

第5章 T細胞による抗原認識

問5-1

T細胞受容体が免疫グロブリンと異なっている点をすべて選べ。

- T細胞受容体は体細胞遺伝子組換えで産生される。
- T細胞レパトリーはきわめて多様性に富む。
- T細胞受容体は抗原と出会った後に分泌されることはない。
- T細胞受容体の可変領域は抗原と相互作用する相補性決定領域を含む。
- T細胞受容体は抗原認識のためだけに利用され、エフェクター機能のためには利用されない。

問5-2

A列のT細胞の部位とB列の説明を組み合わせよ。ただし、B列の選択肢はそれぞれ一度しか使用できない。

A列	B列
a. 4つの細胞外ドメイン	1. T細胞受容体間の多様性が最も大きい領域
b. T細胞受容体複合体	2. IgGのFabフラグメントと似ている。
c. 相補性決定領域(CDR)	3. T細胞受容体, CD3複合体, ζ鎖
d. V _α ドメインとV _β ドメイン	4. T細胞集団の少数のサブセットにみられる。
e. γδ型T細胞受容体	5. 抗原結合部位を形成する膜遠位側のループ

問5-3

CD3δやCD3ε欠損患者で認められないことは、次のうちどれか。

- T細胞受容体が効率よくシグナルを伝えない。
- 血中のγδ型T細胞数が増加している。
- T細胞受容体が細胞表面に効率よく運ばれない。
- T細胞表面に発現するT細胞受容体の数が少ない。
- 免疫不全である。

問5-4

T細胞受容体遺伝子再編成に関する記述で、正しいものをすべて選べ。

- T細胞受容体は再編成により、αβ受容体, γδ受容体, αδ受容体が形成される。
- T細胞受容体のV, D, J遺伝子は、組換えシグナル配列

で挟まれている。

- RAG酵素は、γδ型T細胞受容体の生成には必要ない。
- T細胞受容体遺伝子の再編成の際、β鎖のV, D, J遺伝子セグメントの接合部に鋳型にないPおよびNヌクレオチドが挿入される。
- B細胞およびT細胞受容体の遺伝子再編成は骨髄で起こる。
- 1つのT細胞がその細胞表面にαβとγδの両方のT細胞受容体を発現している場合がある。

問5-5

B細胞とT細胞の抗原を認識する方法における本質的な違いは、次のうちどれか。

- T細胞受容体はT細胞表面からT細胞受容体が分泌されて初めて抗原と結合できる。
- 抗体は変性したタンパク質にだけ結合できる。
- T細胞受容体は糖鎖またはペプチドと結合できる。
- B細胞はMHC分子と結合したタンパク質の分解産物を認識する。
- T細胞はMHC分子と結合したタンパク質の分解産物を認識する。

問5-6

CD4に関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- MHCクラスII分子はCD4 T細胞へ抗原を提示する。
- CD4はHIVがCD4 T細胞に侵入するのに使われる受容体である。
- CD4は膜結合型の二本鎖で構成されている。
- HIV感染の進行過程の後期に、血中のCD4 T細胞の数が減少する。
- CD4はT細胞の補助受容体とみなされている。

問5-7

A列の言葉の説明をB列から選べ。

A列	B列
a. インバリアント鎖	1. MHCクラスI分子により細胞外抗原が提示される。
b. 交差提示	2. CD8 T細胞にペプチドを提示する。
c. MHCクラスI	3. 高度に保存された可溶性のMHC関連鎖の1つ

- d. MHC クラス II 4. 細胞内小胞へ MHC 分子を運ぶ。
e. β_2 ミクログロブリン 5. CD4 T 細胞にペプチドを提示する。

問5-8

抗原提示では MHC クラス I 分子は通常は _____ 由来のペプチドを提示し、MHC クラス II 分子は通常は _____ 由来のペプチドを提示する。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- a. 細胞内の細胞質に存在する物質 / 細胞外に存在する物質
b. ファゴリソソーム / プロテアソーム
c. MII C / 自己タンパク質
d. CLIP / HLA-DM
e. 細胞内小胞 / 小胞体

