

### 第3章 自然免疫：感染に対する誘導応答

**問3-1**

次のうち、ヒト宿主への感染に対して、即時型自然免疫応答に関わるが誘導型免疫応答には関わらないものはどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. スカベンジャー受容体
- b. 常在菌
- c. デクチン 1
- d. 補体活性化の第二経路
- e. MyD88
- f. CXCL8
- g. デフェンシン
- h. NOD1 と NOD2
- i. 補体活性化のレクチン経路

**問3-2**

炎症性サイトカインは \_\_\_\_\_。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. Toll 様受容体でなく、スカベンジャー受容体を介して刺激される
- b. 血中から感染組織への好中球の移動を亢進する
- c. 食細胞だけから産生される
- d. IκB から NFκB を直接解離させる
- e. オプソニンとして作用する

**問3-3**

A 列の受容体と B 列のリガンドを組み合わせよ。

A 列	B 列
a. NOD2	1. 糖鎖
b. TLR4	2. ムラミルジペプチド
c. デクチン 1	3. γ-グルタミルジアミノピメリン酸
d. CR3/CR4	4. リポタイコ酸
e. NOD1	5. リポ多糖(LPS)
f. SR-A	6. 線維状赤血球凝集素
g. TLR9	7. 非メチル化 CpG DNA

**問3-4**

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- a. カタラーゼ：過酸化水素を産生する
- b. 殺菌性 / 膜透過性増強タンパク質：LPS に結合し、グラム陰性菌を殺す

- c. エラスターゼ：基底膜を分解する
- d. NADPH オキシダーゼ：スーパーオキシドラジカルを産生する
- e. ゼラチナーゼ：鉄を奪う
- f. パラクリン：近傍の細胞に作用する

**問3-5**

感染組織におけるマクロファージと樹状細胞の正のフィードバックループは、マクロファージによる \_\_\_\_\_ と NK 細胞による \_\_\_\_\_ の分泌が関わる。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- a. I 型インターフェロン / 活性化受容体
- b. IL-15/IL-12
- c. IL-12/IFN-γ
- d. IFN-γ/ 傷害顆粒
- e. ICAM-1/LFA-1

**問3-6**

自然免疫応答における感染組織部位への白血球の動員を、以下の言葉を用いて時系列に沿って説明せよ(ローリング接着、強い結合、血管外遊走、移動、炎症性メディエーター、インテグリン、接着分子、ケモカイン、セレクトイン、シアリル Lewis<sup>x</sup>、基底膜プロテアーゼ)。

**問3-7**

- a. A 列の局所および全身性効果を担うサイトカインを B 列から選べ。ただし、B 列から選ぶ選択肢は 1 つとは限らない。
- b. (i) これらのサイトカインのうち、マクロファージによって産生されるものはどれか。(ii) マクロファージで産生されないサイトカインは、どの細胞で産生されるか。

A 列	B 列
a. 血管内皮の活性化	1. IL-1
b. 発熱	2. IL-6
c. IL-6 産生の誘導	3. CXCL8
d. 血管透過性の亢進	4. IL-12
e. 局所組織の傷害	5. TNF-α
f. 肝細胞による急性期タンパク質の産生	6. I 型インターフェロン
g. ウイルス複製に対する抵抗性	

の誘導

- h. NK細胞の活性化
- i. 白血球の遊生
- j.  $\beta 2$ インテグリン(LFA-1, CR3)による結合の亢進
- k. 敗血症性ショック
- l. 代謝産物の動員

### 問3-8

炎症の初期現象として起こらないものは次のうちどれか。

- a. 血管拡張
- b. 血管外遊走
- c. 痛み
- d. アポトーシス
- e. 血管透過性亢進
- f. ケモタキシス

### 問3-9

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- a. MyD88：アダプタータンパク質
- b. ICAM-1：LFA-1
- c. ケモカイン受容体：Gタンパク質
- d. CD14：LPS
- e. NK細胞：IFN- $\gamma$
- f. セレクチン：タンパク質リガンド

