

## 第16章 適応免疫応答による健常組織の破壊

### 問16-1

一致しない組み合わせを挙げよ。

- 多発性硬化症：中枢神経系における脱髄
- グレーブス病：受容体アンタゴニスト抗体
- 重症筋無力症：ピリドスチグミンによる治療
- 全身性エリテマトーデス：Ⅲ型過敏反応
- 外胚葉性ジストロフィー：毛髪、歯、指の爪の異常
- 免疫異常，多発性内分泌障害，腸疾患，X連鎖性疾患：造血幹細胞移植が必要である。
- ほとんどすべての自己免疫疾患：HLA複合体と関連する。

### 問16-2

異所性リンパ組織に関連していない記述をすべて選べ。

- リンパ系新生として知られるプロセスによって形成される。
- 橋本甲状腺炎に特徴的である。
- 異所性リンパ組織はカプセル化されており，リンパ管を含んでいる。
- 二次リンパ組織に類似しており，機能も似ている。
- 三次リンパ組織とも呼ばれる。

### 問16-3

自己抗原に対する免疫寛容に影響を与えるメカニズムではないものをすべて選べ。

- T細胞およびB細胞の末梢循環におけるアナジー誘導
- 胸腺における組織特異的なタンパク質発現の誘導
- 免疫特権によって保護されている組織からのT細胞およびB細胞の排除
- 骨髄におけるB細胞の負の選択
- 末梢循環におけるT細胞の負の選択
- T<sub>reg</sub>細胞による免疫抑制

### 問16-4

HLAハプロタイプにおいて，異なる多型遺伝子の特定のアレルが予想以上に高い頻度で認められる場合，これを\_\_\_\_\_と呼ぶ。

- エピトープ拡大
- 連鎖不平衡
- 分子模倣
- 自己免疫寛容
- 抗原性シフト

### 問16-5

- 自己免疫疾患をⅡ型，Ⅲ型，Ⅳ型に分類する根拠は何か？具体的に述べよ。
- この分類において，なぜⅠ型自己免疫疾患が存在しないのか？

### 問16-6

次のうち，細胞表面受容体に結合して正常な機能を変化させるような抗体を介さない疾患はどれか。

- 2型糖尿病
- 歯周炎
- グレーブス病
- インスリン異常症B型
- 重症筋無力症

### 問16-7

A列の自己免疫疾患と，B列の原因を対応させよ。

A列	B列
a. APECED	1. アセチルコリン受容体の消失
b. グレーブス病	2. FoxP3 機能の喪失
c. IPEX	3. AIRE 機能の喪失
d. 尋常性天疱瘡	4. 皮膚の統合性の喪失
e. 重症筋無力症	5. 甲状腺ホルモンの過剰産生

### 問16-8

\_\_\_\_\_は，抗原分子のある部分に対する抗体の生成を伴うプロセスだが，時間とともに生成された抗体は同じ分子の異なる部分と結合する。

- 連鎖不平衡
- 全身性自己免疫
- 分子内エピトープ拡大
- 分子間エピトープ拡大
- リンパ系新生

### 問16-9

一致しない組み合わせを挙げよ。

- ライター症候群：コクサッキーBウイルス
- 関節リウマチ：シトルリン化タンパク質
- 交感性眼炎：物理的外傷
- リウマチ熱：分子模倣

- e. セリアック病：脱アミノタンパク質

### 問16-10

1型糖尿病に関する以下の記述のうち間違っているものをすべて選べ。

- インスリンはランゲルハンス島の $\beta$ 細胞で作られ、グルカゴンは $\delta$ 細胞で作られる。
- 1型糖尿病患者には、膵臓の特殊なタンパク質に対する受容体をもつB細胞やT細胞が存在する。
- DQA1\*03:DQB1\*02:01のヘテロ接合体は1型糖尿病への感受性を高め、これはDR4アロタイプに強く影響されている。
- DQ6は、1型糖尿病感受性をもたらす2つ目のDQアロタイプをもつヘテロ接合体であっても、1型糖尿病に対する強い抵抗性をもたらす。
- DR4とDQ8アロタイプの連鎖不平衡の違いにより、ヨーロッパ人は中国系の人々よりも1型糖尿病にかかりにくい。

