

第2章 自然免疫

問2-1

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- 細胞質：細胞内病原体
- 上皮表面：細胞外病原体
- 核：細胞内病原体
- リンパ：細胞内病原体

問2-2

補体活性化を導く3種類の経路は異なる構成成分を含んでいるにもかかわらず、3つとも補体結合と呼ばれる共通の酵素反応に収束する。

- 補体結合反応について説明せよ。
- 第二経路の補体結合反応に重要な酵素を述べよ。
- この共通の経路で起こりうる補体活性化の3種類のエフェクター機構について説明せよ。

問2-3

第二経路による補体活性化を引き起こす可溶性C3転換酵素は次のうちどれか。

- iC3
- iC3b
- C3b
- iC3Bb
- C3bBb

問2-4

細菌と組織マクロファージとの間で起こるC3bとCR1との相互作用を介して、細菌がオプソニン化されるときに起こる過程を説明せよ。

問2-5

第二経路による補体活性化の早期では、可溶性(H因子とI因子)と膜結合型(DAFとMCP)の補体制御タンパク質がある。第二経路の最終段階で作用する(i)可溶性と(ii)膜結合型の補体制御タンパク質を挙げ、それぞれの機能を述べよ。

問2-6

- 3つの補体活性化経路(第二経路、レクチン経路、古典経路)の違いについて、各経路がどのように活性化されるかという点から説明せよ。
- 3つの補体活性化経路のうち、どの経路が適応免疫の一部

と考えられ、どの経路が自然免疫の一部と考えられているか。あわせて理由も述べよ。

問2-7

A列にある自然免疫系の受容体と結合するリガンドをB列から選べ。それぞれの受容体に複数のリガンドが結合する可能性がある。

A列	B列
a. レクチン受容体	1. iC3b
b. スカベンジャー受容体	2. リポホスホグリカン
c. CR3	3. 糖(マンノース, グルカンなど)
d. CR4	4. 線維状赤血球凝集素
e. CR1	5. リポ多糖
f. TLR4-TLR4	6. 負の電荷をもつリガンド(硫酸化多糖, 核酸など)
g. TLR5	7. C3b
h. TLR3	8. フラジェリン
	9. RNA

問2-8

リガンドに対する特異性以外に、ヒトのTLR5, TLR4, TLR1-TLR2, TLR2-TLR6とTLR3, 7, 8, 9との重要な違いは何か。

問2-9

TLRタンパク質の種類は限られているにもかかわらず、TLRが多様な微生物を検知できるのはなぜか。

問2-10

TLRを介したシグナル伝達におけるNF κ Bの重要性を説明せよ。

問2-11

オプソニン化された物質を含む細胞内小胞のうち、マクロファージ内で最も早期にみられるものの名前は何か。

- オプソノーム
- 膜侵襲複合体
- リソソーム
- ファゴソーム
- ファゴリソソーム

問 2-12

- A. マクロファージと好中球の一般的な特徴と役割について、主要な (i)類似点と (ii)相違点を述べよ。
- B. それらはどのようにして細胞外の病原体を破壊するか。その過程の詳細を説明せよ。

問 2-13

TNF- α に反応して、血管内皮細胞は _____ を産生し、局所的に血液凝固を誘導する。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 血小板活性化因子
- IL-12
- CXCL8
- IL-1 β
- IL-6

問 2-14

- A. ウイルス感染細胞による I 型インターフェロンの産生は何によって誘導されるのか。
- B. 正常細胞はその誘導因子を産生するか。また、その理由は何か。
- C. I 型インターフェロンが抗ウイルス作用を発揮するメカニズムを説明せよ。

問 2-15

次の事柄のうち、NK 細胞の機能に最も関連しているものはどれか。正しいものをすべて答えよ。

- TNF- α の産生
- ウイルス感染細胞の溶解
- 細菌の貪食
- 反応性の高い酸素中間体の放出
- IFN- γ の産生

問 2-16

6 歳の Jonathan Miller に発熱、激しい頭痛、点状出血発疹、頸

部硬直、嘔吐がみられ、両親が救急室に運んできた。Jonathan は化膿性細菌による中耳炎と副鼻腔炎の再発の既往があったが、抗菌剤で治療していた。細菌性髄膜炎が疑われ、主治医はすぐに抗菌剤の静脈内投与を開始し、腰椎穿刺を行った。その結果、脳脊髄液から髄膜炎菌 *Neisseria meningitidis* が分離された。主治医は化膿性細菌から生じた再感染と考え、免疫不全を疑った。彼は血液検査を指示し、血漿補体の値から C3、B 因子、H 因子が低値で、I 因子が検出されないことに気づいた。I 因子が欠損しているとなぜ化膿性細菌による感染が起こるのか、その理由を適切に説明しているものは次のうちどれか。

- C3 転換酵素である C3bBb の値が上昇することで、古典経路の活性化が阻害される。
- 血清中の C3 の代謝と消費が早くなるため病原菌表面への C3b の結合が不十分となり、オプソニン化や貪食が抑制される。
- I 因子は貪食を促進するオプソニンである。
- I 因子はケモカインであり、食細胞の動員に重要である。
- I 因子は補体経路の最終成分の集合に必要である。

