

## 第11章 免疫記憶とワクチン接種

### 問11-1

次の文章の正誤を判定せよ。

- 二次免疫応答は、一次免疫応答と同じ時間をかけて効果を発揮する。
- 感染性病原体に2回目に曝された場合、死亡率が低下する。
- 粘膜二次リンパ組織で起きた免疫応答のみが防御免疫を提供できる。
- 同じ季節に二度目の風邪をひいたとしたら、それはおそらく違うタイプの風邪のウイルスによるものである。
- 二次免疫応答で作られる形質細胞は、一次免疫応答で作られる形質細胞より寿命が長い。
- 一次免疫応答では、記憶B細胞のみが産生される。

### 問11-2

次のうち、不一致の組み合わせなのはどれか。

- 記憶細胞の活性化：二次免疫応答
- 中枢記憶T細胞：非リンパ系組織に限定される。
- 防御免疫：一次免疫応答後も抗体は持続する。
- 中和抗体：ウイルスを覆って感染を防ぐ。
- IL-6：長命形質細胞の生存を維持する。

### 問11-3

免疫記憶に関する以下の記述のうち、誤っているものをすべて選べ。

- 一次免疫応答において、エフェクターB細胞は記憶B細胞より数が多い。
- 形質細胞の小さな集団は、病原体が体外に排出された後、病原体特異的な抗体を分泌する。
- 記憶T細胞は二次免疫応答で産生されるが、一次免疫応答では産生されない。
- 記憶T細胞と記憶B細胞は、二次リンパ組織でクローン拡大により発生する。
- 二次免疫応答で産生された記憶B細胞は、親和性成熟のために、一次免疫応答で産生された記憶B細胞よりも効果的である。
- 防御免疫は病原体の種類に関係なく同じ期間持続する。

### 問11-4

抑制性受容体FcγRIIB1に関する次の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- FcγRIIB1は、ナイーブB細胞と形質細胞の両方において

アポトーシスを誘導する可能性がある。

- FcγRIIB1は膜結合型IgMと結合して、ナイーブB細胞を不活性化する抑制性シグナルを伝達する。
- FcγRIIB1は抗原と複合体を形成したIgGに結合する。
- FcγRIIB1は記憶B細胞に発現している。
- FcγRIIB1の発現により、インフルエンザウイルスなどの頻繁に変異する病原体に対するその後の免疫応答が制限される。

### 問11-5

長寿の記憶B細胞の樹立と維持に関与しないものを選べ。

- 細胞分裂による記憶細胞集団の補充
- クラススイッチ
- 体細胞高頻度突然変異
- 一次免疫応答後の抗原の長期残存
- 骨髄の間質細胞との相互作用

### 問11-6

記憶T細胞に関する以下の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- 二次リンパ系器官ですべて活性化される必要がある。
- CD28を介した共刺激を必要としない。
- CD4T細胞のみから構成される。
- 体細胞高頻度突然変異を起こさない。
- 通常は短命である。
- クラススイッチを起こさない。

### 問11-7

図11.10の右2つの図が、CD8T細胞が非対称に分裂して、エフェクターT細胞と記憶T細胞を1つずつ形成する証拠となっていることを説明せよ。

### 問11-8

A列の細胞型とB列の説明を一致させよ。

A列	B列
a. ナイーブT細胞	1. CCR7を発現し、活性化に対する閾値が低い。
b. T <sub>FH</sub> 細胞	2. 過去に感染した末梢組織にとどまり、再循環しない。

- c. 中枢記憶 T 細胞 (T<sub>CM</sub> 細胞) 3. CD45RA を発現し、活性化に対する閾値が高い。
- d. 組織常在性記憶 T 細胞 (T<sub>RM</sub> 細胞) 4. L-セレクチンと CCR7 を欠き、リンパ系組織へ再循環する。
- e. エフェクター記憶 T 細胞 (T<sub>EM</sub> 細胞) 5. 記憶 B 細胞との効率的な同族間相互作用に関与する。

