

第3章 適応免疫の原理

問3-1

脊椎動物の適応免疫応答が、脊椎、無脊椎動物の両方ともつ自然免疫応答と異なる有利な特徴を3つ挙げよ。

問3-2

病原体がその病原体に特異的な受容体をもつリンパ球のみを刺激する過程は、次のうち何と呼ばれるか。

- 生殖細胞遺伝子組換え
- 体細胞遺伝子組換え
- クローン選択
- 抗原処理
- 抗原提示

問3-3

病原体が初めて体内に侵入してきたときが最も病気を起こしやすいのはなぜか、理由を説明せよ。

問3-4

B細胞受容体とT細胞受容体の特徴に関する記述で誤っているものは、次のうちどれか。

- 抗体はB細胞受容体の分泌型であり、免疫グロブリンは膜型である。
- B細胞受容体とT細胞受容体の多様性は、同じ分子機構で生み出される。
- 免疫グロブリンの定常領域は免疫グロブリン間で異なるが、可変領域は保存されている。
- B細胞受容体とT細胞受容体は、細胞表面に膜型ポリペプチドとして発現している。
- T細胞受容体はB細胞受容体よりも結合する抗原の範囲が限られている。

問3-5

_____の過程によりT細胞受容体と免疫グロブリン遺伝子の再編成が起こり、抗原に対して固有の特異性をもったリンパ球が作られる。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 生殖細胞遺伝子組換え
- 体細胞遺伝子組換え
- クローン選択
- 抗原処理
- 抗原提示

問3-6

典型的な感染の過程では、樹状細胞が最初に_____で病原体に出会い、これを_____へ運び、そこで病原体由来のペプチドが_____に提示される。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- 二次リンパ組織 / 感染した末梢の組織 / T細胞
- 二次リンパ組織 / 感染した末梢の組織 / B細胞
- エンドソーム / 細胞表面 / MHC分子
- 感染した末梢組織 / 二次リンパ組織 / T細胞
- 感染した末梢組織 / 二次リンパ組織 / B細胞

問3-7

CD4 T細胞とCD8 T細胞の基本的な違いを(A)エフェクター機能と(B)MHC分子との相互作用の観点から説明せよ。

問3-8

- T細胞によって認識される病原体由来の抗原はどこに存在しているのか、主な供給源を2つ示せ。
- 生体はそれらの異なる場所にある抗原に対し異なるエフェクター機能を用いるが、これは生体にとってなぜ都合がよいのか説明せよ。

問3-9

(A)MHCクラスI分子と(B)MHCクラスII分子は、これらに結合し最終的にT細胞に提示するペプチドにどのようにして出会うのか説明せよ。

問3-10

次の組み合わせのうち、正しいものはどれか。

- IgG：血液中にわずかに存在する抗体
- IgA：B細胞応答の過程で最初に分泌される抗体
- IgG：粘膜上皮を通過する抗体
- IgD：補体結合を誘導する抗体
- IgE：マスト細胞と寄生虫に対する防御に関わる抗体

問3-11

病原体の糖鎖部分(例えば莢膜多糖)だけを用いたワクチンは、抗体の産生だけでなく強力なヘルパーT細胞応答を起こすことを目標とした場合、なぜ有効でないのか説明せよ。

問3-12

中和とオプソニン化の(A)類似点と(B)相違点を述べよ。

問3-13

マクロファージにIgMの定常領域に対する受容体がない場合、どのようにしてIgMに覆われた病原体がマクロファージにより貪食されやすくなるのか。

問3-14

活性化B細胞が産生する抗体の質を高める2つの変異誘導機構について、簡潔に述べよ。

問3-15

3つの害を与える可能性のある免疫応答について述べよ。

問3-16

Stephanie Goldsteinは42歳のとき、時々起こる目のかすみ、ほ

やけ、腕や足のしびれによる“ちくちくした痛み”(感覚異常)、失禁などの症状が出た。1か月後に病院に行ったところ、医師は専門の神経科医を彼女に紹介した。MRI検査の結果、中枢神経系に脱髄した部位が見つかり、Stephanieは自己免疫疾患の1つである多発性硬化症と診断された。なぜ多発性硬化症が起こりうるのか、最も適切に説明しているものは次のうちどれか。