### 問16-11

セリアック病に関する記述として間違っているものを選べ。

- セリアック病は、小麦、米、大麦、ライ麦に含まれるグルテンとグリアジンに対する免疫応答によって引き起こされる。
- 一卵性双生児におけるセリアック病の一致率は非常に高く、約75%である。
- セリアック病の患者は、組織トランスグルタミナーゼに特異的な自己抗体を作っている。
- DQ2およびDQ8のアロタイプをもたない人には、セリアック病は発症しない。
- 小児におけるセリアック病の早期発症は、ロタウイルスの反復感染と関連している。

### 問16-12

自己免疫疾患を発症する可能性が高くなる要因として当てはまらないものをすべて選べ。

- 脱アミノまたはシトルリン化によるペプチドの修飾
- 加齢に伴う胸腺の退縮
- 喫煙
- 特定のHLAアロタイプの保有
- 自己反応性T細胞の影響によるIgEへのクラススイッチ
- 自己免疫疾患をもつ一卵性双生児の存在

### 問16-13

転写因子AIREのおもな機能は次のうちどれか。

- 骨髄における自己反応性Bリンパ球のアポトーシスを促進する。
- 胸腺における組織特異的なタンパク質の発現を活性化する。
- 制御性T細胞を活性化する。
- 自己反応性Tリンパ球の非応答性状態を誘導する。
- 発育中のT細胞レパトリーの正の選択に必要な遺伝子発現に関与する。

### 問16-14

$T_H17$ 細胞について当てはまるものをすべて選べ。

- TGF- $\beta$ を大量に分泌する。
- 自己免疫応答を引き起こすことはほとんどない。
- FoxP3タンパク質の機能を欠く個体では、活性が低下する。
- 歯周炎や関節リウマチにおける骨組織の破壊に関与する。
- ヘルパーT細胞の中で最も炎症性の高いサブセットである。

### 問16-15

- 一般に、自己免疫疾患に対する感受性や抵抗性と最も相関があるのはどの遺伝子か？（個々の遺伝子や疾患を挙げずに説明せよ）
- この関連性を説明するために、どのような一般的な仮説が提唱されているか？

### 問16-16

Michelle Gilmartin(10歳)は、12か月前に点状皮疹と鼻出血の既往があるため、内科を受診した。紫斑と点状出血は口腔粘膜、四肢、顔面、体幹にみられた。血液検査の結果、血小板数はわずかに $10 \times 10^9/L$ (正常範囲 $150 \sim 350 \times 10^9/L$ )であり、その他の検査所見はすべてほぼ正常であった。骨髄吸引で巨核球の増加と、血清中に抗血小板抗体が検出されたため、急性免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)と診断された。プレドニゾンによる治療が奏効した後、Michelleは先週、全身に点状皮疹、鼻腔パッキングを必要とする鼻出血、肉眼的血尿、前脛骨の複数の打撲を訴えて受診した。血小板数は $9 \times 10^9/L$ であった。IVIgを $1g/kg$ で単回点滴で行い、プレドニゾンと併用した。血小板数は24時間後に $28 \times 10^9/L$ 、48時間後に $64 \times 10^9/L$ 、72時間後に $130 \times 10^9/L$ に増加した。IVIgの作用として、正しくないものはどれか。

- 網内皮系(特に脾臓)のマクロファージ上のFc受容体の遮断
- 抗イデオタイプ抗体の中和
- 補体活性化の減衰
- IVIg治療におけるIgGの半減期を増加させる効果のあるFcRnのアップレギュレーション

- e. B細胞の生存率の低下と早期死をもたらす抗BAFF抗体の供給

**問16-17**

Courtney Povlosky (19歳)は、2か月前から発汗の増加、不眠、体重減少、動悸、甲状腺肥大を訴え、一般医を受診した。彼女は手の震えがあり、安静時の脈拍が140/分であった。主治医は、遊離チロキシン( $T_4$ )、トリヨードサイロニン( $T_3$ )、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、抗TSH受容体抗体などの甲状腺機能検査を指示した。Courtneyの $T_3$ 値と遊離 $T_4$ 値は正常範囲を超えて著しく上昇していたが、TSH値は正常範囲以下であった。抗体検査では、血清中に抗TSH受容体抗体が確認され、グレーヴス病の診断が下された。抗甲状腺薬(ATD)であるカルピマゾールの投与により、自己免疫状態がコントロールされた。ATDの効果が良好であったため、手術や放射性ヨウ素治療(ア

