

第13章 生体防御機構の破綻

問13-1

- A. 血清型特異的免疫について説明せよ。
 B. 肺炎レンサ球菌が免疫による検出を回避するためにどのように血清型特異的免疫を利用しているのか説明せよ。

問13-2

比較的軽症で限定的な流行を引き起こすインフルエンザウイルスの進化を_____という。

- a. 潜伏
 b. 抗原ドリフト
 c. 抗原シフト
 d. 受動免疫
 e. 免疫複合体病

問13-3

サイトメガロウイルス(CMV)が、どのようにして(A)MHCクラスI分子を介する免疫応答、(B)NK細胞受容体を介する免疫応答を妨害しているかについて、それぞれ説明せよ。

問13-4

- A. 補体成分C3またはC4の遺伝的欠損者において、血液やリンパからの免疫複合体クリアランスが健常者より低い理由を説明せよ。
 B. この結果、どのような臨床症状を引き起こすか説明せよ。
 C. 補体成分C5～C9の欠損による唯一の障害として知られているのは何か？また、その影響を説明せよ。

問13-5

病原体が用いる免疫系の回避・破壊方法について、A列の病原体とB列の方法を適切に組み合わせよ。

A列 病原体	B列 方法
a. <i>Trypanosoma brucei</i>	1. 潜伏
b. インフルエンザウイルス	2. ゲノムの8つのRNA分子の組換え
c. <i>Toxoplasma gondii</i>	3. T細胞を非特異的に活性化する毒素の分泌
d. ヘルペスウイルス	4. 頑強な膜によって仕切られた小胞内への閉じこもり
e. 黄色ブドウ球菌	5. 遺伝子変換
f. 結核菌	6. ファゴソームとリソソームの融合阻止

問13-6

ブルトンチロシンキナーゼ(Bruton tyrosine kinase : BTK)遺伝子の欠損したアレルを1つもっている女性について、正しいのは次のうちどれか？

- a. 機能的なB細胞をもたないので、抗体を産生できない。
 b. IgMは産生するが、IgGやIgAは産生できない。
 c. 彼女の夫が正常BTKをもつ場合、彼女の娘達のうち50%は抗体を産生できない。
 d. 彼女のB細胞は、ランダムではないX染色体不活性化を示す。
 e. 彼女は気管支拡張症を予防するために毎月 γ グロブリン静注を必要とする。

問13-7

NADPHオキシダーゼが機能しなくなる変異は_____と関連している。

- a. 好中球減少症
 b. 慢性肉芽腫症
 c. 免疫複合体病
 d. 日和見ウイルス感染症
 e. チェディアック・東症候群

問13-8

自然免疫応答および適応免疫応答の過程で、(A)マクロファージとNK細胞、(B)マクロファージとエフェクターT細胞がそれぞれ相互に活性化されるメカニズムを説明せよ。また(C)どの遺伝子の欠損が、これらの相互活性化過程を障害するかを答えよ。

問13-9

共通 γ 鎖(γ c)遺伝子の機能喪失変異が免疫系に特にダメージを与える理由として、該当するものをすべて選べ。

- a. ホモ接合およびヘテロ接合である患者はリンパ球の活性化に必要な γ cタンパク質を十分に作ることができないため
 b. 重症複合免疫不全症(SCID)になるため
 c. T細胞依存性およびT細胞非依存性のB細胞応答が障害されるため
 d. 複数のサイトカイン受容体がシグナルを伝達することができないため
 e. MHCクラスII遺伝子が発現されないため

問13-10

CCR5 遺伝子のホモ接合性欠損により CCR5 を欠損している人が HIV に感染した場合に、最も考えられる可能性を選べ。

- a. 変異した CCR5 遺伝子が正常型に戻り、マクロファージがマクロファージ向性 HIV バリエントに感染するようになった。
- b. マクロファージ向性 HIV バリエントが CD4 単独で宿主細胞に侵入した。
- c. 細菌 DNA による形質転換のように、ウイルス核酸だけが細胞に取り込まれた。
- d. その患者は正常な CCR5 を発現している HIV 感染細胞の移植を受けていた。
- e. 一次感染では、CXCR4 を補助受容体として使用するリンパ球向性 HIV バリエントが関与していた。