- a. 自己反応性T細胞の負の選択はT細胞が分化する過程で起こる。
- b. 自己反応性B細胞のアポトーシスは、骨髄でB細胞が分化する過程で起こる。
- c. 中枢神経系の構成成分に対して免疫寛容を誘導することができないため、自己反応性リンパ球が作られる。
- d. 免疫グロブリンとT細胞受容体の遺伝子再編成を阻害するような免疫不全により、リンパ球の分化が正常に行われな
- e. 制御性T細胞は、二次リンパ組織において自己反応性T細胞を活性化することができない。

解 答

答 3-1

(i)ある特定の病原体と、他の病原体や宿主(脊椎動物)との間にある独特な差異を利用して、特定の病原体に特異的に働く。(ii)初感染時に病原体特異的な記憶細胞が作られ、2回目以降の感染時には迅速で効率よく病原体を排除する。(iii)病原体が速い速度で変異を起こしても、適応免疫応答は進化する病原体の分子の変化を認識する能力をもっている。

答 3-2

c

答 3-3

クローン選択後に免疫系が必要な数の病原体特異的リンパ球を作るのには何日もかかるので、この期間は生体が最も攻撃を受けやすい。

答 3-4

c

答 3-5

b

答 3-6

d

答 3-7

(A)ヘルパー T 細胞としても知られる CD4 T 細胞は、他の細胞にエフェクター機能を誘導するサイトカインを分泌する。CD8 T 細胞は細胞傷害性をもったエフェクター細胞へと分化し、それらが認識した標的細胞を殺傷する。(B)CD4 T 細胞は MHC クラス II 分子によって提示される抗原のみを認識する。CD8 T 細胞は MHC クラス I 分子によって提示される抗原のみを認識する。

答 3-8

- A. CD8 T 細胞は、ヒト細胞内で増殖するウイルスや一部の細菌のような宿主細胞内に存在する抗原を認識する。CD4 T 細胞は、細胞や組織を隔てている細胞外液や細胞間のすき間に存在する抗原を認識する。この場所にはすべての病原体、あるいは病原体によって分泌された毒素が存在しうる。
- B. 生体の免疫応答は、病原体が存在するさまざまな解剖学的位置で、あらゆる種類の病原体を認識しなくてはならないからである。たとえ病原体が生体内で生存し拡散するどのような方法を進化させたとしても感染に打ち勝てる効率のよい排除機構を作り出すためには、異なる場所にある抗原に対して異なるエフェクター機能を用いる必要がある。

答 3-9

(A)MHC クラス I 分子の場合、病原体由来のタンパク質が細胞質でペプチドへと分解され、これが小胞体に輸送されると、そこでペプチドと結合できる。いったん MHC クラス I 分子にペプチドが結合する

と、ペプチド-MHC クラス I 複合体は細胞表面に輸送されて CD8 T 細胞に提示される。(B)MHC クラス II 分子は MHC クラス I 分子と異なり、エンドソームで病原体由来のペプチドと結合する。そこは感染組織由来の病原体を結合した物質が取り込まれた後に病原体タンパク質が分解される場所と同じである。MHC クラス II 分子にペプチドが結合すると、ペプチド-MHC クラス II 複合体は細胞表面に輸送されて CD4 T 細胞に提示される。