問 2-17

2 歳の Mary Hason に鼠径部の腫脹と疼痛を伴うしこりがみられ、母親は病院に運んだ。検査の結果、患部の食細胞から黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* が分離され、肉芽腫が認められた。追加検査では、Mary の好中球は病原体の貪食後に呼吸バーストを起こさなかった。呼吸バーストで活性酸素種を生み出せない原因として、次のうちどのタンパク質の欠損が最も考えられるか。

- NADPH オキシダーゼサブユニット
- IFN- β
- IL-6
- TNF- α
- マンノース結合レクチン

解 答

答 2-1

d

答 2-2

- A. C3がC3aとC3bに切断されると、C3bは病原体表面へ共有結合する。これは補体結合と呼ばれ、この反応段階以降、補体活性化の第二経路、レクチン経路、古典経路は共通の経路をたどる。
- B. C3をC3aとC3bに切断する酵素はC3転換酵素と呼ばれるが、経路によって組成が異なっている。古典経路とレクチン経路では古典的C3転換酵素(C4bC2a)が、第二経路では第二C3転換酵素(C3bBb)が使用される。
- C. C3は血漿中で最も豊富な補体成分であり、チモーゲンと呼ばれる不活性な状態で体内を循環している。C3がC3aとC3bに切断されると、3種類のエフェクター機構が作動する。(1)C3bはC3b受容体であるCR1への結合を介して病原体に結合し、これを標識して、その貪食と破壊に寄与する。(2)C3bは、最終補体成分を集めて膜侵襲複合体を形成する反応を触媒するC5転換酵素の構成成分として寄与する。(3)C3aは炎症性メディエーターで、走化性因子として働き、炎症細胞を感染部位に誘導する。

答 2-3

d

答 2-4

マクロファージ上のCR1は、補体活性化後に細菌表面を覆うC3bと結合することができる。その後、マクロファージは受容体介在性エンドサイトーシスによって細菌を貪食する。すると、マクロファージの膜は陥入し、ファゴソームと呼ばれる細胞内小胞が形成される。ファゴソームは細胞傷害性メディエーターや分解酵素が存在するリソソームと融合して、ファゴリソームを形成し、最終的に細菌は死滅する。

答 2-5

(i)可溶性タンパク質にはSタンパク質、クラスタリン、J因子などがあり、これらはすべて、C5b、C6、C7からなる可溶性複合体が細胞膜と結合するのを阻害する。(ii)膜結合型タンパク質にはHRF(相同制限因子)とCD59(プロテクチンともいう)などがあり、両方ともC9の動員を阻害し、その重合を妨げる。

答 2-6

- A. (1)古典経路は2つの方法で活性化される。1つは、細菌表面に結合した抗体による(例えば、IgMがグラム陰性菌のリポ多糖と結合することによる)。もう1つは、細菌表面に結合したC反応性タンパク質による。(2)レクチン経路の活性化にはマンノース結合レクチンが必要である。これはIL-6(活性化マクロファージにより産生される)に反応して肝臓で作られる急性期タンパク質で、感染の間に血漿中に集積する。(3)第二経路は、補体成分を安定化させるような活性化した病原体表面を必要とする。
- B. 古典経路だけが抗体を必要とするので、適応免疫の一部と考えられる。しかし、古典経路は急性期タンパク質であるC反応性タ

ンパク質により活性化されることもあるため、自然免疫とも考えられている。他の2つの経路は抗体に依存せずに開始するので、自然免疫の一部と考えられる。

答 2-7

a:3, b:6, c:1,2,4,5, d:1,2,4,5, e:7, f:5, g:8, h:9

答 2-8

TLR5, TLR4, TLR1-TLR2, TLR2-TLR6は細胞膜に存在しており、細胞外の病原体と接触する膜貫通型受容体である。一方、TLR3, 7, 8, 9は病原体を細胞内で分解する場所である細胞質のエンドソーム膜に存在している。

答 2-9

多くの病原体はそれぞれのグループごとに共通する特徴を備えている(例えば、グラム陰性菌は共通してリポ多糖をもつ)ので、種類が少なくてもTLRは、その共通する分子パターンを認識することで多種多様な微生物を検知することができる。

答 2-10

NFκBは細胞質内で発見された転写因子であり、活性化前のマクロファージでは不活性型をとっている。TLRを介したシグナル伝達が起こるとリン酸化カスケードが誘導され、NFκBは活性型へと変化して核内に移行できるようになる。すると、NFκBは特定の遺伝子に直接作用して転写を活性化し、マクロファージのエフェクター機能が発揮できるようにする。