問13-11

図 13.24 を参考にして、HIV 感染に関する正しい記述をすべて選べ。

- a. HIV 感染者は無症状期には抗体を産生できない。
- b. 感染初期に、CD8 T 細胞は MHC クラス I 分子によって提示される HIV ペプチドに反応する。
- c. 無症状期にも新しい T 細胞が胸腺で生まれ続ける。
- d. 新しいウイルス粒子は有症状期と AIDS 期にのみ産生される。
- e. 日和見感染症は HIV 感染の全段階において起こる。
- f. エリートコントローラーでは無症状期が延長される。

問13-12

A 列の用語と B 列の説明を正しく組み合わせよ。

A 列	B 列
a. 原発性免疫不全症	1. ホモ接合体のみに疾患を引き起こす。
b. 二次性免疫不全症	2. 遺伝的に受け継がれた遺伝子変異が免疫系に悪影響を及ぼすことによって起こる。
c. 顕性欠損アレル	3. ヘテロ接合体でも疾患を引き起こす。
d. 潜性欠損アレル	4. 女性より男性に多く疾患を引き起こす。
e. X 連鎖性潜性疾患	5. 非遺伝的要因によって引き起こされる。

問13-13

HIV の高度な変異、変異型ウイルスの増加、薬物療法への耐性獲得は、_____に起因する。

- a. 抗原性の転換
- b. 遺伝子変換
- c. 逆転写酵素の校正能力の欠如
- d. 可変表面糖タンパク質(VSG)の抗原性変化
- e. 宿主細胞の RNA ポリメラーゼによる HIV RNA ゲノムの変異

問13-14

HIV 特異的の広域中和抗体について、該当するものをすべて選べ。

- a. 可変領域に数十の変異をもつ。
- b. ヒト T 細胞やマクロファージへの感染を防ぐことはできない。
- c. HIV の Tat タンパク質を標的としている。
- d. CD4 分子を標的としている。
- e. 受動免疫の一形式として使われる可能性がある。
- f. 大量生産するためにクローン化することができる。

問13-15

12 歳の Morgan Boyd は 7 か月前から、突然発症する舌、唇、目の腫れを数回繰り返していた。これらの症状は 1～3 日続き、医学的介入なしに沈静化した。彼女の兄である Stephen も 16 歳のときに同じような問題を抱えていた。浮腫は痒みがなく、じんま疹もなかった。Morgan は、気道閉塞や腹部不快感を一度も経験していない。彼女はいかなる薬も服用しておらず、薬物アレルギーもなかった。遺伝性血管性浮腫(HAE)の診断が、(1)寛解後とその後の血管性浮腫の発作時の主要補体成分の血液測定、(2)C1INH 定量・定性試験に基づいて下された。両方の血液検査において、正常範囲を大きく下回る補体タンパク質はどれか。

- a. C1q
- b. C3
- c. C4
- d. C5
- e. C9

解 答

答13-1

- A. 病原体の中には、肺炎レンサ球菌のように血清型と呼ばれる抗原性が異なる複数の株が存在するものがある。ある血清型に感染した際に産生される抗体や記憶B細胞は、同じ血清型の再感染では宿主を感染から守るが、同じ病原体の異なる血清型への初感染では、異なるエピトープを発現しているため、感染から防御することができない。このように形成される免疫応答は血清型特異的である。
- B. 進化の結果、肺炎レンサ球菌には、莢膜多糖抗原が異なる少なくとも90種類の血清型が生まれた。異なる血清型に新たに感染した場合、効果的な二次免疫応答ではなく、新しい株への一次免疫応答が引き起こされる。このことは、宿主内での病原体の生存期間を延ばし、新しい宿主への感染の可能性を高めるため、病原体にとって有利である。

