

## 第9章 B細胞と抗体による免疫

### 問9-1

抗原による免疫グロブリンの架橋はB細胞活性化のためのシグナル伝達の始動に必須であるが、これだけでは必ずしも十分ではない。ナイーブB細胞をフルに活性化し、また分化させるにはB細胞補助受容体の関与も必要である。この受容体とリガンドについて記述し、どのようにB細胞活性化を促進するかを説明せよ。

### 問9-2

以下の記述のうちB細胞活性化に関係しないのはどれか。

- CR2(補体受容体2), CD19, CD81 からなる補助受容体が近接し合うこと
- 表面免疫グロブリンの凝集
- 細胞質のタンパク質チロシンキナーゼの活性化
- Ig $\alpha$  および Ig $\beta$  の細胞質側末端の関与
- ITAM の脱リン酸

### 問9-3

- 対応する特異的抗原を認識した直後のB細胞が、どのようにしてリンパ節のT細胞領域とB細胞領域の境界にとどまるようになるかを説明せよ。
- このことがB細胞活性化に関して必要な理由を述べよ。

### 問9-4

濾胞樹状細胞が産生し、急速なB細胞分裂と中心芽球への分化に必要なものを選べ。

- CD40 リガンドと IL-4
- TNF- $\alpha$ , LT- $\alpha$  および LT- $\beta$
- CCL21 と CCL19
- CD44, CD38 および CD77
- BAFF, IL-15, IL-6 および 8D6

### 問9-5

胚中心に関する次の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- 胚中心はアポトーシス細胞を含む。
- 胚中心は抗原曝露前に存在する。
- 濾胞樹状細胞は胚中心かB細胞が記憶細胞に分化する部位である。
- 親和性成熟が起こる。
- 非分裂性のB細胞から構成される。
- B細胞が記憶B細胞へ分化する場所である。

### 問9-6

胸腺を欠損して出生した個体に関する以下の記述のうち正しいものを1つ選べ。

- 抗体を作ることができない。
- 胸腺をもつ健常者と同様のB細胞機能をもつ。
- IgM に比して IgG のレベルが増加している。
- B細胞数が異常に低下している。
- B細胞のクラススイッチがうまく誘導されない。

### 問9-7

ナイーブB細胞と異なる、形質細胞のみでみられる性質をすべて選べ。

- 細胞表面免疫グロブリンの発現がない。
- 細胞表面上のMHCクラスII分子の発現レベルの上昇がみられる。
- 免疫グロブリン分泌が盛んである。
- クラススイッチが誘導され得る。
- 細胞分裂が誘導され得る。

### 問9-8

Fc受容体 Fc $\alpha$ RI について当てはまらない記述を選べ。

- 親和性が中等度の受容体である。
- シグナル伝達には共通 $\gamma$ 鎖が必要である。
- 二量体 IgA に結合する。
- コードする遺伝子は、IgG や IgE に対する Fc 受容体をコードする遺伝子とは異なる染色体上に存在する。
- IgA で被覆された病原体の食作用を仲介する。

### 問9-9

A列の受容体とB列の記述を一致させよ。

A列	B列
a. ポリ Ig 受容体	1. IgG を血流中から組織の細胞外スペースに輸送する。
b. Fc $\gamma$ RIII (CD16)	2. NK細胞の抗体依存性細胞性細胞障害を促進する。
c. Fc $\epsilon$ RI	3. マスト細胞上の抗原抗体複合体を架橋し脱顆粒を誘導する。
d. FcRn	4. 二量体 IgA に結合し、トランスサイトシスを促進する。

- e. FcγRI (CD64) 5. マクロファージにおける貪食作用を誘発する。
- f. FcγRIIB1 (CD32) 6. B細胞活性化を抑制する。

## 問9-10

消化管、眼、鼻、喉、気道、泌尿器、生殖管および乳腺の粘膜上皮を防御する抗体はどれか。

- a. IgG  
b. IgM  
c. IgE  
d. 単量体 IgA  
e. 二量体 IgA

## 問9-11

中和抗体に関する説明として正しいものはどれか。

- a. 中和抗体は抗原に対する親和性が低いことが多い。  
b. 中和抗体は病原体の自然感染に反応して形成されるもので、ワクチン接種では誘導されない。  
c. 腸管で保護作用を発揮する中和抗体は一般的に IgA のタイプである。  
d. 中和抗体が効果を発揮するには補体が必要である。  
e. 中和抗体は病原体が細胞表面の受容体に結合した後に作用する。