**問 11-9**

不活化ウイルスワクチンの説明として不適切なものを選べ。

- a. ホルマリン処理されている。
- b. ヒト以外の動物の細胞で培養されたものである。
- c. 熱処理されている。
- d. 放射線照射処理されている。
- e. 病原性ウイルスが必要である。

**問 11-10**

- A. アジュバントとはなにか？ なぜアジュバントがヒト用ワクチンに添加されるのか？
- B. アジュバントの例をいくつか挙げよ。

**問 11-11**

A 列のウイルスと B 列の説明を一致させよ。

A 列	B 列
a. 天然痘ウイルス	1. 組換えサブユニットワクチンが酵母細胞を使って作製される。
b. B 型肝炎ウイルス	2. 糞口感染する。
c. ロタウイルス	3. 二本鎖 RNA の 11 個のゲノムセグメントを含む。
d. ポリオウイルス	4. そのワクチンは複製されたウイルスから構成されている。
e. インフルエンザウイルス	5. 急速に進化する RNA ウイルスであり、毎年新しいワクチンが必要である。

**問 11-12**

ポリオウイルスに関する以下の記述のうち、誤っているものを選べ。

- a. ポリオウイルスワクチンは、不活化型と弱毒化型の両方が製造されている。
- b. 経口ポリオウイルスワクチンは、3つの弱毒化ウイルス株で構成されている。
- c. ポリオウイルスは、ヒトとウシの両方に感染する。

- d. ワクチン接種を受けた人でウイルスが複製されているときに、セービン 3 株の復帰変異が起こると発病する可能性がある。
- e. 米国におけるポリオウイルスに対する推奨ワクチンは、不活化ポリオウイルスワクチンである。

**問 11-13**

次の文章の正誤を判定せよ。

- a. 細菌とウイルスの両方の病原体に対する弱毒化ワクチンの、ヒトへの使用が承認されている。
- b. 破傷風ワクチンによって誘導される中和抗体反応は、細菌表面の糖タンパク質を標的とする。
- c. 無細胞ワクチンは、細胞性ワクチンよりも副反応が少ない。
- d. 有効なワクチンのほとんどは、急性感染症ではなく慢性感染症を標的としている。
- e. 初期の髄膜炎ワクチンは細菌タンパク質を含んでいたが、多糖類を欠いていたために長期的な防御免疫を形成できなかった。
- f. 現代のワクチン開発は、「分離、不活化、投与」という古典的なアプローチに大きく依存している。

**問 11-14**

問 11-17 の SARS-CoV-2 RNA ワクチンに関する文章をみよ。このワクチンにアジュバントが不要な理由と、タンパク質ベースのサブユニットワクチンにアジュバントが必要な理由として適切な記述を、以下からすべて選べ。

- a. ウイルスタンパク質が特異的な Toll 様受容体に結合し、適応免疫応答を引き起こす。
- b. Toll 様受容体は、危険信号としてのウイルス RNA を認識し、反応するように進化してきた。
- c. Toll 様受容体に結合したウイルス RNA が自然免疫応答を引き起こし、サイトカインの放出と共刺激分子の発現を誘導する。
- d. アジュバントは Toll 様受容体のリガンドを模倣する。
- e. アジュバントにより、B 細胞はサブユニットワクチンによって導入された微生物タンパク質と結合できる。

**問 11-15**

シンシナティに住む健康な 2 歳の Madison Tavistock は、1 年間 Wee Folks 保育園に通っていた。彼女の両親は、彼女が生後 9 か月のときに反ワクチングループに参加した。これは MMR ワクチンの推奨接種スケジュールの 3 か月前のことだったが、Madison はすでに DTaP ワクチンを接種していた。彼らは、MMR ワクチン接種で報告されている根拠のない自閉症のリス

クはメリットを上回ると強く信じており、そのため娘にワクチン接種を受けさせないことにしている。大都市で他の子供たちと定期的に接触しているにもかかわらず、Madison が麻疹に感染していない理由として最も適したものを選び。

