

第12章 自然免疫と適応免疫の共進化

問12-1

図12.1は、自然免疫と適応免疫の進化について考えられる3つのモデルである。 $\gamma\delta$ 型T細胞やNKT細胞の特徴を踏まえて、どのモデルが最も支持されるか説明せよ。

問12-2

NK細胞が、適応免疫の特定の構成要素と相互作用することにより、抗原に対して高度に特異的な応答が可能となる仕組みを説明せよ。また、このプロセスの名称を答えよ。

問12-3

細胞傷害性Tリンパ球とは異なり、NK細胞は_____しない。下線部に当てはまるものをすべて選べ。

- サイトカインを分泌
- 適応免疫応答に関与
- T細胞受容体遺伝子を再編成
- 発生と機能にMHCクラスI分子を使用
- 細胞傷害性顆粒を放出
- CD3分子を発現

問12-4

NK細胞は_____を発現する。下線部に当てはまるものを選べ。

- 感染によって引き起こされるヒト細胞表面の変化を認識する受容体
- 細胞ストレスを感知する受容体
- IgG Fc領域に対する受容体
- Toll様受容体
- 上記すべて

問12-5

A列の用語とB列の説明を一致させよ。

A列	B列
a. CD94:NKG2A	1. CMV感染時に多くのNK細胞上に存在する。
b. ITIM	2. HLA-A, B, Cのリーダー配列ペプチドを提示する。
c. NKG2D	3. Vavを脱リン酸する。
d. MIC-AおよびMIC-B	4. 多くのNK細胞の抑制性受容体

- SHP-1
- HLA-E
- CD94:NKG2C
- すべてのNK細胞の活性化受容体
- ストレスタンパク質
- NKG2Aの細胞質内尾部に存在する

問12-6

CD94:NKG2Aが認識するリガンドと抑制性の細胞傷害性細胞免疫グロブリン様受容体(KIR)が認識するリガンドの基本的な違いを述べよ。

問12-7

A列の用語とB列の説明を一致させよ。

A列	B列
a. NK細胞の教育	1. KIR遺伝子のランダムな発現パターン
b. 遺伝子構成の多様性	2. 同じ機能をもつ2つの異なるタンパク質
c. フレームワーク遺伝子	3. すべてのKIRハプロタイプに共通している遺伝子
d. 不均一な発現	4. ハプロタイプによってKIR遺伝子の数と種類が異なる。
e. 収斂進化	5. 抑制性受容体と同属のMHCクラスI分子との相互作用

問12-8

A. NK細胞受容体CD94:NKG2Aのリガンドについて説明せよ。

B. なぜ標的細胞上のCD94:NKG2Aリガンドの濃度が、古典的MHCクラスI分子の有無の有効な指標となるのか答えよ。

C. CD94:NKG2Aリガンドが、MHCクラスI分子の多型性に比較的影響を受けないNK細胞による、非健常細胞を検出する一般的なメカニズムと考えられているのはなぜか説明せよ。

問12-9

内皮細胞プロテインC受容体(EPCR)の結合溝は_____に結合し、それを_____に提示する。

- リン酸化抗原； $V_{\gamma}9:V_{\delta}2$ T細胞
- MIC-AまたはMIC-Bタンパク質；NK細胞
- スルファチド； $V_{\gamma}:V_{\delta}1$ 型T細胞

- d. リン脂質； $V_{\gamma}4:V_{\delta}5$ T細胞
- e. 脂質抗原； $V_{\alpha}24-J_{\alpha}18:V_{\beta}11$ NKT細胞

