

解答

答 1-1

d

答 1-2

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

答 1-3

b

答 1-4

a

答 1-5

多くの場合、リンパ球が活性化して適応免疫応答を起こすためには、感染に対する自然免疫応答が必要である。自然免疫応答では、病原体関連分子によって活性化されたマクロファージなどがサイトカインを放出し、炎症を促進し、感染の拡大を遅らせ、二次リンパ組織における適応免疫応答の活性化に貢献する。

答 1-6

b, d, e

答 1-7

a

答 1-8

d

答 1-9

c, d, e, f

答 1-10

c

答 1-11

a

答 1-12

e

答 1-13

- A. 一次(または中枢)リンパ組織は、骨髄(胎児の場合は肝臓)と胸腺で、おもな二次(または末梢)リンパ組織は、リンパ節、脾臓、粘膜関連リンパ組織(MALT)である。さらに、扁桃、アデノイド、虫垂、パイエル板などの腸管関連リンパ組織(GALT)、気管支関連リンパ組織(BALT)などがある。
- B. 一次リンパ組織とは、リンパ球が発生を完了し、潜在的な病原体の認識と反応に必要な成熟状態に達する解剖学的部位である。B細胞は骨髄と胎児肝臓で成熟し、T細胞は胸腺で成熟する。どちらのリンパ球系細胞も共通の造血幹細胞から発生する。二次リンパ組織は、リンパ球が抗原と出会い、免疫応答が誘導される解剖学的部位である。抗原は、輸入リンパ管を通じて二次リンパ組織に運ばれ、抗原特異的受容体をもつリンパ球を活性化する。

答 1-14

b

答 1-15

正解はcである。理由：先天性無脾症は遺伝性で、脾臓の発育に必要なリボソームタンパク質SAが発現されないことが原因である。Janiceは実の両親のどちらかから原因遺伝子を受け継いだ。肺炎レンサ球菌のような、多糖からなる厚い莢膜に包まれて貪食されにくい細菌の感染は、先天性無脾症の子供にとって特に問題となる。脾臓は血液をろ過するリンパ組織で、こうした細菌が血流に乗って敗血症を引き起こすのを防ぐ役割を担っている。抗菌ペプチドは上皮表面の防御に役立つので、抗菌ペプチドが欠損しているだけでは、このような劇的な血液感染症は起こらない。免疫グロブリンやT細胞受容体が欠損したり、補体が活性化されなければ、血流中の当該細菌だけでなく、別の多くの細菌感染症のリスクも高まるだろう。もしこれらのタンパク質のいずれかが機能していなければ、Janiceは出生時からより多くの感染症に罹患していたはずである。

解答

答2-1

b

答2-2

d

答2-3

自然免疫応答は、進行中の感染症が起こっている部位で反応できるような適切な形態でなければならない。病原体が細胞外の領域や表面に存在すると、補体や抗菌ペプチドなどの可溶性分子がその排除を担う。しかし、病原体の中には、核や細胞質といった細胞内の領域に存在するものがある。核や細胞質で病原体が複製する際には、自然免疫機構はより攻撃的に作用し、感染細胞を死滅させる。

答2-4

b

答2-5

d

答2-6

c

答2-7

d

答2-8

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

答2-9

e

答2-10

c

答2-11

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

答2-12

a

答2-13

a

答2-14

正解は d である。理由：通常、ヒト細胞上で C5b、C6、C7、C8 の複合体による C9 の動員を抑制する補体制御タンパク質 CD59（プロテクチン）がないと、3つの補体経路すべてによる膜侵襲複合体の形成が十分に抑制されず、宿主細胞は溶解に対する感受性が高くなる。この複合体の形成を開始するためには、最初に C5 が C5b に転換されるため、エクリズマブによって C5 が阻害されると、C5b が利用できなくなり、赤血球は溶解から免れる。選択肢 a は不正解：アナフィラトキシンは C5 ではなく C5a であり、赤血球溶解を引き起こすのは炎症ではなく膜貫通孔の形成であるため。選択肢 b は不正解：C5 転換酵素の形成には C5 は必要ない。C3b₂Bb が第二経路 C5 転換酵素であり、C4b2a3b がレクチン経路と古典経路の C5 転換酵素である。選択肢 c は不正解：GPI アンカーの形成は C5 によって阻害されない。C5 が機能している健常者でも、代謝経路に欠陥がなければ GPI アンカーを形成することができる。

答2-15

正解は b である。理由：I 因子がない場合、第二経路 C3 転換酵素 C3bBb が、感染がない場合でも常に形成される。その結果、血液、リンパ、その他の細胞外液中の C3 プールが枯渇し、その濃度が、補体活性化の第二経路に依存した自然免疫応答に必要な濃度の閾値以下まで低下する。莢膜を有する細菌は、オプソニン C3b が重要な役割を果たすオプソニン化依存的に排除されるため、I 因子欠損患者では特に脅威となる。