ブレーション)は考慮されなかった。グレーヴス病患者が、甲状腺機能亢進症に合致するさまざまな症状にもかかわらず、TSHのレベルが低い理由を説明する記述はどれか？

- 下垂体のTSH受容体に対する抗体はTSHの産生を直接抑制するが、甲状腺ホルモンは影響を受けない。
- グレーヴス病では、非ヨウ素化サイログロブリンの過剰産生・分泌が下垂体の機能抑制を媒介する。
- 過剰な $T_3$ や遊離 $T_4$ が甲状腺濾胞組織の萎縮を促し、TSH産生のネガティブフィードバックループを破綻させる。
- グレーヴス病では、甲状腺はTSHによって刺激されず、代わりにTSH受容体に対して指向性のあるアゴニスト抗体によって刺激される。
- TSH受容体を指向する抗体は甲状腺機能を阻害し、その結果、甲状腺からのTSHの分泌が減少する。

## 解答

答16-1

b

答16-2

c

答16-3

e

答16-4

b

答16-5

- A. 自己免疫疾患は、疾患の原因となる免疫応答のタイプによって区別される。3種類の自己免疫応答は、第14章と第15章で述べたⅡ型、Ⅲ型、Ⅳ型の過敏反応のエフェクター機構と並行している。過敏反応の鑑別に用いられるシステムは、自己免疫疾患についても用いられる。具体的には、Ⅱ型自己免疫疾患は、細胞表面あるいは細胞外マトリックスの自己抗原に対する抗体によって引き起こされる。Ⅲ型自己免疫疾患は、小さな可溶性免疫複合体が組織内に沈着した結果として起こる。過敏反応に相当する第3の自己免疫疾患は、エフェクターT細胞を介するⅣ型である。
- B. 自己免疫疾患は、エフェクターT細胞や、補体を固定したり貪食細胞を動員したりする抗体が、人体の1つまたは複数の組織をゆっくりと侵食していく慢性疾患である。マスト細胞や活性化好酸球のエフェクター機能を誘導するIgEは、アナフィラキシーのような、人をすぐ死に至らしめるほど急激かつ激しい反応を引き起こす。アレルギー体質の人はアレルゲンへの曝露を避けることで生き延びることができるが、自己抗原に対するIgE反応は避けることができないため、不幸にも本人や担当医が何が起こっているのかを理解する前に死に至るだろう。

答16-6

b

答16-7

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

答16-8

c

答16-9

a

答16-10

a, e

答16-11

a

答16-12

e

答16-13

b

答16-14

d, e

答16-15

- A. HLA複合体の遺伝子、特にHLAクラスIとクラスIIの遺伝子。HLAクラスII遺伝子との相関は最も一般的にみられる。これらの遺伝子のさまざまなアレルは、集団全体における疾患の発生率と比較して、特定の自己免疫疾患に対する感受性の高低に関連している。
- B. 多型性に富むHLA遺伝子は、ペプチド抗原をT細胞に提示するタンパク質をコードしている。これらの遺伝子の特定のアレルは、自己反応性T細胞に必要なペプチドエピトープを提示する能力があるため、特定の自己免疫疾患と関連していると提唱されている。自己免疫には、CD8T細胞よりもむしろCD4T細胞が最もよく関与しているので、HLAクラスII遺伝子との相関は、HLAクラスI遺伝子との関連よりも一般的である。

答16-16

正解はdである。理由：FcRnは通常、IgGを分解から守り、それによって血清中の半減期を長くしている。IVIgによって、FcRnの正常な機能は圧倒され、無力化される。このことは循環血中のIgGの半減期を短縮し、循環血中からの自己抗体の

クリアランス速度を上昇させる効果をもたらす。

● 16-17

正解は d である。理由：TSH は、循環血中の  $T_3$  と  $T_4$  のレベルが低いとき（甲状腺濾胞組織が損なわれている場合はそうなる）、甲状腺ではなく下垂体から分泌される。 $T_3$  および  $T_4$  のレベルが高いときには、下垂体による TSH の産生を遮断する抑制的なフィードバック機構が働くため、TSH は産生されない。TSH の受容体は甲状腺上皮（下垂体組織ではない）に発現して

おり、受容体が TSH と結合すると、甲状腺はヨウ素化サイログロブリン前駆体からさらに  $T_3$  および  $T_4$  を合成するよう誘導される。TSH 受容体に対する自己抗体が持続することで、TSH 刺激による効果を模倣し、 $T_3$  と  $T_4$  の持続的な分泌を引き起こし、これらが下垂体にフィードバックして TSH の産生を停止させる。このように、グレーブス病の患者は TSH のレベルが低いにもかかわらず、TSH 受容体を介したシグナル伝達が途切れないことによる甲状腺機能亢進症を経験する。