### 問3-10

次のTLR4についての説明のうち、間違っているものはどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. TLR4はマクロファージで発現するToll様受容体で、NK細胞には発現しない。
- b. TLR4は食作用受容体の1つである。
- c. CD14はTLR4と結合し、TLR4の補助受容体として働く。
- d. TLR4のリガンドはリポ多糖(LPS)である。
- e. TLR4は細胞表面でホモ二量体として存在する。
- f. TLR4の細胞外ドメインは可溶性MD2と結合する。
- g. TLR4は細胞内TIRドメインをもたない。

### 問3-11

感染に対する免疫応答において、サイトカインが組織損傷を起こさないように宿主を守る特性について説明せよ。

### 問3-12

IL-1 $\beta$ がヒトの生体に与える損傷を最小限にするために制御する方法を2つ述べよ。

### 問3-13

血液循環を介したTNF- $\alpha$ の全身への伝播は、\_\_\_\_\_を引き起こす。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. 呼吸バースト
- b. インターフェロン応答
- c. レクチン経路による補体活性化
- d. 高血圧
- e. 敗血症性ショック

### 問3-14

2歳のJaxon Markowskiは、体幹に色素性のレース状発赤を呈した。頻繁な細菌感染の既往があり、生後年齢に比して低体重で、下痢と嘔吐の発作を頻繁に経験した。彼には健康な7歳になる姉がいる。母親は4年前に男の赤ちゃんの死産を経験している。彼の体温は正常よりも高いが、汗をかかない。より詳細な観察で、広範な脱毛症と前頭部突起(前頭部が突出している)が認められた。また、最近生えてきた前歯は円錐状で、眼球のまわりにシワと黒ずみがあった。血液検査では白血球数の異常な高値と低IgG、低IgAが明らかになったが、IgM値は正常であった。フローサイトメトリーでは、NK細胞の数が減少していた。皮膚生検によって、広範な肉芽腫性炎症とわかり、*Mycobacterium avium*が陽性であった。そこで、抗菌剤の併用療法が始められ、免疫グロブリンの静脈内注射が行われた。Jaxonは、これらの治療によく反応した。分子生物学的検査で、X染色体にコードされたIKK $\gamma$ 遺伝子(NF $\kappa$ B essential modifier, NEMOともいう)のエクソン10の1,167番目の塩基にシトシンの挿入があり、ジンクフィンガードメインのタンパク質間相互作用に影響を与えるフレームシフト変異を生じていることがわかった。母親はヘテロ接合体と判明した。この変異の結果を説明するものとして最も適切なものは次のうちどれか。

- a. 過酸化水素産生が不十分であるため、食細胞で呼吸バーストが起こらない。
- b. NF $\kappa$ Bはその活性を抑制するI $\kappa$ Bと複合体を作って不活性の状態に細胞質にとどまっている。
- c. 膜侵襲複合体の集合が制御できず、赤血球の溶解の感受性が亢進している。
- d. マクロファージのクリプトジン分泌能が欠損している。
- e. 宿主細胞がIFN- $\alpha$ を分泌することができない。

