

第3章 自然免疫：感染に対する誘導応答

問3-1

ヒトの感染症に対する自然免疫応答で、即時型ではなく誘導型の応答に関与しているものをすべて選べ。

- スカベンジャー受容体
- 常在微生物叢
- 補体活性化の第二経路
- MyD88
- CXCL8
- デフェンシン
- NOD1, NOD2
- 補体活性化のレクチン経路

問3-2

A列の受容体とB列のリガンドを一致させよ。B列の答えは複数回使用することができ、個々の受容体に対して複数の答えが存在する可能性があることに注意せよ。

A列	B列
a. NOD2	1. 真菌または酵母の糖鎖
b. TLR4	2. ペプチドグリカン分解産物
c. SR-E2(デクチン1)	3. リポタイコ酸
d. CR3/CR4	4. リポ多糖(LPS)
e. NOD1	5. 糸状菌ヘマグルチニン
f. SR-A1	6. 非メチル化 CpG リッチヌクレオチドモチーフ
g. TLR9	

問3-3

TLR4に関する次の記述のうち、誤っているものをすべて選べ。

- TLR4の細胞外ドメインはロイシンリッチリピート領域で構成されている。
- TLR4のシグナル伝達により、NF- κ Bは細胞の細胞質内に保持される。
- TLR4はCD14と会合し、CD14はTLR4の補助受容体として機能する。
- TLR4のリガンドはリポ多糖(LPS)である。
- TLR4を介したシグナルはマクロファージに、IL-1などのサイトカインを分泌させる。
- TLR4の細胞外ドメインは、可溶性MD2と会合する。
- TLR4は細胞質内にTIRドメインをもたない。

問3-4

炎症の初期現象は、_____を除く次のすべてによって特徴づけられる。

- 血管拡張
- 血管外遊走
- 痛み
- アポトーシス
- 血管透過性の増加
- 走化性

問3-5

インターフェロン応答に関する次の記述のうち、誤っているものをすべて選べ。

- I型インターフェロンは、ウイルス感染に反応して分泌される短命のタンパク質である。
- 感染した宿主細胞の細胞質におけるキャップのないウイルス mRNA 分子の存在は、RIG-I様受容体によって認識される。
- TLRは細菌の保存された特徴を認識し、I型インターフェロンの放出には関与しない。
- I型インターフェロン受容体の発現は、マクロファージと樹状細胞に限られる。
- I型インターフェロン受容体へのリガンド結合は、ウイルス mRNA を分解する酵素の活性化をもたらす。
- 形質細胞様樹状細胞は、NK細胞の活性化に貢献している。

問3-6

インフラマソームに関する次の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- マクロファージのピロトーシスは、CRPの増加をもたらす。
- 活性化前、インフラマソームは、NOD様受容体、アダプタータンパク質、活性化型カスパーゼ1により構成される。
- ガスダーミンの作用により、活性化されたマクロファージからIL-1 β が分泌される。
- インフラマソームは、プロテアーゼとして機能する。
- インフラマソームの構成要素の変異は、炎症性疾患を引き起こす可能性がある。
- 不活性化型前駆体の合成により、IL-1 β による組織損傷の可能性を制限する。
- リーダーペプチドにより小胞体でのIL-1 β の合成が可能となり、それに続いて分泌が行われる。

問3-7

炎症性サイトカインは _____。

- Toll 様受容体ではなく、スカベンジャー受容体を介して細胞が刺激された後に産生される
- 好中球が血中から感染組織へ移動するのを促進する
- 貪食作用のある細胞によってのみ産生される
- I κ B と NF- κ B の分離を直接仲介する
- オプソニンとして作用する

問3-8

自然免疫応答において、好中球が感染組織に動員される過程を時系列で説明せよ。その際、ローリング接着、強固な結合、血管外漏出、遊走、インテグリン、接着分子、ケモカイン、セレクチン、シアリル Lewis^x、基底膜の各用語を用いること。

問3-9

次の組み合わせのうち、一致しないものはどれか。

- カタラーゼ：過酸化水素の生成
- 殺菌透過性増加タンパク質(bactericidal permeability-increasing protein)：LPS と結合してグラム陰性菌を殺す
- プロテアーゼ：基底膜の分解
- NADPH オキシダーゼ：スーパーオキシドラジカル産生
- ゼラチナーゼ：鉄の封じ込め
- パラクリン：隣接する細胞への作用