解 答

答3-1

a, d, e, g, h

答3-2

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

答3-3

b, g

答3-4

d

答3-5

c, d

答3-6

a, c, d, e, f

答3-7

b

答3-8

第1段階：毛細血管の拡張は、活性化した内皮に発現する接着分子の一種であるセレクトリンに好中球のシアリル Lewis^x 糖鎖が結合し、内皮セレクトリンと可逆的に結合して内皮に沿って転がり好中球の速度が遅くなっていく、ローリング接着と呼ばれる過程である。第2段階：ケモカイン CXCL8 が好中球のケモカイン受容体 CXCR1 および CXCR2 に結合すると、好中球のインテグリン LFA-1 と CR3 は構造が変化し、内皮接着分子 ICAM-1 と ICAM-2 への親和性が増加する。好中球は血管内皮と強固な結合を行い、内皮に固定され、ローリングが停止する。第3段階：好中球は内皮細胞の間隙を押し進む。この過程は、血管外遊走と呼ばれる。基底膜に到達すると、好中球から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が分解され、血管外遊走のプロセスは完了する。第4段階：感染組織への移動は、感染組織内の活性化マクロファージによって作り出された CXCL8 濃度勾配によるものである。CXCL8 受容体をもつ好中球は、感染組織に到着するまで CXCL8 濃度の最も高いところに向かって移動し、さらに自身も CXCL8 を分泌して、感染巣へのさらなる好中球の移動を助ける。

答3-9

a

答3-10

- A. a-1, 5 ; b-1, 2, 5 ; c-1 ; d-5 ; e-2 ; f-6 ; g-4, 6 ; h-3 ; i-3
- B. (i) サイトカイン IL-1 β , IL-6, CXCL8, IL-12, TNF- α 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、ウイルスに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は、I 型インターフェロンを大量に産生する。

答3-11

f

答3-12

e

答3-13

b, c, f

答3-14

c

答3-15

a, b, c, e, g

答3-16

正解は b である。理由：NEMO (IKK のサブユニット) の変異は、I κ B のリン酸化とそれに続く細胞質での NF- κ B からの解離に必要である IKK の活性を低下させる。その結果、NF- κ B は核への移行が阻害され、転写因子として TNF- α などの炎症性サイトカインや、発生や免疫に関与するタンパク質の合成を行えなくなる。選択肢 a は、慢性肉芽腫性疾患を引き起こす NADPH オキシダーゼの欠損の結果として生じる。選択肢 c は、GPI アンカーの形成不全により DAF, HRF, CD59 が形成されない結果起きる。デフェンシンを作っているのはマクロファージではなく腸管のパネート細胞で、その合成は NF- κ B に依存しないため、選択肢 d は正しくない。最後に、IFN- α の発現は NF- κ B に非依存的で、代わりにインターフェロン応答因子 7 (IRF7) によって制御されているので、選択肢 e は正しくない。

解答

答4-1

c

答4-2

a

答4-3

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

答4-4

c, d

答4-5

d, b, e, a, c

答4-6

c

答4-7

c, d

答4-8

e

答4-9

b

答4-10

a-1, 2, 5, 9 ; b-7 ; c-6, 7, 10 ; d-1, 2, 3, 4, 6, 8, 11 ; e-2

答4-11

b

答4-12

b

答4-13

d

答4-14

体細胞組換え	体細胞変異
a	a
b	c
	d

答4-15

b

答4-16

正解はfである。理由：AliyaはIgM抗体を産生しているのに、免疫グロブリンを完全に欠損する無 γ グロブリン血症とは明らかに異なる。父親の免疫グロブリン値が基準範囲内で、患者が女兒であることから、X連鎖高IgM症候群の可能性は非常に低い。また、IgG産生が認められないため、IgA欠損症も除外できる。急性リンパ性白血病の患者にはクラススイッチの異常はなく、重症複合免疫不全症の患児は治療しない限り1歳未満で死亡する。したがって、父親および母親由来の両方のAID遺伝子の欠損が最も可能性の高い原因である。AIDはクラススイッチと体細胞高頻度突然変異の両方に必要で、これはAliyaの症状、すなわちIgMは産生できるが他のクラスの抗体は産生できないという状態をよく説明する。両親はともにAID欠損のヘテロ接合性保因者ではあるが、免疫不全を起こさないだけのAIDを産生しているのであろう。

解 答

答 5-1

c, e

答 5-2

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

答 5-3

b

答 5-4

b, d

答 5-5

e

答 5-6

c

答 5-7

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

答 5-8

a

答 5-9

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

答 5-10

a, c, e, f, h

答 5-11

b

答 5-12

c

答 5-13

b, d, e

答 5-14

d

答 5-15

HLA クラス I とクラス II のアイソタイプは、両方の染色体から発現する。3つの HLA クラス I 遺伝子について、それぞれの遺伝子がヘテロ接合であると仮定すると、発現しうる異なる MHC クラス I 分子 α 鎖の最大数は 6 種類になる。 β_2 ミクログロブリンは不変なので、これは 6 種類の MHC クラス I 分子が生成される可能性があることを意味する。MHC クラス II 分子については、完全なヘテロ接合性と 2 つの機能的 DRB 遺伝子 (*DRB1* と *DRB3, 4, 5*) が両方の染色体上に存在すると仮定すると、発現しうる MHC クラス II 分子の最大数は 16 種類になる。 α 鎖と β 鎖の両方が多型である HLA-DP と HLA-DQ では、それぞれのアイソタイプについて 4 種類の分子を作ることができる。つまり、同じ染色体(それぞれ母方と父方)にコードされた α 鎖と β 鎖から 2 種類、母方と父方の染色体にコードされた α 鎖と β 鎖の組み合わせで 2 種類ということになる。HLA-DR 分子は 2 つの DRB 遺伝子を用いて 4 種類(HLA-DRA 遺伝子には多型性がない)、HLA-DM と HLA-DO はそれぞれ 2 種類ずつ作ることができる。したがって、発現可能な MHC クラス I およびクラス II 分子の総数は 22 種類となる。(補足説明：クラス II は DP 4 種類、DQ 4 種類、DR 4 種類、DM 2 種類、DO 2 種類で 16 種類)