問12-10

$\gamma\delta$ 型T細胞に関する次の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- a. $V_{\gamma}9:V_{\delta}2$ T細胞受容体は遊離のリン酸化抗原を認識できず、認識と活性化のために2つの抗原提示分子が必要である。
- b. $V_{\gamma}7:V_{\delta}1$ 型T細胞は、CD1dによって提示される脂質抗原に特異的である。
- c. $V_{\gamma}9:V_{\delta}2$ T細胞は、細菌が独自に産生するリン酸化抗原によって活性化され、自己のリン酸化抗原を認識することができない。
- d. $\gamma\delta$ 型T細胞は、細胞傷害性CD8 T細胞とは異なり、ウイルス感染細胞を殺傷することができない。
- e. $\gamma\delta$ 型T細胞は、免疫応答において抗体依存的に細胞を傷害し、サイトカインを放出する。

問12-11

CD1ファミリーのタンパク質に関する次の記述のうち、正しいものはどれか。

- a. CD1結合溝は、MHCクラスI分子の結合溝と非常によく似ている。
- b. 脂質抗原はCD1に高い親和性で結合し、交換されることはほとんどない。
- c. CD1は、CD1c、CD1d、CD1eとして知られる3つのMHCクラスI様H鎖からなり、それぞれ異なる機能群に属している。
- d. CD1分子は β_2 ミクログロブリンとヘテロ二量体を形成する。
- e. CD1d分子がスルファチドを $\gamma\delta$ 型T細胞に提示する場合にT細胞を活性化するためには、 γ 鎖と δ 鎖両方の3つのCDRループがすべて関与していなければならない。
- f. CD1遺伝子は6番染色体上のHLA複合体に位置している。

問12-12

CMV感染に関する次の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- a. CMVはMHCクラスIの細胞表面での発現を抑制する。
- b. CMV感染者では、感染を制御した場合にNK細胞の拡大が維持される。
- c. CMV感染を制御するNK細胞は、HLA-Eを認識する抑制性受容体を発現している。
- d. NK細胞の教育は、NK細胞がCMV感染細胞を認識した後、末梢で行われる。
- e. CD94:NKG2Cを発現するNK細胞は、グランザイムBを

放出してCMVに感染した標的細胞を殺傷する。

問12-13

後期エンドソームとリソソームに存在する脂質輸送タンパク質の一例はどれか。

- a. CD1a
- b. CD1b
- c. CD1c
- d. CD1d
- e. CD1e

問12-14

CD1拘束性 $\alpha\beta$ 型T細胞が抗酸菌病原体の脂質抗原に反応するために使用しないCD1分子はどれか？

- a. CD1a
- b. CD1b
- c. CD1c
- d. CD1d

問12-15

CD1a、CD1b、CD1cに関する以下の記述のうち、誤っているものを選べ。

- a. CD1dよりも組織への分布が限定されている。
- b. CD1bはCD1eと結合して脂質の輸送を行う。
- c. アダプタータンパク質の助けを借りて、細胞内の異なる場所にあるエンドソーム小胞を循環している。
- d. 異なるサイズの抗原結合部位をもつ。
- e. いずれも脂質抗原を提示する。
- f. 細胞表面とエンドソームの間で絶えず循環し、抗原の交換を可能にする。
- g. CD1bは同時に複数の抗原を収容することができる。
- h. ダブルポジティブの胸腺細胞によって発現され、CD1拘束性T細胞の正の選択を促進する。
- i. NKT細胞に抗原を提示する。

問12-16

NKT細胞に関する次の記述のうち、誤っているものをすべて選べ。

- a. $\alpha\beta$ 型T細胞受容体を発現する。
- b. ダブルポジティブ胸腺細胞上のCD1a、CD1b、CD1c、CD1dによって提示される自己脂質によって、胸腺内で正の選択を受ける。
- c. NKG2Dを発現する。
- d. ペプチド抗原を認識しない。

- e. 脂質・糖質抗原で活性化される。
- f. 活性化には2つのシグナルを必要とする。1つはT細胞受容体から、もう1つはCD28から。
- g. マクロファージ、樹状細胞、B細胞、好中球を含むさまざまな白血球と同族として相互作用する。
- h. CD8 T細胞に匹敵する限定的なエフェクター反応を示す。
- i. CD4またはCD8を発現するが、両方を同時に発現することはない。
- j. IL-12に高い反応性を示す。
- k. 保存された $V_{\alpha}24-J_{\alpha}18:V_{\beta}11$ からなるT細胞受容体を発現している。