答13-2

b

答13-3

- A. CMVは次のようなウイルスタンパク質の産生を介してMHCクラスI分子の機能を阻害する。(i)MHCクラスIをプロテアソームへ輸送することによって分解させるタンパク質。(ii)プロテアソームへの近接を妨害することによって抗原ペプチド生成を阻害するタンパク質。(iii)TAPまたはタパシントタンパク質の活性をそれぞれ阻害することによってMHCクラスI分子へのペプチドの輸送や積載を阻害し、結果としてMHCクラスI分子を小胞体に止めるタンパク質。
- B. CMVは次の(i)~(iii)の仕組みでNK細胞による細胞傷害を妨害する。(i)NK細胞の抑制性受容体LILRB1と結合するMHCクラスIのH鎖に相同なタンパク質を産生する、(ii)HLA-Eと結合するCMV由来のリーダーペプチドを産生することによってNK細胞の抑制性受容体CD94: NKG2AによるHLA-A, B, Cの発現の監視を可能にする、(iii)NK細胞の活性化受容体NKG2DのリガンドであるMIC-AやMIC-Bの発現を低下させるタンパク質を産生する。これらのタンパク質の作用により、NK細胞が有するMHCクラスI分子の発現が低い細胞を認識する能力や細胞傷害機構に関与する能力が抑制される。

答13-4

- A. C3またはC4の機能欠損では、抗原と抗体からなる免疫複合体がC3またはC4と結合せず、その結果、免疫複合体の除去を促進する貪食細胞上の補体受容体と結合しないため、免疫複合体のクリアランスが低下する。
- B. 免疫複合体が血中に蓄積し、組織に沈着することで組織に直接ダメージを与える。さらに抗体のFc領域がFc受容体に結合することで貪食細胞を活性化し、炎症を引き起こし組織にダメージを与える。
- C. ナイセリア属の細菌に対する感受性亢進。C5~C9は、溶菌につながる細菌膜上の膜侵襲複合体を形成するのに必須である。これらの成分のいずれかが欠損すると、複合体は形成されない。補体による溶菌は、ナイセリアに対する重要な宿主防御手段であるためナイセリア属に対する感受性が亢進する。

答13-5

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

答13-6

d

答13-7

b

答13-8

- A. 自然免疫において、NK細胞はIFN- γ を産生し、これがマクロファージを活性化し、これによりマクロファージはIL-12を産生する。NK細胞はこのIL-12によって活性化され、さらにIFN- γ を放出し、マクロファージの活性化状態を維持する。マクロファージは貪食エフェクター機構を働かせ、炎症性サイトカインを分泌する。
- B. 適応免疫において、T細胞はマクロファージから分泌されるIL-12の影響を受けて T_{H1} 細胞へと分化する。 T_{H1} 細胞はT細胞受容体とMHCクラスIIが提示するペプチドとの結合を介してマクロファージと結合し、IFN- γ を分泌してマクロファージを活性化して、小胞内病原体を殺菌する。また、IL-12はCD8 T細胞を誘導してIFN- γ を産生させ、マクロファージの活性化を強化する。
- C. IFN- γ 受容体かIL-12受容体のいずれかに欠陥があると、これらの相互活性化プロセスは失われる。

◎13-9

b, d

◎13-10

e

◎13-11

b, c, f

◎13-12

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

◎13-13

d

◎13-14

a, e, f

◎13-15

正解はcである。理由：HAEは、C1INHの産生不全による常染色体顕性遺伝の免疫不全症である。セリンプロテアーゼであるC1rとC1sの制御が失われるとC2とC4が過剰に切断され、血管内で消費されて、血管作動性C2aフラグメントが産生される。C1INHは血液凝固に必要なセリンプロテアーゼも制御しているため、HAEではもう1つの血管作動性物質であるブラジキニンも過剰に産生される。C2aとブラジキニンの複合的作用により、血管透過性が亢進し浮腫を生じる。補体活性化のマーカーである血清補体C4のレベル低下は、HAEの特徴的な所見である。C4レベルは発作時だけでなく、寛解期においても低くなる。C1qとC3は、C2やC4と同様に古典経路の初期成分であるが、HAEにおいてはそのレベルは正常である。膜侵襲複合体を形成する末端補体成分であるC5とC9も、HAEでは正常である。