T 細胞を活性化するのであろう。これらの手法の実施には、培養に添加するために既知の精製腫瘍抗原が必要である。

答 16-5

腫瘍特異的単クローン抗体は体内の腫瘍局所へ集積するため、がん治療医にとって有用である。それらを用いて、腫瘍の大きさ、場所、転移の程度を評価することができる。放射性物質(例えば¹¹¹In)と共有結合させた単クローン抗体は、画像診断機器を用いて検出が可能である。また単クローン抗体は、正常組織へのダメージを最小限にしつつ、腫瘍を標的にして、これを破壊するために用いることができる。これにはいくつかの方法がある。1つは、単クローン抗体に放射性同位体(¹³¹Iあるいは⁹⁰Y)を結合させることにより、腫瘍細胞のDNAにダメージを与え、腫瘍細胞を殺すことができる。単クローン抗体に細胞傷害性薬剤を結合させても、腫瘍細胞を破壊することができる。抗体に結合した薬剤は、腫瘍細胞に結合して細胞内に取り込まれた後に、担体である抗体から切り離される。単クローン抗体に覆われた腫瘍細胞に対しては、免疫系が働いてこれを破壊することができる。腫瘍細胞の表面に結合した単クローン抗体は、補体の古典経路を活性化して細胞表面を補体で覆わせる。これによって、食細胞による取り込みが起り、炎症性メディエーターが産生され、さらに食細胞が誘引される。活性化した補体は、腫瘍細胞の表面で膜侵襲複合体を形成する。またNK細胞も、抗体依存性細胞性細胞傷害(ADCC)により腫瘍細胞の除去を行う。

答 16-6

- がん原遺伝子とがん抑制遺伝子。
- がん原遺伝子は、増殖因子、増殖因子受容体、シグナル伝達に関わるタンパク質、遺伝子発現の活性化因子など、細胞分裂に関連するタンパク質をコードする。がん抑制遺伝子は、p53、APC、DCCなどの変異細胞の分裂を妨げるタンパク質をコードする。

答 16-7

1個の細胞ががん化し悪性形質転換するためには、(細胞の種類によるが)少なくとも5~6個の遺伝子変異が蓄積する必要がある。遺伝子変異の頻度は低いため、1個の細胞にこのような数の変異が生じるのには相当の期間を要する。したがって、加齢に伴い、がん化するために必要な遺伝子変異を有する細胞の頻度が高くなるのである。

答 16-8

- リーフラウメニ症候群は、いろいろな種類のがんを若年時ににおいて発生する傾向が強い。
- がん化と2つあるp53遺伝子の一方に生じた先天的な変異とは関連がある。p53ががん抑制遺伝子は、DNAに損傷のある細胞のアポトーシスを誘導する。健常者では、両方のp53遺伝子に変異が起きなければならないところ、リーフラウメニ症候群患者では、正常なもう一方のp53遺伝子に、新たな変異が1つ生じるだけでp53の活性が完全に消失してしまう。

答 16-9

がん細胞の基本的な特徴は次のとおりである。

- その増殖を自ら活性化する。
- 増殖抑制シグナルを受けつけない。

- アポトーシスを誘導するシグナルから逃れる。
- 血管新生を誘導して、新たな血管を形成する。
- 遠隔組織へ進展する。
- 細胞分裂を繰り返してクローン増殖する。
- 免疫細胞による排除から逃れる。

答 16-10

- がん細胞もウイルス感染細胞も、MHCクラスI分子の変化によりNK細胞と細胞傷害性T細胞に認知される。
- ウイルス感染は直ちに自然免疫系の応答を刺激し、炎症反応を引き起こすのに対して、がん細胞は多くの場合、長い時間をかけて増殖したのち炎症反応を引き起こし、免疫応答を誘導する。

答 16-11

- もしMHCの異なるマウス間で腫瘍細胞を移植すると、レシピエントの細胞傷害性T細胞はMHCクラスI分子の差異を認識して、その腫瘍細胞を殺傷する。
- (i)有袋類のタスマニアデビルでは、争ったり互いの顔を噛んだりしたときに腫瘍細胞が伝染することがある。タスマニアデビルのMHCは多様性が乏しいために、同種異系個体間の拒絶が起らない。したがって、腫瘍細胞がそれぞれの顔の傷に生着する。(ii)ヒトでは、HLAが一致した移植臓器内に残存する腫瘍細胞は、レシピエントが免疫抑制の状態にあって、腫瘍に対する免疫応答を発動できないために拒絶されない。