## 問9-12

IgE の説明として正しいものをすべて選べ。

- a. IgE はおもにウイルス感染症に有効である。  
b. IgE に病原体が結合すると、平滑筋の収縮や血管の透過性亢進を引き起こすメディエーターが放出される。  
c. IgE に対し FcRn は高親和性をもち、IgE は FcRn に結合して結合組織の細胞外液へと輸送される。  
d. IgE は抗原結合の有無にかかわらず好中球により速やかに貪食される。  
e. IgE は抗原非存在下でも、マスト細胞、好塩基球および活性化好酸球に高親和性をもち、これらと結合する。

## 問9-13

上皮細胞の基底膜側表面に存在するポリ Ig 受容体は \_\_\_ を介して \_\_\_ と結合する。a～e の組み合わせで正しいものをすべて選べ。

- a. J鎖；二量体 IgA  
b. J鎖；単量体 IgA  
c. C<sub>H</sub>2 ドメイン；単量体 IgA

- d. J鎖；IgM  
e. C<sub>H</sub>3 ドメイン；IgG

## 問9-14

受動免疫の例に該当するものをすべて選べ。

- a. ワクチン接種後の抗体産生  
b. 胎生期における胎盤由来 IgG の移入  
c. 母乳による IgA の供給  
d. インフルエンザ感染後の抗体産生  
e. 免疫不全の個体に対する免疫グロブリン静脈内投与療法  
f. 毒蛇に噛まれた後の抗毒素投与

## 問9-15

可溶性多価抗原に結合した IgG 複合体は補体活性化の古典経路を活性化し、その結果複合体上に \_\_\_ が沈着し、 \_\_\_ をもつ細胞によるエンドサイトーシスの標的となる。

- a. C4b / CR2 と Fc 受容体  
b. C3b / CR2 と Toll 様受容体  
c. C5-C9 / CR1 と Fc 受容体  
d. C3b / CR1 と Fc 受容体  
e. C2a / CR2 と Toll 様受容体

## 問9-16

赤血球は小型の免疫複合体を結合する受容体を用いて、これらの血中からの除去を促進している。その受容体を以下から選べ。

- a. IgG  
b. C1q  
c. C3b  
d. CR2  
e. Fタンパク質

## 問9-17

- A. FcRn 受容体はどのようにして細胞障壁を越えて IgG 抗体を輸送しているか説明せよ。また細胞障壁となるのはどのような細胞か答えよ。  
B. 輸送されたものは最終的にどこに到達するのか答えよ。

## 問9-18

Anthony Hoffnagle は生後6か月のときに肺炎を起こして入院したが、それまでは健康であった。翌年、彼は肺炎、化膿性関節炎、熱性けいれんなどで計5回も入院することになった。そして昨日、Anthony は *Pneumocystis jirovecii* による肺炎と診断され、担当医から免疫の専門家と相談するように勧められた。検査の結果、B細胞数とT細胞数は正常だったが好中球減少

がみられた。また IgM 値の軽度上昇と IgG 値および IgA 値の顕著な低下が認められた。好中球に対する自己抗体は検出されず、肝機能は正常であった。さらに骨髄穿刺を行ったところ、骨髄系細胞成熟過程における前骨髄球-骨髄球間での分化の異常が示唆された。この結果から、Anthony は X 連鎖高 IgM 症候群と診断された。両親は Anthony が長期間の治療、すなわち免疫グロブリン静注療法、予防的な抗菌薬投与、および好中球減少症に対処するための顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の定期的な投与が必要である旨を告げられた。遺伝子解析の結果、

\_\_\_\_ をコードする遺伝子の読み枠のずれおよび終止コドン変異により、この遺伝子の転写異常が起こっていることが明らかになった。下線部に入る言葉を以下から選べ。

