

第6章 B細胞の分化

問6-1

A列のB細胞分化段階とB列の免疫グロブリン遺伝子再編成あるいは発現状態を組み合わせよ。

A列	B列
a. 未熟B細胞	1. V-J再編成
b. 小型プレB細胞	2. 生殖細胞系列型H鎖遺伝子
c. 大型プレB細胞	3. V-DJ再編成
d. 幹細胞	4. μ H鎖と λ L鎖または κ L鎖が細胞表面に発現
e. 早期プロB細胞	5. VDJ再編成済み, 生殖細胞系列型L鎖遺伝子
f. 後期プロB細胞	6. D-J再編成

問6-2

B細胞が骨髄を離れる前に起こることは次のうちどれか。

- 末梢性免疫寛容
- 受容体編集
- 形質細胞への分化
- 濾胞中心細胞リンパ腫の形成
- 記憶B細胞の産生
- リンパ節, 血液, 二次リンパ組織間の再循環

問6-3

間質細胞は, 後期プロB細胞からプレB細胞までの分化に影響する分泌型B細胞分化増殖因子である _____ を産生する。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 幹細胞因子
- Kit
- IL-7
- VLA-4
- VCAM-1

問6-4

次の事柄のうち, 免疫グロブリンH鎖遺伝子座のアレル排除に関連しないものはどれか。

- RAG-1とRAG-2の活発な転写
- RAGタンパク質の分解
- 唯一の再編成した機能的H鎖遺伝子座の発現
- H鎖遺伝子座のクロマチン構造の再構築による遺伝子再編成への抵抗

- 機能的プレB細胞受容体の形成

問6-5

免疫グロブリンH鎖遺伝子座における連続した複数のVDJ遺伝子再編成は _____。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 機能的なH鎖形成の可能性を高める
- 常に免疫グロブリンH鎖遺伝子座の連続した遺伝子再編成を導く
- 小型プレB細胞の2つ目のチェックポイント完了後に起こる
- D断片とJ断片およびV断片とDJ断片が結合する際に, 残りのD断片が除去されるので行うことはできない
- B細胞に2つの異なるタイプのH鎖を発現させる可能性がある

問6-6

両相同染色体上でDJ_H鎖の再編成に失敗したB細胞は _____。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 骨髄中でアポトーシスによって死滅する
- 機能的な再編成ができるまでH鎖再編成を繰り返す
- クローン増殖を受ける
- 転写因子E2AとEBFの発現を増強させる
- μ H鎖と結合した代替L鎖を発現する

問6-7

免疫グロブリン遺伝子再編成に関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- B細胞以外の細胞は免疫グロブリン遺伝子座のクロマチンを「閉じた」状態にしている。
- T細胞は免疫グロブリン遺伝子を転写することはない。
- H鎖遺伝子座上の各V断片の5'側にはプロモーターが1つだけ存在する。
- 転写因子Pax-5はH鎖C領域遺伝子の3'側に位置するエンハンサー配列に結合する。
- 免疫グロブリン遺伝子座の転写は, 遺伝子再編成の前に起こる。

問6-8

B-1細胞の特性に関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- 多特異性がある。

- b. 胎生期に発生する。
- c. 細胞表面上に CD5 を発現する。
- d. 一般的に慢性リンパ性白血病の原因と関連する。
- e. VDJ 結合部の N スクレオチド多様性が高い。

問6-9

B 細胞の負の選択に関する記述で正しいものは次のうちどれか。

- a. 負の選択は骨髄ではなく二次リンパ組織で起こる。
- b. 負の選択は二次リンパ組織ではなく骨髄で起こる。
- c. 負の選択により、ヒトが一生の間に出会うことのない病原体に対して受容体を産生する B 細胞が除去され、B 細胞には有用な受容体を産生する余裕が生まれる。
- d. 感染終期に体内から病原体が取り除かれると、免疫応答を終結させるために B 細胞は負の選択により除去される。
- e. 負の選択は、体内における自己反応性 B 細胞の出現の阻止に貢献する。

問6-10

B 細胞分化過程で自己抗原と反応した際に、L 鎖遺伝子座に連続した再編成が生じることを _____ という。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. 受容体編集
- b. 体細胞高頻度突然変異
- c. 染色体転座
- d. クローン消失
- e. アナジー

問6-11

A 列の用語に関連する記述を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. 骨髄の非リンパ系間質細胞	1. 1つの B 細胞では 1つの H 鎖遺伝子座と L 鎖遺伝子座のみを発現
b. アレル排除	2. L 鎖遺伝子の変化
c. 骨髄中の多価の自己抗原	3. ケモカインを介した高内皮細静脈への血液由来 B 細胞の移動
d. リンパ節皮質の非リンパ系間質細胞	4. アナジー状態の樹立
e. 骨髄中の 1 価の自己抗原	5. B 細胞分化のための接着分子と増殖因子の供給

問6-12

骨髄中で遭遇した 1 価の自己抗原に対して特異性のある未熟 B 細胞は _____。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. アナジーとして知られる分化休止状態に入る
- b. 細胞表面に異常な高レベルの IgM を発現する
- c. 活性化するが細胞表面に IgD を発現できなくなる
- d. 骨髄にとどまりアポトーシスによって死滅する
- e. 受容体編集を起こす