- Madison は麻疹抗原に対して耐性がある。
- Madison は麻疹ウイルスに感染しているかもしれないが、休眠状態である。
- DTaP ワクチンは、麻疹に対する交差防御免疫を提供する。
- 保育園の他の子供たちはワクチンを接種しているので、彼女は集団免疫の恩恵を受けている。
- 保育園の他の子供たちが接種した MMR ワクチンに含まれる弱毒性の麻疹ウイルスが Madison に感染し、Madison は無症候性の自然免疫を獲得している。

### 問 11-16

Fatima Ahmed はスーダンから移住してきたばかりの 25 歳で、妊娠 38 週目に夫の Samir に連れられて産科を初めて受診した。Fatima は今回が初めての妊娠で、彼女も胎児も非常に健康である。彼女はこれまで妊婦健診を受けたことがなく、もし妊娠が明らかになれば、米国への入国が許可されなくなることを恐れていた。その後、彼女は毎週担当医の診察を受け、初診から 18 日後に合併症もなく健康な女児を出産した。産科医が産後に RhoGAM を投与する正当な理由となる組み合わせを以下から選べ。

- Fatima が RhD<sup>+</sup> で、新生児は RhD<sup>-</sup>
- Fatima が RhD<sup>-</sup> で、新生児が RhD<sup>+</sup>
- Fatima が RhD<sup>+</sup> で、Samir が RhD<sup>-</sup>
- Samir が RhD<sup>-</sup> で、新生児が RhD<sup>-</sup>
- Fatima が RhD<sup>-</sup> で、新生児が RhD<sup>-</sup>

### 問 11-17

ウイルスのゲノム塩基配列が発表されてからわずか 66 日後に第 I 相臨床試験に入ったある SARS-CoV-2 ワクチンは、RNA ワクチンに分類される。このワクチンの RNA は、SARS-CoV-2 ウイルス粒子の表面に発現する SARS-CoV-2 スパイクタンパク質(S タンパク質)をコードしている。このスパイクタンパク質が王冠のように見えることから、このウイルスファミリーはコロナウイルスと名づけられた。S タンパク質は、宿主細胞の受容体と結合し、ウイルスエンベロープと宿主細胞膜の融合を引き起こすように再構成する。これによりウイルスゲノムを標的細胞内に送り込むことが可能になるため、S タンパク質はウイルス複製のサイクルに不可欠といえる。SARS-CoV-2 ワクチンは、ウイルスの mRNA を脂質ナノ粒子に封入して作られる。ワクチンを投与すると、脂質ナノ粒子が宿主細胞に取り込まれ、リボソームで mRNA から翻訳された S タンパク質に対する免疫応答が起こる。研究の初期段階において、ワクチン接種したマウスでは中和抗体反応、循環抗原特異的 IgG2a 抗体、IL-4 と比較してのインターフェロン  $\gamma$  の増加、また抗原特異的な細胞傷害性 CD8 T 細胞数の増加が認められた。この SARS-CoV-2 ワクチンに関する以下の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- S タンパク質に特異的なエフェクター CD4 T 細胞がワクチンによって活性化されたことを示唆する研究結果である。
- S タンパク質のペプチドが MHC クラス I に結合したことを示す研究結果ではない。
- 中和抗体は補体を活性化させるので有効である。
- インターフェロン  $\gamma$  と IL-4 のサイトカイン比は、ワクチンが T<sub>H</sub>1 反応を誘導することを示唆している。
- RNA ワクチン戦略は受動免疫の一例である。

## 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<sup>S240/244</sup>)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ポド 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すい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<sup>+</sup> 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<sup>-</sup> 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<sup>-</sup> で胎児が RhD<sup>+</sup> である場合、夫婦の貞節を仮定すれば Fatima は RhD<sup>+</sup> 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<sup>-</sup> で胎児が RhD<sup>+</sup> の場合はアロ反応が起こり、RhD<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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  $\gamma$  の産生増加は T<sub>H</sub>1 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<sub>H</sub>2 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。