問12-17

- A. 粘膜関連インバリエントT細胞(MAIT細胞)がMHCクラスI関連タンパク質MR1と共進化してきた証拠を示せ。
- B. MR1タンパク質がヒトの間で高度に保存されていることは、なぜ有益なのか答えよ。

問12-18

妊娠35週目、Nia Martinは激しい頭痛、悪心、腹痛、視力障害に襲われた。医師に連絡したところ、これらは妊娠高血圧腎症の症状であると告げられた。病院で検査を受けたところ、血小板の減少、尿タンパク質、高血圧が認められ、妊娠高血圧腎症と診断された。HLA検査の結果、NiaはHLA-CのC1エピトープをホモ接合でもっていることが判明した。産科医は、妊娠高血圧腎症や子癇発作のリスクが早産のリスクより高いために、分娩誘発を勧めた。Niaの妊娠高血圧腎症の原因について、

正しい記述をすべて選べ。

- a. DNA配列の決定により、NiaはKIRハプロタイプA、Aであることが判明した。
- b. DNA配列の決定により、NiaはKIRハプロタイプB、Bであることが判明した。
- c. HLAハプロタイピングの結果、Niaとその新生児はともに同じC1 HLA-Cアレルをホモ接合でもつことが判明した。
- d. Niaの妊娠高血圧腎症は、NK細胞上の活性化受容体が引き金となり、妊娠中の胎児の胎盤深部への侵入と過栄養につながったためと考えられる。
- e. Niaの妊娠高血圧腎症は、NK細胞上の抑制性受容体が引き金となり、妊娠中の胎児の浅い胎盤侵入と栄養不足につながったためと考えられる。

問12-19

問12-18における、Niaの妊娠に関する記述を参照して答えよ。妊娠前、彼女のNK細胞は教育期間を経ていた。このNK細胞の教育について、正しい記述をすべて選べ。

- a. NK細胞の教育期間中、抑制性受容体はSHP-1を活性化し、その結果Vavが脱リン酸される。
- b. Niaの発育中のNK細胞は、HLA-CのC2エピトープを認識する抑制性受容体を発現していたはずである。
- c. NiaのNK細胞は、C1エピトープをもつHLA-Cの発現の減少を探るように教育されていたはずである。
- d. NK細胞の教育は、グランザイムBのアップレギュレーションに関連している。
- e. NK細胞の教育は二次リンパ系器官で行われる。

解 答

答12-1

第3のモデルである。自然免疫と適応免疫の共進化(自然免疫の構成要素が適応免疫に組み込まれ続け、適応免疫の構成要素が自然免疫の一部となる)については、 $\gamma\delta$ 型T細胞とNKT細胞に関するわれわれの理解も裏付けとなっている。 $\gamma\delta$ 型T細胞は、T細胞受容体が遺伝子再編成したものであり、MHC様分子との関連で抗原を認識するという点では、従来のT細胞と同じである。しかし、 $\gamma\delta$ 型T細胞は、抗原認識をT細胞受容体だけに依存しないこと、 $\gamma\delta$ 型T細胞受容体が従来のT細胞の $\alpha\beta$ 型TCRに比べてはるかに多様でないこと、従来のT細胞よりもはるかに速く活性化して応答できることなど、自然免疫にかかわる細胞と多くの特徴を共有している。同様に、NKT細胞は遺伝子再編成された $\alpha\beta$ 型T細胞受容体を発現しているが、その受容体は高度に保存されており、1本の α 鎖、 $V_{\alpha}24$ - $J_{\alpha}18$ と限られた数の V_{β} 鎖のみを用いている。NKT細胞は $\gamma\delta$ 型T細胞と同様に、末梢で活動する体制にあり、他の自然免疫系と同様に、感染後4時間以内にエフェクター反応を発揮することができる。NKT細胞は、MHC様分子CD1dによって提示される脂質および糖脂質の抗原を認識するという適応的な特徴をもつ。