答 5-16

正解は b である。理由：ヘテロ接合の個体は、2 種類の異なるペプチド結合の特異性(各 HLA アロタイプが 1 つずつ貢献)を受け継ぐという利点がある。したがって、この個体の HLA 分子は、新規ウイルスからのペプチドを結合して、T 細胞に提示できる可能性が高くなる。言い換えれば、この抗原提示により、CD4 と CD8 の両方の T 細胞が関与する防御的な免疫応答が生じる可能性がより高くなる。一方、ホモ接合の個体は各 MHC 遺伝子について 1 つのアレルしか受け継がないため、より限られたレパートリーのペプチドしか結合しないことになる。HIV の流行に際して、HLA 遺伝子座がヘテロ接合である個体が HIV 感染後 AIDS に移行するまでの期間が長かったことは、ヘテロ接合の個体の優位性を示している。T 細胞受容体や B 細胞受容体にみられるような、個体内での MHC 遺伝子座の体細胞組換えは起こらないということが重要である。各々の個体は MHC 遺伝子を受け継ぎ、自然選択によりヒト集団で観察されるような多型が生じることになる。

答5-17

正解はbである。理由：CIITAはMHCクラスII遺伝子発現のための主要な転写調節因子である。CIITAが機能的に欠損すると、すべてのMHCクラスII遺伝子とインバリエント鎖遺伝子の発現が障害され、胸腺内でのCD4 T細胞の発達と機能に負の影響を及ぼすようになる。このことはChristinaの身体でCD4 T細胞が激減しただけでなく、低 γ グロブリン血症を起こしたことから明らかである。HLA-DQの変異では、他のMHCクラスIIアイソタイプを検出できないことの説明にはならない。B細胞とT細胞の両方が存在することからRAG-1の欠損も除外される。RAG-1欠損では免疫グロブリンとT細胞受容体の両方の遺伝子再編成ができなくなるからである。TAP-1はMHCクラスIIの発現には関与せず、MHCクラスIの発現に影響する。CD3 ϵ の欠損はあらゆるT細胞応答に障害をきたすが、今回の同種異系のB細胞を含む試験管内の機能

検査ではそのような障害は観察されなかった。

答5-18

正解はdである。理由：小胞体から細胞表面にペプチド断片を運ぶにはペプチドがMHCクラスI分子と結合していなければならないので、小胞体の内腔にペプチド断片を運ぶ働きをもつTAP-1あるいはTAP-2の欠損は細胞表面でのMHCクラスI分子の発現を抑制する。MHCクラスI分子の発現が低いことはCD8 T細胞の数が少ないことの説明となる。これは、MHCクラスI分子の発現が著しく低い場合、MHCクラスI拘束性CD8 T細胞は胸腺での正の選択を受けることができないからである。HLA-DM、(CLIPを生成する)インバリエント鎖、CIITAの欠損は抗原提示のMHCクラスII経路に影響するが、MHCクラスI経路には影響しないと考えられている。

解 答

答 6-1

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

答 6-2

b

答 6-3

c

答 6-4

a

答 6-5

d

答 6-6

a

答 6-7

c

答 6-8

e

答 6-9

e

答 6-10

a

答 6-11

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

答 6-12

a

答 6-13

A. B細胞腫瘍を構成している細胞は、形質転換の結果、無秩序に増殖するようになった1つの細胞に由来する。そのうえ、形質転換したB細胞はそれ以上成熟しない。この形質転換の前にB細胞がH鎖とL鎖を再編成していた場合、

その後、免疫グロブリンを細胞表面に発現する。腫瘍細胞はすべて同じクローンであるため、これらすべての免疫グロブリンは同じH鎖とL鎖から構成されている。

B. プレB細胞白血病は、L鎖の遺伝子再編成前に形質転換を起こすという点の特徴である。大型プレB細胞の段階で形質転換が起こると、その後、 μ H鎖と代替L鎖(VpreBおよび $\lambda 5$)からなる免疫グロブリンが細胞表面に発現する。小型プレB細胞の段階で形質転換が起こった場合は、細胞表面にはわずかしか、あるいはまったく免疫グロブリンは発現しない。なぜなら、この段階では代替L鎖の発現が停止しており、さらに μ H鎖は小胞体中に保持されているからである。一方、正常な未熟B細胞は形質転換を行わないため、 μ H鎖と κ L鎖または λ L鎖からなるIgMを発現する。