答 2-11

d

答 2-12

- A. (i)マクロファージも好中球も、骨髄で産生される貪食性の白血球である。どちらも細胞外病原体を取り込んで細胞内で破壊する。両方ともその表面に病原体やその構成成分を認識する受容体を持ち、それを通じて病原体の取り込みを行う。また、両細胞とも抗菌ペプチドであるデフェンシンを産生する。(ii)マクロファージは組織に常在しているが、好中球は血中を循環して感染が成立した場合のみ組織に移行する。マクロファージは生存期間が長く、病原体を取り込んで殺す以外にも重要な役割を担っている。ひとたび病原体によって活性化されると、サイトカインを産生し炎症反応を誘導することで感染部位に好中球を招集し、さらに適応免疫の開始を誘導するのである。また、マクロファージはひとたび活性化されると、プロフェッショナル抗原提示細胞として働くために必要な細胞表面分子を産生する。一方、好中球はひとたび組織内に入ると生存期間の短い細胞となる。その唯一の役割は細胞外微生物を取り込んで殺すことである。そのほかの相違点として、マクロファージはToll様受容体(TLR4)をもっているが、好中球はもっていない。
- B. 好中球とマクロファージは食作用によって微生物を取り込み、

ファゴリソーム内へと取り込む。そこで微生物は、その食細胞が産生した抗菌物質によって破壊される。それら抗菌物質には、NADPH オキシダーゼ、一酸化窒素シンターゼおよびミエロペルオキシダーゼによって産生されるスーパーオキシド、過酸化水素、一重項酸素、ヒドロキシルラジカル、次亜ハロゲン酸、一酸化窒素といった有毒な酸素誘導体が含まれる。そのほか、デフェンシンと呼ばれるペプチドや陽イオンタンパク質も微生物の増殖を阻害し、リゾチームは細胞壁の形成を阻害する。ファゴリソーム内の pH は約 3.5 ~ 4.0 であり、細菌、真菌およびエンベロープをもったいくつかのウイルスには厳しい環境であり、貪食された物質を分解する酸性プロテアーゼやヒドロラーゼの活性には好ましい環境である。細胞外に放出されたラクトフェリンは必須栄養素である鉄を含むタンパク質に結合することで、病原体から競合的に鉄を奪っている。

☉ 2-13

a

☉ 2-14

- A. 二本鎖 RNA の存在によって、I 型インターフェロン遺伝子 (IFN- α と β をコードしている) は転写誘導される。
- B. ウイルスに感染していない正常細胞には二本鎖 RNA は存在しない。しかし、ウイルスに感染した細胞には存在することが多い。なぜなら、いくつかのウイルスは二本鎖 RNA をもっているか、複製サイクルの過程で中間産物として二本鎖 RNA を生じるからである。
- C. I 型インターフェロン (IFN- α と β) は感染細胞内でのウイルス複製を阻害することで、感染していない細胞を感染しつつある近傍の細胞から守る。これは次のようなメカニズムで行われる。(1) エンドリボヌクレアーゼを活性化することでウイルス RNA を破壊するような細胞内タンパク質が発現する。(2) タンパク質合成開始因子を修飾することでウイルス mRNA のタンパク質への合成を阻害する。そのほか、IFN- α と β はナチュラルキラー (NK)

細胞を活性化する。この NK 細胞は、細胞傷害性顆粒の放出やサイトカイン分泌を行うことでウイルス感染細胞を殺す。それらのサイトカインは、ウイルス感染の過程で増加した異常な細胞表面タンパク質を認識する(例えば、NKG2D 受容体がストレス関連タンパク質 MIC-A と MIC-B を認識する)といった機構により分泌される。

☉ 2-15

b

☉ 2-16

正解は b である。論理的根拠：I 因子が欠損していると、たとえ感染していなくても第二 C3 転換酵素 C3bBb が持続的に作られる。その結果、血液、リンパ、他の細胞外液中の C3 が枯渇し、補体活性化の第二経路に依存している効果的な自然免疫応答に必要な C3 濃度が閾値を下回ってしまう。これにより、Jonathan の体は莢膜保有細菌の脅威にさらされたのである。なぜなら、莢膜保有細菌の根絶は、オプソニンとして重要な C3b によるオプソニン化に依存しているからである。

☉ 2-17

正解は a である。論理的根拠：重要な手がかりは(1) Mary には肉芽腫があること、(2) 彼女の鼠径部から培養された黄色ブドウ球菌はカタラーゼ陽性を示すこと、の2つである。両方とも慢性肉芽腫症の状態を示唆している。食細胞により産生される活性酸素種のうちの1つは過酸化水素であり、これを合成するためには、NADPH オキシダーゼとスーパーオキシドジスムターゼ活性の両方が必要である。つまり NADPH は、貪食後の呼吸バーストの過程でスーパーオキシドと過酸化水素を好中球が産生するにあたり欠かせないものである。もし過酸化水素が合成できなければ、ファゴソーム内の pH が十分に上昇せず、貪食した細菌や真菌を殺すために必要な抗菌ペプチドやタンパク質が活性化されない。結果的に、食細胞内に取り込んだ微生物の細胞内殺傷が効果的に行われなため、Mary は慢性感染に至ったのである。