## 解答

### 答3-1

b, d, g

### 答3-2

b

### 答3-3

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

### 答3-4

a

### 答3-5

c

### 答3-6

第1段階：毛細血管の拡張は、活性化された血管内皮に発現する接着分子の一種シアリル Lewis<sup>x</sup>への白血球の結合を伴い、好中球が可逆的に血管内皮のセレクチンと結合しながら血管内皮を転がり、好中球の動きが徐々に遅くなっていく。この過程をローリング接着と呼ぶ。第2段階：ケモカイン CXCL8 がケモカイン受容体 CXCR1 や CXCR2 に結合すると、好中球のインテグリン LFA-1 や CR3 の構造が変化し、内皮接着分子 ICAM-1 と ICAM-2 への親和性が増加する。そして、好中球は血管内皮と強固な結合をして内皮上に停止し、回転は終わる。第3段階：好中球が血管内皮細胞の間隙を押し進む。この過程を血管外遊走と呼ぶ。基底膜に出会うと、好中球からエラスターゼのようなプロテアーゼが分泌され、基底膜のラミニンやコラーゲンを分解し、血管外へ遊走する。第4段階：血管外に出た好中球は、感染組織にいる活性化マクロファージによって作り出された CXCL8 の濃度勾配に従って感染部位へ移動する。CXCL8 受容体を発現した好中球は、CXCL8 濃度の最も高い場所に向かって移動し感染組織に達する。さらに自身が CXCL8 を分泌し、感染部位へさらに多くの好中球が移動できるよう援助する。

### 答3-7

- A. a : 1,5, b : 1,2,5, c : 1, d : 5, e : 1, f : 2, g : 6, h : 4,6, i : 3, j : 3, k : 5, l : 5
- B. (i) サイトカイン IL-1, IL-6, CXCL8, IL-12, TNF- $\alpha$  は、マクロファージによって産生される。(ii) I 型インター

フェロンは、ウイルスが感染すると多くの異なる種類の細胞から産生される。形質細胞様樹状細胞と呼ばれる特殊な細胞が多量の I 型インターフェロンを産生する。

### 答3-8

d

### 答3-9

f

### 答3-10

b, g

### 答3-11

サイトカインは比較的短命である。このことは、サイトカインが機能を発揮するためには、可溶性タンパク質として放出されたらすぐに作用しなければならないことを意味している。この性質により、通常、サイトカインの作用は産生部位のごく近傍に限られる。サイトカイン分泌細胞とそのサイトカインに特異的な受容体をもつ応答細胞との直接の接触による場合には、サイトカインの効果がさらに限定される。これらの性質によって、限られた場所においてのみ免疫応答が起こり、限られた数の応答細胞だけが影響を受けることで、全身的な影響が最小限になるよう制御されている。

### 答3-12

IL-1 $\beta$  はプロ IL-1 $\beta$  と呼ばれる不活性の前駆体として合成され、細胞質にとどまっている。IL-1 $\beta$  は、プロ IL-1 $\beta$  がカスパーゼ 1 により切断されて初めて活性化する。カスパーゼ 1 もまた、プロカスパーゼ 1 と呼ばれる不活性の前駆体として合成される。マクロファージの活性化とインフラマソームの形成により、プロカスパーゼ 1 がオリゴマーを形成して集まり、プロカスパーゼ 1 の自己タンパク質分解を促進してカスパーゼ 1 を作る。カスパーゼ 1 は細胞質や特殊な分泌顆粒内で IL-1 $\beta$  の成熟を促し、IL-1 $\beta$  はその後マクロファージから多量に分泌される。

### 答3-13

e

### 答3-14

正解は b である。理論的根拠：NEMO (IKK のサブユニット)

の変異は、I $\kappa$ Bのリン酸化に必要なIKKを活性化できなくする。これにより細胞質でのNF $\kappa$ BとI $\kappa$ Bの解離が障害され、NF $\kappa$ Bの核移行が阻止される。核内ではNF $\kappa$ Bは転写因子として働き、通常、TNF- $\alpha$ や他の炎症性サイトカイン、さらに発生や免疫に関わる他のタンパク質の合成を誘導する。選択肢aは、慢性肉芽腫症を生じるNADPHオキシダーゼの欠陥によって引き起こされるものである。選択肢cは、GPIアンカーの形成

不全によるDAF、HRF、CD59の形成不全と関連する。クリプトジンの合成はマクロファージではなく腸管のパネート細胞が担い、その合成はNF $\kappa$ B非依存的である。それゆえ選択肢dは正しくない。最後に、選択肢eも正しくない。なぜならIFN- $\alpha$ の産生はNF $\kappa$ B非依存的でIRF7によって制御されているからである。