答 6-14

a, c, d, e, f

答 6-15

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

答 6-16

正解はbである。理由：多発性骨髄腫は、骨髄で悪性形質転換を起こした1個の形質細胞の増殖に由来する。比較的狭い骨髄内の空間が腫瘍細胞集団で満たされるまで増殖するため、赤血球と好中球の分化が抑制されて貧血と好中球減少症が起こる。腫瘍は1個の形質細胞に由来するため、血清IgGはほぼ単クローン性である。また、IgG λ 多発性骨髄腫であることから、ベンス・ジョーンズタンパク質は κ 鎖ではなく λ 鎖である。免疫グロブリンの多様性が限られ、好中球も減少していることから免疫的に無防備な状態となるので、多発性骨髄腫の患者は化膿性細菌感染症に対し感受性が高くなる。

答 6-17

正解はbである。理由：X連鎖無 γ グロブリン血症はおもに男児にみられるX連鎖潜性遺伝を示す病気であり、B細胞の分化が障害され、B細胞と血清免疫グロブリンが存在しないことが特徴である。具体的には、ブルトンチロシンキナーゼ(BTK)に欠陥があり、これによりB細胞の分化段階の進行に必要な正常なシグナル伝達が損なわれる。血清中にIgGおよびIgMが存在しないため、患者は莢膜保有細菌による感染に

特に感受性が高くなる。なぜなら、Fc受容体を介して化膿性細菌を貪食することができず、補体活性化およびオプソニン化がこれを除去する唯一の手段となるからである。IgMが欠損しているため高IgM症候群は除外できる。慢性肉芽腫症もX連鎖性疾患であるが、低 γ グロブリン血症とは関連していない。

慢性肉芽腫症における持続的な抗原刺激は、高 γ グロブリン血症を引き起こす。CD4およびCD8 T細胞が存在するため、T細胞が完全に欠損するRAG-1/RAG-2タンパク質の欠損症や、CD8 T細胞が欠損するI型ペアリンパ球症候群(MHCクラスI欠損症)は除外できる。

解 答

答7-1

c

答7-2

b

答7-3

d, e

答7-4

a, c

答7-5

e

答7-6

第1のチェックポイントは β 鎖遺伝子座の再編成の後に起こり、 β 鎖が代替 α 鎖であるpT α 鎖と会合し、細胞表面でプレT細胞受容体を形成するかどうかをチェックする。第2のチェックポイントは α 鎖遺伝子座の再編成の後に起こり、 α 鎖と β 鎖が細胞表面でT細胞受容体を形成できるかどうかをチェックする。

答7-7

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

答7-8

a

答7-9

b

答7-10

c

答7-11

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

答7-12

d

答7-13

- ・MHCクラスIIを発現する細胞はプロフェッショナル抗原提示細胞(B細胞, マクロファージ, 樹状細胞), 胸腺上皮細胞, 中枢のミクログリア, 活性化したT細胞(ヒトのみ)である。
- ・マクロファージ, 樹状細胞, 胸腺上皮細胞は胸腺に定住しているか, 胸腺内を循環している。胸腺の皮質上皮細胞はMHCクラスIおよびクラスII分子に自己ペプチドを載せ, CD4・CD8ダブルポジティブ胸腺細胞に提示することにより正の選択に関与している。T細胞受容体 α 鎖および β 鎖の遺伝子再編成に成功したダブルポジティブ細胞がこの選択の対象である。自己MHCと相互作用できるT細胞受容体をもつ細胞だけが正の選択で生き残り, その結果, 自己MHCに特異的なT細胞受容体レパートリーが形成される。自己ペプチド-自己MHC複合体に対する親和性が弱すぎる場合は, その胸腺細胞はアナジー(不応答)の状態になってアポトーシスにより死滅する。負の選択は, 自己MHCと自己ペプチドの複合体に非常に強い親和性をもつT細胞受容体を発現する細胞にアポトーシスが誘導される機構であり, 皮質および髄質の上皮細胞もかかわっていると考えられる。皮質髄質境界領域に常在する胸腺上皮細胞, 循環しているマクロファージおよび樹状細胞が, 自己ペプチド-自己MHC複合体に強い親和性を示すT細胞受容体をもつ, 自己反応性のT細胞を取り除くという役割を果たしている。

答7-14

b, c, d

答7-15

b

答7-16

正解はbである。理由：APECEDは男女ともにみられるまれな常染色体遺伝性疾患であり、血族結婚や共通祖先からの子孫の多い均質的な遺伝背景をもつ民族集団(フィンランド人のような)に多くみられる。この疾患の原因は、AIRE遺伝子の機能喪失変異により、胸腺内のT細胞分化過程で組織特異抗原を発現できなくなることである。これによって、胸腺内で負の選択による自己反応性T細胞の排除ができず、末梢組織で提示された自己抗原に応答してT細胞が活性化する。これはAIREの欠損が原因であり、AIREの過剰発現ではない。血液検査の結果からB細胞数の低下が原因である可能性は除外さ