問6-13

B 細胞腫瘍は、骨髄内の成熟過程にある細胞から成熟後に末梢に移行した細胞まで、多様な分化段階にある B 細胞に由来する。

- A. なぜ特定の B 細胞腫瘍から分離した B 細胞が、すべて同じ免疫グロブリンを発現しているのかを説明せよ。
- B. プレ B 細胞白血病で発現している免疫グロブリンと、未熟 B 細胞で発現している免疫グロブリンの違いについて述べよ。

問6-14

B 細胞分化のチェックポイントに関する記述で正しいものを、次のうちからすべて選べ。

- a. H 鎖が代替 L 鎖と会合することで正常な VDJ 再編成が起こる。
- b. L 鎖が代替 H 鎖と会合することで正常な VJ 再編成が起こる。
- c. 分化している B 細胞の増殖は、最初のチェックポイントを無事に通過した結果の 1 つである。
- d. L 鎖遺伝子再編成は、シグナル伝達が可能な B 細胞受容体が細胞表面に産生されるまで継続する可能性がある。
- e. いずれかのチェックポイントを通過できなかった場合、分化している B 細胞はアポトーシスを起こす可能性がある。
- f. B 細胞は 2 つ目のチェックポイントを通過する前に L 鎖タンパク質が合成されている必要がある。
- g. B 細胞は、H 鎖再編成に成功する前にプレ B 細胞受容体を形成できる。

問6-15

A 列の用語に関連する記述を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. 親和性成熟	1. B 細胞の血中から二次リンパ組織への移動を促進する。

- b. 記憶 B 細胞
 - c. ケモカインの濃度勾配
 - d. 形質細胞
 - e. 一次リンパ濾胞
- 2. 骨髄に移動して抗体を分泌できる。
 - 3. 未熟 B 細胞が成熟ナイーブ B 細胞へ分化する場である。
 - 4. クラススイッチを起こした高親和性の抗原受容体を発現する。
 - 5. 抗原に曝されると胚中心で起こる過程である。

問6-16

63歳の山形康夫は数週間にわたって背中に激痛を感じたため、かかりつけ医を受診した。彼は疲労感を訴え、血色も悪かった。血液検査の結果、赤血球数 3.2×10^6 個/ μL (基準値 $4.2 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/ μL)、白血球数 2,800 個/ μL (基準値 5,000 個/ μL)、好中球減少症 (血液中の好中球が少ない状態)、赤血球沈降速度 30 mm/時 (基準値 < 20 mm/時)、血清 IgG 値 4,500 mg/dL (基準値 $600 \sim 1,500$ mg/dL) であり、IgA 値と IgM 値は通常の値をはるかに下回っていた。骨格検査では、脊椎、肋骨、頭蓋骨に溶骨性病変が認められた。骨髄検体には 75% の形質細胞の浸潤がみられた。また、尿タンパク質の上昇はベンス・ジョーンズタンパク質 (免疫グロブリン L 鎖) が原因であるとわかった。IgG λ 多発性骨髄腫と診断され、即座に化学療法が開始された。このタイプの形質細胞の悪性腫瘍に当てはまる記述は次のうちどれか。

- a. 血清 IgG は多クローン性である。
- b. 骨髄への形質細胞浸潤により空間が占有された結果、患者は貧血と好中球減少症を呈する。
- c. 化膿性細菌感染症に対する感受性は影響を受けない。
- d. 血清 IgG は IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 からなり、その割合はほぼ等しい。

- e. κL 鎖と λL 鎖が尿中から大量に検出される。

問6-17

特に問題もなく妊娠 39 週齢で生まれた Thomas Harrison は、乳児期の 8 か月間は正常に発育した。その後 12 か月間で、2 回の急性中耳炎 (中耳感染症)、副鼻腔炎、左大腿表在性蜂巣炎 (レンサ球菌皮膚感染症) を含め、いくつかの感染症に対して抗菌薬を服用した。2 日前にも Thomas は上気道感染症にかかり、発熱、眠気、痙攣を経験した。腰椎穿刺で脳脊髄液中に B 型インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae* type B : HiB) が確認された。セフトリアキソンを静脈内注射したところ、24 時間後には状態が安定した。検査の結果、総リンパ球数は正常値を示したが、B 細胞マーカーである CD19 に対する抗体を用いたフローサイトメトリーにより、B 細胞が存在しないことが明らかとなった。CD3, CD8, CD4 に対する抗体を用いたフローサイトメトリーにより、細胞傷害性 T 細胞およびエフェクター CD4 T 細胞の存在は確認された。血清 IgG 値および IgM 値は著しく低く、それぞれ 75 mg/dL と 10 mg/dL (IgG の基準値 $600 \sim 1,500$ mg/dL, IgM の基準値 $75 \sim 150$ mg/dL) であり、IgA は検出されなかった。Thomas の 2 人の姉 (4 歳と 7 歳) も、幼児期にこのような反復感染を経験していた。母方の叔母には Thomas と同年齢の男児がいるが、彼も中耳炎と副鼻腔炎を繰り返していた。ごく最近では、化膿性細菌による重症の肺炎にかかり、抗菌薬によって治療された。Thomas は、3 ~ 4 週の間隔で免疫グロブリン静注療法による治療を開始し、反復感染は和らいだ。これらの所見に最も当てはまる診断は次のうちどれか。

- a. 高 IgM 症候群
- b. X 連鎖無 γ グロブリン血症
- c. 慢性肉芽腫症
- d. RAG-1/RAG-2 欠損症
- e. MHC クラス I 欠損症

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が特徴である。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型ヘアリンバ球症候群(MHCクラスI欠損症)は除外できる。