答12-2

NK細胞は、T細胞受容体や免疫グロブリン遺伝子を再編成しないため、細胞表面に特異性の高い抗原受容体を発現していない。しかし、Fc γ RIIIa(CD16a)を発現しており、IgGが標的細胞表面や免疫複合体中の特異的受容体に結合すると、IgGのFc部分と結合する。この結合により、NK細胞は活性化され、細胞傷害性をもつようになる。このようにして、NK細胞は高度に特異的な方法で免疫応答に参加できるようになる。このプロセスは、抗体依存性細胞傷害として知られている。

答12-3

c, f

答12-4

e

答12-5

a-4 ; b-7 ; c-5 ; d-6 ; e-3 ; f-2 ; g-1

答12-6

ともにHLA-A, B, Cを認識するが、その機構は異なる。CD94:NKG2AはHLA-A, B, Cのリーダー配列が切断されたペプチドを認識し、その後HLA-Eによって細胞表面に提示される。KIRは、HLA-A, B, Cの2本の α ヘリックスの頂点を含む領域とKIRフットプリントと呼ばれるペプチドを認識することにより、細胞表面の特定のアロタイプのHLA-A, B, C分子に結合する。

答12-7

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

答12-8

- CD94:NKG2Aのリガンドは、多型性に富んだMHCクラスI分子HLA-A, B, CのH鎖リーダー配列由来のペプチドを提示する、保存されたMHCクラスI分子であるHLA-Eである。
- このリガンドは、細胞内にHLA-A, B, CのH鎖が安定的に供給されている場合にのみ発現する。もし、これらのタンパク質の供給が途絶えた場合(例えば、細胞内のリボソームがおもにウイルスのタンパク質合成に使われるウイルス感染時には、リーダーペプチドが小胞体の内腔に供給されず、HLA-Eに結合することができなくなる。HLA-Eは小胞体内にとどまり、細胞表面でのレベルは低下する。
- HLA-E自体は基本的に単一の遺伝子型であり、遺伝子多型のあるHLA-A, HLA-B, HLA-Cタンパク質のリーダー配列からのペプチドのみが必要であるが、これらは異なるアイソフォーム間で比較的よく保存されている。このため一般にMHCクラスIには遺伝子多型が多いにもかかわらず有効に機能する。

答12-9

d

答12-10

a, b, e

答12-11

d

答 12-12

a, b, e

答 12-13

e

答 12-14

d

答 12-15

i

答 12-16

b, f, h

答 12-17

A. MAIT 細胞は、 $V_{\alpha}7.2-J_{\alpha}33$ にコードされる α 鎖と $V_{\beta}2$, $V_{\beta}13$, または $V_{\beta}22$ V 遺伝子断片からなる β 鎖をもつ限られた数の T 細胞受容体を発現している。MR1 を認識する T 細胞受容体 α 鎖のアミノ酸は生殖細胞でコードされているため、この α 鎖は体細胞遺伝子再編成の際に高い頻度

で形成され、MR1 を認識できる T 細胞を生み出す可能性が高くなる。これらの結果は、MR1 と T 細胞受容体 α 鎖の遺伝子セグメントの共進化と一致する。

B. MAIT 細胞は、共生微生物によるビタミン B 合成の産物である有機分子を提示した MR1 分子を認識する。急速に進化するウイルスや細菌の抗原とは対照的に、これらの代謝中間体は 6,500 万年以上も変化していない。リガンドが保存されていることを考えると、抗原結合部位を更新した新しい MR1 バリエーションをもつことのメリットはない。したがって、MR1 の新しいバリエーションには選択的な利点がなく、MR1 のアミノ酸配列が保存されていることで MAIT 細胞との共進化が促進される。この状況は、多型の多い古典的な MHC クラス I およびクラス II 遺伝子の状況とは対照的である。

答 12-18

a, e

答 12-19

a, c, d