れ、Raija の日和見感染症はカンジダ症のみである。T 細胞が正常数存在することから、胸腺の発達は正常で胸腺内の正の選

択は機能していると考えられ、ディジョージ症候群は否定される。

解 答

答8-1

a

答8-2

a, b, c, e

答8-3

e

答8-4

d

答8-5

a

答8-6

b, c, d, e

答8-7

d

答8-8

b

答8-9

c

答8-10

免疫応答においてIL-2が α 、 β 、 γ 鎖からなる高親和性のIL-2受容体に結合すると、特異抗原に遭遇したT細胞の増殖と分化が誘導される。活性化T細胞は1日に2～3回分裂し、1週間増え続け、何千もの同一の抗原特異的エフェクターT細胞からなるクローンを産生する。高親和性のIL-2受容体を形成するためには、 α 鎖がもともと発現している β 鎖および γ 鎖と複合体を形成して高親和性受容体を作る必要がある。 β 鎖と γ 鎖からなるIL-2受容体はIL-2に対して低い親和性しかもたない。IL-2と高親和性IL-2受容体がなければ、T細胞は完全に

は活性化できず、分化もクローン増殖もできない。したがって、シクロスポリンAは、IL-2とその受容体の産生を阻害することにより、移植片の外来抗原に対して特異的なT細胞のクローン増殖とエフェクターT細胞への分化を抑制する。これにより、移植片に対する免疫応答が抑制される。

答8-11

c

答8-12

b

答8-13

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

答8-14

c

答8-15

b

答8-16

b

答8-17

正解はbである。理由：らい菌 *Mycobacterium leprae* によって引き起こされるハンセン病には2つの病型がある。らい腫型ハンセン病は、サイトカインIL-4、IL-5、IL-10を産生する T_H2 細胞による応答に偏っているという特徴をもつ。これに対して、類結核型ハンセン病は、IL-2、IFN- γ 、リンホトキシン(LT)を産生する T_H1 細胞による応答に偏っている。Vijayの末梢にみられる病変部位は、結核を起こす結核菌感染ではなく、らい菌感染でみられるものである。なぜならば、らい菌は30°Cで最も増殖するが、結核菌は37°Cで最も増殖するため、おもに肺に病変をきたすからである。おそらくVijayは米国に移住する前に、ハンセン病が風土病となっている南インドでらい菌に感染したのであろう。

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 α 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起さ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_{FH} 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_{FH} 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。

解答

答10-1

c

答10-2

f, h

答10-3

a

答10-4

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

答10-5

c

答10-6

a, c

答10-7

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

答10-8

b, c

答10-9

- i. 粘膜免疫は、反動的というよりむしろ積極的である。腸内に存在する多様な共生微生物に対して、適応的な応答が絶えず行われている。これは、粘膜上皮が破壊された場合に対応できるように粘膜固有層に常在するエフェクターT細胞やエフェクターB細胞によって促進される。このとき中和IgAが分泌され、共生微生物や病原体による侵入

や感染を防ぐ。

- ii. 粘膜免疫は、腸管粘膜の組織損傷を避けるために、炎症の活性化にはより慎重である。その1つの方法が、炎症と炎症性サイトカインの産生を抑制するIL-10を分泌するCD4 T_{reg}細胞の利用である。IgAは補体を活性化しないので、炎症は抑制される。

答10-10

b, e, f

答10-11

c

答10-12

d

答10-13

c

答10-14

b, d, f

答10-15

正解はbである。理由：五量体IgMは二量体IgAと同様にJ鎖をもち、ポリIg受容体を介して粘膜表面上を移動することができる。IgAの不足は、IgMを含むほかの抗体クラスの増加によって補われる。Richardは一時的な選択的IgA欠損であったが、永久的IgA欠損を引き起こす遺伝子欠損の患者でも、その多くは五量体IgMの粘膜分泌によって守られているために無症状である。

解 答

答 11-1

a-誤；b-正；c-誤；d-正；e-誤；f-誤

答 11-2

b

答 11-3

c, f

答 11-4

a, c, e

答 11-5

d

答 11-6

b, d, f

答 11-7

リボソームタンパク質 S6 は、mTORC1 キナーゼの標的である。mTORC1 活性が上昇すると、S6 タンパク質のリン酸化が増加する。どちらの娘細胞も、「全 S6」と標識された 3 番目の図で同様の蛍光レベルを示していることから、S6 タンパク質の濃度は同程度である。しかし右端の図では、樹状細胞に近い娘細胞(右側)でリン酸化 S6 タンパク質(p-S6^{S240/244})の濃度が非常に高くなっている。これは mTORC1 活性が高いことを示している。この娘細胞はエフェクター CD8 T 細胞に分化することが決まっており、mTORC1 活性が低い娘細胞は記憶細胞への分化が決まっている。mTORC1 の非対称な分裂により、娘細胞はそれぞれ異なる細胞運命をたどることになる。

答 11-8

a-3；b-5；c-1；d-2；e-4

答 11-9

b

答 11-10

A. アジュバントは、ヒトのワクチンに含まれる成分で、Toll 様受容体に認識され、自然免疫応答を活性化することにより、非特異的な抗原非依存性の炎症を誘発するものである。

これにより、ワクチン中の特異的抗原に対する適応免疫応答が増強され、記憶細胞の産生が刺激される。

B. ヒト用ワクチンに使用されるアジュバントの例には、リン酸アルミニウムまたは水酸化アルミニウムの一種であるアラム、水中油型乳剤の MF59 と AS03、ヘマグルチニンを含むリポソームであるビロソーム、水酸化アルミニウムとモノホスホリルリピド A を含む AS04、いくつかのワクチンの一部として含まれている細菌成分、例えば DTP(ジフテリア・破傷風・百日咳)ワクチンの一部としての百日咳菌の全菌体がある。