- a. CD40 リガンド
- b. CD3
- c. CD19
- d. RAG1
- e. CD81

## 解 答

### 答9-1

補体受容体2(CR2, または CD21), CD19 および CD81 からなる B 細胞補助受容体は B 細胞活性化において B 細胞受容体と協調して作用し, 抗原に対する感受性を 1,000 ~ 10,000 倍に増幅させる。CR2 は病原体表面もしくは可溶性抗原によって保持された iC3b および C3d(両者は I 因子による C3b の開裂産物)に結合する。CD19 はシグナル伝達に関与する長い細胞質側末端をもつ。CD81 は CD19 と会合し, CD19 の B 細胞表面上への発現を促すとともに, B 細胞膜の局所領域内における B 細胞受容体と B 細胞補助受容体間の相互作用を助長する。B 細胞受容体が抗原により, また B 細胞補助受容体が C3d(もしくは iC3b)によりそれぞれ架橋されると, プロテインキナーゼ Lyn と CD19 の細胞質側末端が近接する。Lyn は Ig $\alpha$  の免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITAM)に結合し, CD19 が近傍にある場合はこれをリン酸化する。リン酸化された CD19 の細胞質側末端は活性化シグナルを始動し, B 細胞受容体複合体により生じられる活性化シグナルを補充するように働く。

### 答9-2

e

### 答9-3

- A. 抗原と補体により, B 細胞受容体と補助受容体が架橋されると B 細胞表面のケモカイン受容体や接着分子に変化が起こる。これらの分子の変化により, B 細胞はリンパ節の T 細胞領域へと導かれ, T 細胞との接着相互作用により一時的にこの場にとどまるようになる。
- B. B 細胞が T 細胞領域にとどまることにより, B 細胞と共通の抗原特異性を持ち, 新たに分化してきた T<sub>FH</sub> 細胞との相互作用が促進される。B 細胞が細胞表面 MHC クラス II 分子上に適切な抗原ペプチドを提示した場合は, 安定的な B 細胞と T<sub>FH</sub> 細胞の共役対が形成される。共役対形成による相互のシグナル伝達の結果, ヘルパー T 細胞による種々のサイトカインの発現が誘導される。これらのサイトカインは B 細胞に増殖および抗体産生細胞への分化を誘導する。

### 答9-4

e

### 答9-5

a, d, f

### 答9-6

e

### 答9-7

a, c

### 答9-8

c

### 答9-9

a-4 ; b-2 ; c-3 ; d-1 ; e-5 ; f-6

### 答9-10

e

### 答9-11

c

### 答9-12

b, e

### 答9-13

a, d

### 答9-14

b, c, e, f

### 答9-15

d

### 答9-16

c

### 答9-17

- A. 毛細血管壁内側の血管内皮細胞の頂端側(管腔側)上の IgG と FcRn は最初に液相エンドサイトーシスにより取り込まれる。細胞内小胞は酸性であるため, IgG は 2 分子の FcRn と会合し, このためリソソームによる分解から免れている。IgG-FcRn 複合体は内皮細胞の基底膜側表面へとトランスサイトーシスされるが, この場はより塩基性に傾いた環境であるため, IgG が解離して細胞外空間へと遊離

される。

B. IgGは結合組織の細胞外間隙へと輸送され、妊娠中においては、胎盤を通過して胎児の血液循環中に入る。

◎9-18

正解はaである。理由：Anthonyは正常レベルのT細胞とB細胞をもっているため、RAG1もしくはCD3の欠損は除外できる。なぜならRAG1欠損はB細胞とT細胞の両方で体細胞遺伝子再編成を阻害し、CD3欠損はT細胞分化を阻害するからである。血中IgM濃度の上昇はB細胞に活性化能があるこ

とを示しており、したがってB細胞補助受容体の構成成分であるCD19とCD81には影響がないと考えられる。クラススイッチはヘルパーT細胞により誘導され、T細胞上のCD40リガンドによる、B細胞表面上のCD40分子の架橋が必要である。この相互作用がない場合、B細胞はIgMから他のクラスにクラススイッチできず、IgMが異常な高レベルになる事態を招く。さらに、CD40リガンドは顆粒球生成過程および好中球分化過程で重要な役割を担っており、このこともAnthonyが好中球減少症であることの説明となっている。