答 16-12

d

答 16-13

- プロテアソームはタンパク質を分解してペプチドにするだけでなく、ペプチドをつなぎ合わせて新規のペプチドを作ることでもできる。その新しいペプチドは元のタンパク質の分解により生じる、離れた領域の短い断片に由来する。
- プロテアソームによるペプチドのスプライシングの例を、メラニン細胞が発現する糖タンパク質(gp100)にみることができる。gp100から、40~42番のアミノ酸と47~52番のアミノ酸からなるユニークな融合ペプチドが産生される。このペプチドはHLA-A32上に提示されて細胞傷害性T細胞応答を刺激する。

答 16-14

- 活性化受容体であるNKG2Dは、NK細胞、 $\gamma\delta$ 型T細胞、細胞傷害性CD8T細胞上に発現し、これらの細胞を活性化して腫瘍細胞を殺傷させる。MICタンパク質はそのリガンドである。
- 腫瘍細胞の中には、プロテアーゼを発現して細胞表面のMICタンパク質を切断し、免疫細胞による殺傷を逃れるものがある。遊離したMICが、NK細胞や $\gamma\delta$ 型T細胞、細胞傷害性CD8T細胞上のNKG2Dに結合すると、NKG2Dとともにエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれるので、これらの細胞表面のNKG2D量が減少する。腫瘍細胞上のMICタンパク質の減少と相まって、この現象は腫瘍細胞が免疫細胞による傷害から逃れる際に役立つ。

◎ 16-15

(i) ウイルスエピトープを発現する組換えウイルスか合成ペプチドを用いて免疫して、ウイルス特異的な細胞傷害性 CD8 T 細胞の数を増やす。

(ii) 抗 CTLA-4 単クローン抗体を注射してプロフェッショナル抗原提示細胞上の補助刺激分子 B7 の発現を維持し、ナイーブ T 細胞の活性化を持続させる。

(iii) がん細胞由来の熱ショックタンパク質を免疫する。熱ショックタンパク質は腫瘍抗原と結合しており、樹状細胞を活性化して腫瘍抗原を CD4 と CD8 T 細胞に提示させる。

(iv) 患者の樹状細胞を取り出して、腫瘍由来の熱ショックタンパク質、あるいは精製腫瘍抗原と共培養し、再び患者の血中に戻す。患者の体内で、それらの細胞は二次リンパ組織へと移動し T 細胞応答を刺激する。

◎ 16-16

(i) 放射性同位体と共有結合する単クローン抗体を用いて腫瘍に放射能を蓄積させ、腫瘍の位置や大きさ、転移の程度を調べたり、腫瘍を殺傷したりすることができる。そのような単クローン抗体の例として、

^{131}I を結合させた CD20 に特異的な抗体であるトシツモマブがある。

(ii) 腫瘍特異的な単クローン抗体に毒素を結合させることにより、正常組織を温存しつつ毒素を輸送することができる。この方法に用いられる毒素の中には、腫瘍細胞に取り込まれてから毒性を発揮するものがある。その例としてオゾガマイシンがある。オゾガマイシンは、リソソーム内で抗体から外れて、グルタチオンにより還元されると初めて毒性を示す。

◎ 16-17

正解は e である。論理的根拠：ウシ結核菌 *Mycobacterium bovis* による弱毒化 BCG ワクチンは、バクテリア固有の成分であるメチル化されていない CpG 含有 DNA を産生するが、これは細胞内 Toll 様受容体 9 (TLR9) のリガンドである。TLR9 はマクロファージと樹状細胞に発現し、リガンドが結合すると炎症性サイトカイン産生を促すシグナルを伝達する。この過程は、炎症反応を膀胱内に誘導し、それによりバクテリアだけでなく腫瘍に対する免疫応答を引き起こすために重要である。したがって、この効果をもたせるためにワクチンは、直接腫瘍がある場所に投与されなければならない。