答 11-11

a-4；b-1；c-2, 3；d-2, 4；e-5

答 11-12

c

答 11-13

a-正；b-誤；c-正；d-誤；e-誤；f-誤

答 11-14

b, c, d

答 11-15

正解は d である。理由：これは集団免疫の例で、集団の大部分(または集団全体)に免疫を与えることで、免疫をもたない少数の人々を保護することができる。Madison の保育施設では、MMR(弱毒性麻疹・流行性耳下腺炎・風疹)ワクチンを接種している子供の数が、集団免疫の達成に必要なレベルに達していたため、この病気にかかる確率が最小限に抑えられていたと考えられる。麻疹抗原に対する寛容については、Madison は麻疹に感染した場合に致命的となる免疫学的無反応の状態であるため、彼女が感染しなかったことの説明にはならない。麻疹ウイルスが潜伏している場合は、亜急性硬化性全脳炎と呼ばれる状態に陥ることもあるが、これは最初の麻疹罹患から 2～10 年後に起こる。DTaP ワクチンには、麻疹と交差防御をもたらしかなる決定因子も含まれていない。最後に、MMR ワクチンのウイルスはワクチン接種者から伝播することはなく、妊娠中の人に対してもリスクはないため、Madison がワクチン接種を受けた子供と最近接触したことで感染した可能性は考えられない。

答 11-16

正解は b である。理由：この症例は新生児溶血性疾患についてのものだが、これは母親が RhD (リーサス D) 抗原に陰性で、父親が陽性の場合にのみ問題となる。もし Fatima が RhD⁺ であれば新生児溶血性疾患のリスクはなく、RhoGAM を投与する必要はない。Fatima の胎児が RhD⁻ である場合も、たとえ胎児の血液が母体循環に入ったとしても、RhD 抗原に対するアロ (同種異形) 反応の心配はないと思われる。また Samir が RhD⁻ で胎児が RhD⁺ である場合、夫婦の貞節を仮定すれば Fatima は RhD⁺ であり、したがって Rh 抗原に寛容でなければならない。しかし、Fatima が RhD⁻ で胎児が RhD⁺ の場合はアロ反応が起こり、RhD⁺ の胎児の 2 回目の妊娠は溶血性疾患を伴うリスクが高くなる。母体のアロ抗 RhD IgG 抗体は妊娠中に胎盤を通過して胎児循環に入り、胎児の RhD⁺ 赤血球の溶血を引き起こし、新生児は重篤な貧血状態に陥る。

答 11-17

正解は a と d である。理由：クラススイッチした IgG2a 抗体の産生にあたり、B 細胞は翻訳された S タンパク質によって生成され、MHC クラス II 分子が提示するペプチドに対して反応する CD4 T 細胞から「助け」を受けたと考えられる。インターフェロン γ の産生増加は T_H1 反応を示唆しているが、これは CD8 T 細胞の活性化とともに保護的な I 型免疫を示す。IL-4 は T_H2 反応を引き起こす傾向がある。抗原特異的 CD8 T 細胞数の増加は、翻訳された S タンパク質がペプチドに加工されて MHC クラス I 分子と結合し、CD8 T 細胞が活性化されたことを示している。中和抗体は補体を活性化するのではなく、ウイルス粒子表面に発現している S タンパク質に結合することで、宿主細胞の受容体への結合を阻害する。これは細胞へのウイルス感染を防ぐために有効である。この RNA ワクチンは B 細胞や T 細胞を活性化して能動免疫を誘導するため、受動免疫の例とはいえない。

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 R3A(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良好に保存されている。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

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。

解 答

☉14-1

c, g

☉14-2

d

☉14-3

c

☉14-4

d

☉14-5

c

☉14-6

e

☉14-7

a, c, d, f, g

☉14-8

c, d

☉14-9

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

☉14-10

a, c, f

☉14-11

- A. FcεRII は B 細胞, T 細胞, 単球, 濾胞樹状細胞, 骨髄間質細胞によって合成される。
- B. FcεRII は三量体の細胞膜タンパク質として合成されるが, ADAM10 によって切断されると単量体あるいは三量体の

可溶性 FcεRII として細胞外へ出ていく。可溶性 FcεRII は, B 細胞分化を活性化(三量体)または抑制(単量体)する。

- C. 活性化 B 細胞が IgE の産生を始めると, 細胞表面から三量体の FcεRII が切り出される。可溶性の FcεRII は, B 細胞表面の B 細胞受容体(細胞表面 IgE)や B 細胞補助受容体と複合体を形成する。これにより, B 細胞に対して IgE 産生形質細胞への分化を促進するシグナルが伝達される。

