

## 第7章 T細胞の分化

### 問7-1

T細胞は分化に伴いどのように組織を移動するか、正しいものを選び。

- 胸腺→骨髄→脾臓
- 胸腺→骨髄→胸腺
- 骨髄→胸腺→リンパ節
- リンパ節→胸腺→脾臓
- 骨髄→リンパ節→胸腺

### 問7-2

T細胞分化に関する次の記述のうち、間違っているものはどれか。

- $\gamma$ 鎖および $\delta$ 鎖の再編成は、T細胞系列へと運命決定したダブルネガティブ段階と、まだ $\alpha\beta$ 型もしくは $\gamma\delta$ 型への運命が決定していないダブルポジティブ段階のどちらでも起こりうる。
- $\alpha$ 鎖の機能的再編成に成功した後も、 $\gamma\delta$ 型に運命決定した細胞となることができる。
- $\gamma$ 鎖と $\delta$ 鎖のどちらもpT $\alpha$ 鎖とは会合しない。
- T細胞分化は $\alpha\beta$ 型系列へと分化しやすい傾向がある。
- 1つの $\beta$ 鎖遺伝子座中には2つのC $\beta$ 断片とそれに伴うD $\beta$ 、J $\beta$ 断片が存在するので、機能的な $\beta$ 鎖ができるまで最大4回の再編成を試みることができる。
- $\gamma\delta$ 型T細胞は胸腺内で正や負の選択を受けない。

### 問7-3

プレT細胞受容体に関する次の記述のうち、正しいものすべてを選び。

- プレT細胞受容体は、胸腺細胞がダブルポジティブ細胞になった時点で発現し始める。
- プレT細胞受容体とプレB細胞受容体は、受容体遺伝子座の両鎖の再編成後に分化のチェックポイントとして働く。
- MHC結合ペプチドがプレT細胞受容体のリガンドとして機能する。
- 増殖はプレT細胞受容体の活性化により起こる結果の1つである。
- プレT細胞受容体はCD3複合体および $\zeta$ 鎖と相互作用してアレル排除を促進する必要がある。

### 問7-4

$\gamma\delta$ 型T細胞に関する次の記述のうち、間違っているものを選び。

べて選び。

- $\gamma\delta$ 型T細胞受容体はCD3タンパク質がなくても細胞表面に発現することができる。
- Tリンパ球の中ではマイナーな亜集団である。
- $\gamma\delta$ 型T細胞受容体遺伝子の再編成は末梢で起こる。
- どの分化段階であれ、 $\gamma$ 鎖あるいは $\delta$ 鎖がpT $\alpha$ 鎖と会合することはない。
- $\gamma\delta$ 型T細胞は、 $\alpha\beta$ 型T細胞と同じ骨髄由来の前駆細胞から分化する。

### 問7-5

胸腺を除去された成人のT細胞レパトリーに関する次の記述のうち、正しいものはどれか。

- ディジョージ症候群患者に似る。
- MHCに依存しない。
- $\gamma\delta$ 型T細胞が優勢である。
- 感染防御にかかわるT細胞免疫応答を惹起できない。
- 自己複製して長寿であり、胸腺から補充される必要がない。

### 問7-6

胸腺内での $\alpha\beta$ 型T細胞の初期分化過程には、通過しなければならない2つの重要なチェックポイントがある。それぞれのチェックポイントについて説明せよ。

### 問7-7

A列の言葉の説明をB列から選べ。

A列	B列
a. Th-POK	1. $\beta$ 鎖/pT $\alpha$ 鎖- $\beta$ 鎖/pT $\alpha$ 鎖
b. Notch1	2. 胸腺上皮で組織特異抗原の発現を促す。
c. スーパーダイマー	3. ダブルポジティブ胸腺細胞からCD4 T細胞への分化に必要な転写因子
d. FoxP3	4. T細胞分化に必要な遺伝子群の発現を促す。
e. AIRE	5. 制御性T細胞で重要な働きをする転写因子

### 問7-8

正の選択は胸腺の \_\_\_\_\_ で起こり、 \_\_\_\_\_ が関与する。下線部に入

る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- a. 皮質/ダブルポジティブ胸腺細胞
- b. 皮質/ダブルネガティブ胸腺細胞
- c. 髄質/ダブルポジティブ胸腺細胞
- d. 髄質/ダブルネガティブ胸腺細胞
- e. 髄質/運命決定前の胸腺細胞前駆細胞

**問7-9**

正の選択の際に MHC クラス I 分子が選択された場合、        。  
下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. CD8 遺伝子の発現が停止する
- b. その胸腺細胞は CD8 系列へと運命決定される
- c. もう一方の染色体上で引き続き  $\alpha$  鎖の遺伝子再編成が起こり、2つの受容体をもつ成熟 T 細胞となる
- d. その胸腺細胞は CD4 T 細胞へと分化する
- e. CD4 遺伝子の発現が増強される