問3-10

- A. 以下の表を用いて、A 列の局所的・全身的作用と B 列の適切なサイトカインを対応させよ。B 列の答えは複数使用できることに注意せよ。
- B. (i) これらのサイトカインのうち、マクロファージが産生するものはどれか。(ii) 他のサイトカインはどの細胞が産生するか。

A 列	B 列
a. 血管内皮の活性化	1. IL-1 β
b. 発熱	2. IL-6
c. IL-6 合成の誘導	3. CXCL8
d. 血管透過性の増加	4. IL-12
e. 肝細胞による急性期タンパク質の産生	5. TNF- α
f. ウイルス複製に対する抵抗性の誘導	6. I 型インターフェロン
g. NK 細胞の活性化	

h. 白血球の走化性

- i. インテグリン (LFA-1, CR3) による結合の活性化

問3-11

次の組み合わせのうち、一致しないものはどれか。

- MyD88：アダプタータンパク質
- ICAM-1：LFA-1
- ケモカイン受容体：G タンパク質
- CD14：LPS
- NK 細胞：IFN- γ
- セレクチン：タンパク質リガンド

問3-12

TNF- α の血液循環による全身への分布は、 _____ を引き起こす可能性がある。

- 呼吸バースト
- インターフェロン反応
- レクチン経路による補体活性化
- 高血圧
- 敗血症性ショック

問3-13

急性期応答について、該当するものをすべて選べ。

- NK 細胞によるウイルス感染細胞の認識によって特徴づけられる
- IL-6 が肝臓の受容体に結合することによって始まる
- CRP による細菌や酵母のオプソニン化の増加をもたらす
- 補体活性化については、抗体に依存する
- 全身的な炎症反応というより、局所的な炎症反応といったほうがよい
- MBL 活性が上昇し、その結果、補体が活性化される

問3-14

感染組織においてマクロファージと NK 細胞の間で確立される正のフィードバックループは、マクロファージによる _____ と NK 細胞による _____ の分泌を含んでいる。

- I 型インターフェロン；活性化受容体
- IL-15；IL-12
- IL-12；IFN- γ
- IFN- γ ；細胞傷害性顆粒
- ICAM-1；LFA-1

問3-15

NK細胞について、該当するものをすべて選べ。

- 「変質した自己」として認識した宿主細胞のアポトーシスを誘導する
- ヘルペスウイルス感染症の制御において重要である
- 樹状細胞から生存と分化のシグナルを受け取る
- ピロトーシスにより標的を殺すことができる細胞傷害性細胞である
- 骨髄で発生・分化する
- ILC2と似たような働きをする
- 抑制性受容体と活性化受容体を通して受け取るシグナルのバランスをとる

問3-16

2歳のJaxon Markowskiは、体幹に色素沈着したレース状の皮疹を呈していた。細菌感染を繰り返し、生まれたときから年齢に比べて低体重で、頻繁に下痢と嘔吐を繰り返していた。彼には健康な7歳の姉がおり、母親は4年前に男児を死産していた。体温は平熱より高く、汗をかかなかつた。精査の結果、びまん性脱毛症と前頭隆起を認めた。前歯は円錐形で、眼窩周囲の皺と黒ずみがみられた。血液検査では、白血球数が異常に多く、

IgGとIgAが低く、IgMの濃度は正常であった。フローサイトメトリーでは、NK細胞数の減少が認められた。皮膚生検でびまん性肉芽腫性炎症が認められ、*Mycobacterium avium*が陽性となった。抗菌薬の併用療法が開始され、免疫グロブリン静注療法(IVIG)により、Jaxonは良好な反応を示した。分子生物学的検査により、X染色体上に位置するIKK γ 遺伝子(NF- κ B essential modifier またはNEMOとしても知られている)のエキソン10の1,167番目にシトシンの挿入が確認され、ジンクフィンガードメインのタンパク質間相互作用に影響を与えるフレームシフト変異(翻訳における読み枠のずれ)が起こっていることがわかった。またJaxonの母親はヘテロ接合体の保因者であることが確認された。この変異の結果を最もよく表しているのは次のうちどれか？

- 過酸化水素の産生が不十分なため、貪食細胞において呼吸バーストが損なわれる。
- NF- κ Bはマクロファージの細胞質で阻害因子I κ Bと複合体を形成して不活性な状態で保持される。
- 赤血球の膜侵襲複合体の集合が制御されないため、赤血球の溶解が起こりやすくなる。
- マクロファージによるデフェンシン分泌能が消失する。
- 宿主細胞によるIFN- α の合成ができなくなる。

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。