問5-9

A 列の分子または分子内ドメインと結合するものを B 列から選べ。

A 列	B 列
a. α_1 ドメインと β_1 ドメイン	1. MHC クラス I 分子に結合するペプチド
b. β_2 ミクログロブリン	2. CD4
c. CLIP	3. MII C における MHC クラス II 分子
d. MHC クラス II 分子の β_2 ドメイン	4. MHC クラス I 分子の α 鎖ドメイン
e. MHC クラス I 分子の α_1 ドメインと α_2 ドメイン	5. MHC クラス II 分子に結合するペプチド
f. MHC クラス I 分子の α_3 ドメイン	6. CD8

問5-10

ペプチド-MHC 分子の相互作用に関する記述で、正しいものをすべて選べ。

- a. アミノ酸配列の異なるペプチドが同じ型の MHC 分子に結合できる。
b. MHC 分子のペプチド結合溝とペプチドとの結合は共有結合である。
c. MHC クラス I 分子に結合するペプチドの長さは MHC クラス II 分子に結合するペプチドの長さよりも短い。
d. MHC 分子のペプチド結合溝は、2 つ以上のペプチドをおさめるのに十分な深さがある。

- e. MHC 分子の結合ポケットは、ペプチドの一部のアミノ酸側鎖だけを固定する。
f. MHC クラス I 分子との結合にはペプチドの N 末端と C 末端のアミノ酸が使われるが、MHC クラス II 分子との結合にはペプチドの全長に沿ったアミノ酸が使われる。
g. 非自己ペプチドだけが MHC 分子との安定した相互作用を形成する。
h. 非自己ペプチドを提示している MHC 分子の型は、病原体が細胞内に由来するものか細胞外に由来するものかに関して重要な情報を提供してくれる。

問5-11

CD4 T 細胞に抗原を提示する MHC クラス II のアロタイプ間でアミノ酸の多型は _____ に集中している。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. MHC 分子が CD4 もしくは CD8 に結合する部分
b. β 鎖 (α 鎖には多型性がないため)
c. MHC 分子がペプチドおよび T 細胞受容体と接触する部分
d. α 鎖 (β 鎖には多型性がないため)
e. α 鎖と β 鎖のすべてのドメイン

問5-12

T 細胞補助受容体である CD4 は、_____ の表面にある _____ と相互作用する。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- a. 抗原提示細胞 / MHC クラス I
b. T 細胞 / MHC クラス I
c. 抗原提示細胞 / MHC クラス II
d. T 細胞 / MHC クラス II
e. 上記のいずれでもない

問5-13

MHC 多型に関する記述で、正しいものをすべて選べ。

- a. MHC 多型は、ゲノムに多数の MHC 遺伝子が存在することに起因する。
b. MHC 多型は、集団中のヘテロ接合体の数を増加させる。
c. MHC 多型は、臓器移植のためのドナーの適合を容易にする。
d. MHC 多型は、自然選択によるものである。
e. MHC 多型は、自己および非自己のペプチドとの結合の両方に影響を与える。

問5-14

CD8 T 細胞へ抗原を提示する MHC クラス I 分子において、

_____は多型性に富むが、_____には多型性がない。
下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- β_2 ミクログロブリン / H 鎖
- α 鎖と β 鎖 / 該当なし
- HLA-DO の β 鎖 / HLA-DO の α 鎖
- H 鎖 / β_2 ミクログロブリン
- HLA-E と HLA-G / HLA-F

問5-15

ヘテロ接合の個体が理論的に発現しうる MHC クラス I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) およびクラス II (HLA-DM, HLA-DO, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) 分子の最大数は何個か。答えを説明せよ。(異なるアイソタイプの鎖からなる MHC クラス II 分子の可能性は無視すること)