**問7-10**

MHC 拘束の説明として正しいものは次のうちどれか。

- a. 自己 MHC 分子と反応できない T 細胞受容体をもつ胸腺細胞を除去すること。
- b. 負の選択を生き抜いた胸腺細胞を、選択的に生存させ増殖させること。
- c. T 細胞が、ある特定の MHC 分子に結合したペプチド抗原しか認識できないこと。
- d. あるペプチド抗原に反応しない状態のこと。
- e. MHC クラス I 分子とクラス II 分子のいずれもが細胞上に発現していない状態のこと。

**問7-11**

A 列の言葉の説明を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. T 細胞受容体編集	1. CD4 T 細胞か CD8 T 細胞のいずれか一方が血中に存在しない病態
b. 正の選択	2. 自己反応性 T 細胞の除去
c. ベアリンパ球症候群	3. 機能的な T 細胞受容体ができるまで $\alpha$ 鎖の遺伝子再編成が繰り返されること
d. 負の選択	4. 個人の MHC アロタイプとの反応にもとづいた T 細胞レパトリーの選択
e. MHC 拘束	5. ペプチド抗原が適切な 1 つの MHC 分子に提示されたときにだけ、T 細胞を活性化できること

**問7-12**

あるダブルポジティブ胸腺細胞上の T 細胞受容体が、自己ペプチド-自己 MHC クラス II 複合体に弱く結合した場合、その細胞は次のうちのどの状態に至るか。

- a. 負の選択を受け、アポトーシスが起る。
- b. 細胞増殖が起こる。
- c. 2 番目の  $\beta$  鎖遺伝子座の再編成が起こる。
- d. 正の選択を経て CD4 T 細胞へと分化する。
- e. 正の選択を経て CD8 T 細胞へと分化する。

**問7-13**

MHC クラス II 分子を発現するのは少数の細胞種に限られている。

- A. それらはどのような細胞か。
- B. それらのうち、胸腺に存在する細胞および胸腺を循環する細胞はどれか。また、正および負の選択におけるこれらの細胞の役割は何か。

**問7-14**

健康で感染のない状態においては、胸腺外で自己抗原と出会った成熟ナイーブ T 細胞は、通常        。下線部に入るものをすべて選べ。

- a. その抗原を提示している細胞を攻撃する自己免疫応答を起こす
- b. 制御性 T 細胞によって抑制される
- c. 活性化誘導性細胞死に陥る
- d. アナジー状態となる
- e.  $\alpha$  鎖の遺伝子再編成を継続する

**問7-15**

制御性 T 細胞の特徴として間違っているものは次のうちどれか。

- a. CD25 を発現する。
- b. 同じ抗原提示細胞上で相互作用する他のナイーブ T 細胞の増殖を増強する。
- c. CD4 を発現する。
- d. 転写因子 FoxP3 を発現する。
- e. MHC クラス II に拘束された自己抗原を認識する T 細胞受容体をもつ。

**問7-16**

Raija Berglund は 6 か月齢のときに、両親に連れられてフィンランドから米国へ移住してきた。Raija は 2 歳頃から、口、皮膚、爪などに皮膚粘膜カンジダ症を慢性的に発症していたが、突発的に悪化した際に一時的に抗カンジダ療法を行うことにより治

療は奏効していた。5歳のときに一度重篤な食道カンジダ症にかかり、ケトコナゾールを用いた全身治療を行った。その際の血液検査では、B細胞数、T細胞数、IgM値、IgG値、IgA値は正常であったが、カルシウムおよび副甲状腺ホルモン値が低下していた。副甲状腺機能低下症という診断がなされ、カルシウムとビタミンDの服用による治療が行われた。13歳の誕生日を迎えた頃から、Raijaは起立時の立ちくらみ(起立性低血圧症)を経験し、食欲不振、倦怠感、体重減少を訴えるようになった。生化学検査により副腎ホルモン値の低下が判明し、アジソン病(慢性副腎機能低下症)と診断されて、プレドニゾン投与が開始された。担当の内分泌科医は、Raijaの病歴から、遺伝性

疾患である自己免疫性多腺性内分泌不全症-カンジダ症-外胚葉性ジストロフィー(APECED)を疑い、Raijaの両親に他の自己免疫疾患症状を合併するリスクが高いため今後の徴候に注意して監視するよう告げた。この疾患の原因と考えられるのは次のうちどれか。

- a. AIREの過剰発現
- b. 胸腺における末梢組織特異ペプチドの発現低下
- c. 日和見感染症に対する感受性が高くなるB細胞の機能不全
- d. 正の選択の破綻
- e. デイジョージ症候群

## 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 $\beta$ 鎖遺伝子座の再編成の後に起こり、 $\beta$ 鎖が代替 $\alpha$ 鎖である $pT\alpha$ 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 $\alpha$ 鎖遺伝子座の再編成の後に起こり、 $\alpha$ 鎖と $\beta$ 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 $\alpha$ 鎖および $\beta$ 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、Rajja 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。