☉14-12

b

☉14-13

c

☉14-14

(i)抗ヒスタミン薬：ヒスタミンが血管内皮細胞上の H₁ 受容体に結合するのを阻害する。(ii)コルチコステロイド：白血球の機能を全般的に抑制する。(iii)アドレナリン：血管を収縮させ, 気道平滑筋を弛緩させる。

☉14-15

正解は c である。理由：NSAIDs は不可逆的にプロスタグランジン合成酵素に結合し, アラキドン酸からのプロスタグランジン産生を誘導するシクロオキシゲナーゼ経路を阻害する。もしプロスタグランジンが産生されなければ, より多くのアラキドン酸が 5-リポキシゲナーゼ経路で利用されることになり, ロイコトリエンの産生が増加する。ロイコトリエンはヒスタミンと類似した作用をもつが, その活性は同じモル比で比較した場合ヒスタミンの 100 倍である。ヒスタミンはアレルギー反応で即座に産生される炎症性メディエーターであるが, ロイコトリエンはアレルギー反応のより後期に合成され, 炎症, 平滑筋収縮, 気道収縮, 粘膜上皮からの粘液分泌を誘発する。アレルギー発作時に患者が NSAIDs を内服すると, ロイコトリエンによる生理反応が悪化し危険な事態を招くおそれがある。

解答

答15-1

a

答15-2

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

答15-3

c, d, f

答15-4

c, f

答15-5

c, e

答15-6

g

答15-7

d

答15-8

b

答15-9

d

答15-10

A. 骨髄破壊療法は、造血細胞移植を受ける前に患者の免疫系を無力化しておくことであり、細胞傷害性薬物と放射線照射によって患者の骨髄を破壊する。

B. この前処置は造血細胞の静脈内注射に先だて行われるが、その理由は、(i)患者の免疫系を無力化して移植片拒絶反応を避けるため、(ii)ドナー由来の幹細胞が骨髄の間質細胞と接触して造血系の再構築を開始するのに必要な場所を確保するためである。

答15-11

d

答15-12

d

答15-13

(i)ドナーもしくは患者自身の末梢血から得られる造血幹細胞は、骨髄に代わる幹細胞の供給源である。幹細胞を採取する前に、幹細胞を骨髄から血中に移動させるためにG-CSFとGM-CSFが投与される。患者に輸注する前に、血液標品中のCD34を発現する幹細胞が濃縮される。(ii)胎盤から得られる臍帯血はもう1つの造血幹細胞の供給源であるが、量が限られているため2人の別々の臍帯血を混合して使用することが多い。

答15-14

b, d

答15-15

(i)プレドニゾンのようなコルチコステロイドは、全遺伝子の約1%の転写を活性化する。その遺伝子の1つに、NF- κ Bの抑制性制御因子であるI κ B α がある。NF- κ Bは本来、活性化された細胞の中で核に移行し炎症反応に重要な転写因子として機能するが、I κ B α が発現している場合は細胞質にとどまり核に移行できない。またコルチコステロイドはリンパ球が二次リンパ組織や炎症が起こっている場所に移行するのを阻害し、ナイーブT細胞の活性化やエフェクターT細胞の移植臓器への浸潤を防ぐ。さらに、コルチコステロイドは標的細胞中のエンドヌクレアーゼを活性化し、リンパ球や好酸球のアポトーシスによる細胞死を誘導する。(ii)コルチコステロイドには、体液貯留、体重増加、糖尿病、骨塩の喪失、皮膚の菲薄化などの副作用がある。

答15-16

正解はaである。理由：血液型がO型の人があもつO抗原(H抗原ともいう)は、A抗原やB抗原と関連があり、A型、B型、AB型の人では、O抗原に酵素が作用して、それぞれA抗原、B抗原、もしくはその両方が合成される。ボンベイ型(Oh)の人はO抗原が作られないので、O抗原からA抗原やB抗原を合成する酵素の遺伝子が機能的に正常なのにA抗原やB抗原を作ることができない。このように、ボンベイ型の人はO抗原に寛容になっていないので、A抗原やB抗原だけでなくO抗原に対しても抗体を産生してしまう。ボンベイ型の人の血清は、同じ希少な血液型以外のすべての血液型(A, B, O)の赤

血球に不適合となる。Vanad の血液型は当初 O RhD⁺型と判定されたが、これは赤血球上に RhD 抗原をもっていることを意味する。したがって、Vanad は RhD 抗原に対して寛容になっているため、血液ドナーの RhD 抗原は考えなくてよい。

◎15-17

正解は b である。理由：これは、Carter と姉妹の副組織適合抗原が異なることによって引き起こされた移植片対宿主病 (GVHD) の症例である。斑状丘疹や黄疸がみられたのは GVHD に伴う組織反応の特徴であり、II 型過敏反応やサイトメガロウイルス感染症ではみられない。骨髄破壊的前処置に

よって Carter の免疫細胞は消失させられているので、拒絶反応が起こる可能性もない。しかし、移植された骨髄に含まれる成熟 T 細胞が、主要組織適合抗原もしくは副組織適合抗原に反応する可能性はある。その場合、HLA は一致しており、そしてドナーが女性なので男性に特有なタンパク質抗原や多型性のあるタンパク質抗原には寛容になっておらず、そういった抗原に特異的に反応する成熟 T 細胞がドナーに存在していることになる。このような抗原の例としては、兄弟の細胞上に HLA クラス I もしくはクラス II 分子によって提示される H-Y 抗原がある。これは造血細胞移植であり固形臓器移植ではないので、急性拒絶反応や宿主対移植片反応は考えなくてよい。