問5-16

図 5.34 の左の列をみよ。ある集団には HLA ハプロタイプ 1 またはハプロタイプ 2 を 2 コピー受け継ぐホモ接合の個体もいれば、ハプロタイプ 1 およびハプロタイプ 2 を 1 コピーずつ受け継ぐヘテロ接合の個体もある。この集団で新規の致死的なウイルスが出現した後に予測されることを最もよく表している文を、次のうちから選べ。

- ホモ接合の個体は、細胞表面に一方の MHC アロタイプをより多く発現しているため、免疫応答を成功させ、生き残る可能性が高い。
- ヘテロ接合の個体は、細胞表面に多くの異なる MHC アロタイプをもつため、免疫応答を成功させ、生き残る可能性が高い。
- MHC ハプロタイプは新規ウイルスからの防御とは関係がないため、ホモ接合の個体、ヘテロ接合の個体は同じように生き残る可能性がある。
- ホモ接合の個体の MHC は、ウイルス感染に反応して遺伝子変換を起こし、新しい MHC アレルを形成する可能性がある。

問5-17

Christina Kitchenman は 5 か月齢のとき発熱とひどい乾性咳嗽^{がい}で入院し、その後の免疫蛍光染色の検査で日和見性の酵母様真菌による肺炎の一種であるニューモシスチス肺炎であること

がわかった。CD4 T 細胞数 ($220 / \mu\text{L}$) は正常よりもかなり少なく、CD8 T 細胞数 ($650 / \mu\text{L}$) のわずか 3 分の 1 であった。また、B 細胞数は正常より少し多かった。免疫不全症が疑われたため、T リンパ球機能検査が行われた。Christina は数か月前に破傷風の定期予防接種 (DTP ワクチン) を受けていたにもかかわらず、リコール抗原としての破傷風毒素を含む特異的な抗原刺激に T 細胞は反応しなかった。しかし、末梢血単核球を植物レクチン (分裂促進因子) のフィトヘマグルチニン (植物性血球凝集素) や同種異系の B 細胞に曝露すると正常な T 細胞増殖応答を示した。さらに低 γ グロブリン血症であり、白血球上の MHC クラス II のすべてのアイソタイプが欠損しているものの、MHC クラス I アイソタイプは欠損していないことが明らかになった。ペンタミジンでの治療がうまくいき、II 型ベアリンパ球症候群 (BLS II) と診断された後、Christina は造血細胞移植を受けた。この移植で副作用は現れなかった。次のどの遺伝子の欠損がこの診断の根拠となるか。

- HLA-DQ
- CII TA (MHC クラス II トランスアクティベーター)
- RAG-1
- TAP-1
- CD3 ϵ

問5-18

16 歳の Brittany Hudson は鼻孔のあたりに小さな膿疱ができたため医師の診察を受けた。膿疱は広がり、今では慢性肉芽腫性炎症に伴う典型的な潰瘍の徴候を示している。この 1 年の間に、Brittany は左大腿に似たような病変を経験していたが、それは徐々に治っており強い色素沈着を伴う癬痕^{はんこん}として残っていた。上気道と下気道には慢性的な細菌性感染症の病歴もあった。末梢血のフローサイトメトリー解析で細胞表面の MHC クラス I 分子の数と CD8 T 細胞の数が異常に少ないことが明らかになり、MHC クラス I 欠損症と診断された。次のどの遺伝子の欠損がこの病気の原因となるか。

- HLA-DM
- インバリエント鎖
- CLIP (クラス II 分子関連インバリエント鎖ペプチド)
- TAP-1 または TAP-2
- CII TA (MHC クラス II トランスアクティベーター)

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：CIIITA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。CIIITAが機能的に欠損すると、すべてのMHCクラスII遺伝子とインバリア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)インバリアント鎖、CIIITA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。