答 3-10

e

答 3-11

実際、抗体産生を刺激する荚膜保有細菌の構成成分である多糖のみで作ったワクチンは存在する(例えば、肺炎球菌ワクチンは2歳を越える年齢の子供に使われる)。しかし、この種のワクチンで最も有効なのはコンジュゲートワクチンであり、これは細菌の多糖をタンパク質抗原に化学的に共有結合させたものである(例えば、Hib ワクチンはインフルエンザ菌の多糖と破傷風トキソイドを結合させたもので、乳児に投与される)。ヘルパー CD4 T 細胞が B 細胞の活性化を助けるためには、ワクチンの中にタンパク質の配列が含まれていなければならない。これは、MHC クラス II 分子と結合した病原体ペプチドが抗原提示細胞表面に提示されたときだけ CD4 T 細胞の活性化が起こるためである。したがって、タンパク質を欠くワクチンでは T 細胞応答を誘導できないため、T 細胞非依存的な弱い B 細胞応答しか起こらないであろう。

答 3-12

(A)中和とオプソニン化は、抗体が抗原に結合すると食細胞によって貪食後に抗原が破壊されるようになる点が類似している。この過程は抗体に対する受容体を介して起こる。(B)中和がオプソニン化と異なる点は、抗原(毒素やウイルスなど)に抗体が結合することによって、宿主細胞上の受容体は抗原と結合できず取り込みが阻害されるため、抗原は宿主細胞を傷害できなくなる点である。

答 3-13

IgM は病原体の表面に結合すると、古典経路による補体活性化を誘導する。これにより、IgM に代わって補体成分 C3b が病原体の表面を覆う(オプソニン化)。食細胞は補体受容体 CR1 をもっており、これが病原体表面の C3b に結合するため受容体介在性エンドサイトーシスが起こり、マクロファージによる取り込みが促進されることになる。

答 3-14

(i)体細胞高頻度変異は、免疫グロブリンの重鎖と軽鎖遺伝子内にある可変領域の DNA 配列にヌクレオチド置換が起こる変異誘導機構である。このヌクレオチド置換の結果、次の3つの事象が起こりうる。(1)アミノ酸配列は変化しない、(2)抗原-抗体反応の親和性が低下する、(3)抗原-抗体反応の親和性が上昇する。これらのうち(3)を起こすような変異が誘導されると、抗原と最も効率よく反応することがで

き、そのような抗体を発現している細胞は選択されてクローン増殖し、形質細胞や記憶細胞へと分化する。(ii)クラススイッチは、抗体の質と記憶B細胞に影響を及ぼすもう1つの変異誘導機構である。この機構により定常領域は変化するが、抗原に結合する可変領域はそのままである。IgMの定常領域がIgG、IgAあるいはIgEの定常領域へと交換されることで抗体のクラスが変わり、分泌された抗体は抗原が存在する場所へとより効率よく輸送され、抗体に対する受容体をもった白血球によって抗原を素早く排除できる。

◎3-15

(i) アレルギー。環境中に存在する通常では無害な抗原に対してIgE抗体が作られると、マスト細胞の活性化が広範囲に誘導される。これにより、喘息のようなアレルギー疾患や命に関わるようなアナフィラキシー反応が起こりうる。(ii) 自己免疫疾患。自己抗原に対してB細胞やT細胞が持続的な免疫応答を起こすと、組織の損傷や糖尿病、多発性硬化症、重症筋無力症などの慢性疾患が引き起こされる。こう

した自己免疫疾患は、健常な生体の細胞や組織と交差反応する病原体由来の抗原に対して免疫応答が起こることが原因となる場合もある。(iii) 移植片の拒絶。レシピエントの組織とはMHCが適合しない移植組織に発現している非自己MHC分子に対して、免疫応答が起こる場合がある。

◎3-16

正解はcである。論理的根拠：自己のタンパク質に対して免疫寛容を誘導する機構の1つが胸腺における負の選択である。負の選択により、自己MHCあるいは自己MHC-自己ペプチド複合体に非常に強く結合するT細胞受容体をもった分化中のT細胞は死のシグナルを受けてアポトーシスを起こし、これにより自己反応性T細胞が除去される。しかし、中枢神経系に隔離されているタンパク質のように、胸腺において分化中のT細胞に提示されない自己タンパク質は負の選択を誘導できないため、そのタンパク質に反応する自己反応性T細胞が出現しうる。