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、グレーヴス病の患者は 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。

解答

答 17-1

a-正；b-正；c-誤；d-正；e-誤；f-誤；g-正

答 17-2

1. 自らの増殖を活性化させる。
2. 増殖を抑制するシグナルに屈しない。
3. アポトーシス誘導シグナルを回避する。
4. 新生血管を形成することによって豊富な血管動態をもつ。
5. 遠くの他の組織へ転移する。
6. 細胞分裂を繰り返し、クローン増殖する。
7. 免疫細胞による攻撃、排除を回避する。

答 17-3

d

答 17-4

c

答 17-5

b

答 17-6

c

答 17-7

e

答 17-8

a, b, e

答 17-9

a-4；b-3；c-1；d-5；e-2

答 17-10

c

答 17-11

A. イピリムマブは、ヒト型抗 CTLA-4 モノクローナル抗体である。イピリムマブによってブロックされると、CTLA-4(T細胞の共抑制分子)はそのリガンドである CD28 に結合できなくなる。その結果、T細胞は抑制されず、より長い時間エフェ

クター機能を発揮することができ、がん細胞に対する免疫応答の強化に貢献する。

B. (i) 17,000 人以上の悪性黒色腫患者がイピリムマブで治療された。(ii) 未治療の患者の約 75% は 1 年未満しか生存しないが、治療を受けた患者では、2 年生存率が 24% に延長する。

答 17-12

A. (i) 1 つの戦略は、がん抗原ペプチドと HLA クラス I 分子の複合体を認識する T 細胞受容体の親和性を高めるようながん特異的 T 細胞受容体を設計することである。この方法では、生体外での遺伝子操作によって T 細胞受容体を導入された患者由来の T 細胞が患者に移入される。(ii) もう 1 つの戦略は、単一の遺伝子にコードされたキメラ抗原受容体(CAR)を用いるものである。CAR は、(1) 抗体可変領域からなる抗原結合部位(H鎖とL鎖の可変領域がリンカーペプチドによってつながれたもの)からなる腫瘍抗原結合部位、(2) 膜貫通アンカー、(3) CD28、CD137、T細胞受容体複合体のζ鎖からの複数のシグナル伝達ドメインを含む細胞質尾部、からなる。患者の T 細胞を *ex vivo* で CAR を発現するように操作した後、CAR を発現している T 細胞を患者に移入する。

B. T細胞受容体療法では、元の T細胞受容体遺伝子が単離された T細胞の MHC 拘束性と合致する HLA クラス I アロタイプを有する患者にのみ投与できる。

C. CAR T細胞療法のがん治療への可能性を検討するために 200 以上の臨床試験が行われている。

答 17-13

b

答 17-14

A. 毒素や放射性同位体とは結合していない「裸の抗体」は、通常の抗体がウイルス感染細胞に反応するのと同じように機能する。このような抗体ががん細胞表面の標的分子に結合すると、細胞表面受容体によるシグナル伝達の調節、がん細胞のオプソニン化(補体活性化と貪食作用を誘導する)、あるいは NK 細胞の抗体依存性細胞性細胞傷害(ADCC) 活性によるがん細胞の殺傷など、さまざまな作用を及ぼす。抗 CD52 抗体のような非修飾抗体は、がん細胞のアポトーシスを誘導する。

B. 細胞毒素または放射性同位元素と化学的に結合している抗体もある。アウリスタチンのような毒素は、エンドサイトーシスによってがん細胞に取り込まれ、そこで選択的に細胞毒性効

果を発揮する。イットリウム 90 などの放射性同位元素も同様に標的細胞に正確に送達され、放射性崩壊(β 線)により DNA 損傷と細胞死が誘導される。

☎ 17-15

a, c, e

☎ 17-16

正解は e である。理由：フィラデルフィア染色体は BCR 遺伝子と ABL 遺伝子をそれぞれ含む 2 つの異なる染色体が融合したものである。22 番染色体の BCR はチロシンキナーゼをコードしており、これが 9 番染色体の ABL がん原遺伝子と融合している。融合した遺伝子がコードするタンパク質はがんの進行を促進するが、グリベックによる長期治療によってその作用が阻害されると寛解が誘導される。

☎ 17-17

正解は e である。理由：ウシ型結核菌 *Mycobacterium bovis* に由来する BCG ワクチンによって、細胞内 Toll 様受容体 9 (TLR9) の細菌特異的リガンドである非メチル化 CpG 含有 DNA が産生される。TLR9 はマクロファージや樹状細胞に発現し、炎症性サイトカイン合成のためのシグナルを伝達する。このシグナルは、抗マイコバクテリア反応だけでなく、抗腫瘍免疫応答の刺激に求められる *in situ* の炎症反応に不可欠である。そのため、この効果を発揮するためには、ワクチンはがん組織等が存在する局所に直接投与される必要がある。