

## 第4章 抗体の構造とB細胞の多様性

### 問4-1

- A. 抗体と膜型免疫グロブリンの違いは何か。  
 B. 抗体と膜型免疫グロブリンは、それぞれどのような細胞によって産生されるか。

### 問4-2

抗体分子はどのような構造をしているか、また、どのようにしてこの構造が特異抗原への結合を可能にするかを、以下の単語を用いて説明せよ。重鎖(H鎖)、軽鎖(L鎖)、可変領域(V領域)、定常領域(C領域)、Fab、Fc、抗原結合部位、超可変領域、フレームワーク領域。

### 問4-3

抗体が結合する分子は何と呼ばれるか。

- a. 定常領域  
 b. フレームワーク領域  
 c. 相補性決定領域  
 d. 抗原  
 e. 遺伝子断片

### 問4-4

- A. エピトープとは何か。  
 B. 多価抗原とは何か。  
 C. 線状エピトープと不連続エピトープの違いは何か。  
 D. 抗体が抗原に結合するのは、非共有結合と共有結合のどちらによるのか。

### 問4-5

免疫グロブリンとT細胞受容体の遺伝子再編成のメカニズムは何か。

- a. 体細胞高頻度変異  
 b. クラススイッチ  
 c. 体細胞遺伝子組換え  
 d. アポトーシス  
 e. クローン選択

### 問4-6

- A. ゲノム上には免疫グロブリン遺伝子が比較的少数しかないので、抗原特異性の異なる多種多様な免疫グロブリンが産生される。このメカニズムを、以下の単語を用いて簡単に述べよ。体細胞遺伝子組換え、生殖細胞系列型、V、D、J

遺伝子断片。

- B. 遺伝子再編成を終えた免疫グロブリンH鎖遺伝子V領域の構造と、どのような順序で各遺伝子断片の再編成が起こるかを説明せよ。  
 C. 異なる免疫グロブリン遺伝子座はどのような順序で再編成されるのか述べよ。

### 問4-7

免疫グロブリンH鎖およびL鎖の体細胞遺伝子組換えで起こらない組換えは、次のうちどれか。

- a.  $D_H - J_H$   
 b.  $V_\lambda - J_\lambda$   
 c.  $D_\kappa - V_H$   
 d.  $V_H - J_H$   
 e.  $V_H - D_H$

### 問4-8

遺伝子再編成における結合部多様性形成の際に付加されるものは次のうちどれか。

- a. スイッチ領域  
 b. PおよびNヌクレオチド  
 c. V、D、Jヌクレオチド  
 d. 組換えシグナル配列  
 e. 相補性決定領域での変異

### 問4-9

V、D、J断片の体細胞遺伝子組換えが起こらないような遺伝子欠損があると、どのようなことが起きるか。

### 問4-10

免疫グロブリンに関する記述で正しいものは次のうちどれか。

- a. 免疫グロブリンはIgA、IgD、IgE、IgG、IgMと呼ばれる5つのクラス(アイソタイプ)からなる。  
 b. クラスにかかわらず、免疫グロブリンはすべて同じエフェクター機能をもっている。  
 c. 抗体は4本の同一のH鎖と4本の同一のL鎖からなる。  
 d. H鎖とL鎖はペプチド結合を介して結合している。  
 e. C領域は抗原結合部位を形成する。

### 問4-11

免疫グロブリンの構造について次の記述のうち正しいものには

- , 誤っているものには×と記せ.
- 形質細胞が分泌する抗体は, その前駆細胞であるB細胞が発現する免疫グロブリンとは異なる抗原特異性をもつ.
  - 異なる免疫グロブリンのH鎖とL鎖のN末端領域のアミノ酸配列はまったく異なる.
  - 柔軟性のあるヒンジ領域により, H鎖とL鎖が結合する.
  - H鎖のC領域が免疫グロブリンのエフェクター機能を担う.
  - $\lambda$ L鎖と $\kappa$ L鎖の機能は異なる.

**問4-12**

次の組み合わせのうち, 間違っているものはどれか.

- 膜型免疫グロブリン: B細胞抗原受容体
- 親和性成熟: クラススイッチ
- 抗体のC領域: 補体タンパク質との結合
- 活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID): 体細胞高頻度変異
- スイッチ領域: クラススイッチ

**問4-13**

単クローン抗体の産生と利用に関する記述で間違っているものは次のうちどれか.

- 単クローン抗体の産生には精製した抗原が必要である.
- 単クローン抗体はある抗原のただ1つのエピトープに特異的である.
- 不死化したハイブリドーマ細胞を作製するために, B細胞を骨髄腫と呼ばれるがん細胞と融合する.
- マウスで作製された単クローン抗体の治療効果は限られている.
- ヒト化単クローン抗体を使用することにより, マウス単ク

ローン抗体の使用の際に起こる副作用を回避できる.

**問4-14**

膜型免疫グロブリンと分泌型免疫グロブリンのH鎖を産生するメカニズムは何か.

- 選択的RNAプロセッシング
- クラススイッチ
- 体細胞遺伝子組換え
- 体細胞高頻度変異
- オプソニン化

**問4-15**

3歳女児Aliya Agassiは肺炎で, 40.8°Cの熱があり, 呼吸は1分間に42回(基準値は20回), 血中の酸素飽和度は90%(基準値は98%以上)となり入院した. 頸部と腋窩リンパ節は腫大し, X線検査で右下肺野の炎症が確認された. 彼女の既往歴から以前に肺炎に2回, 中耳炎に6回罹患し, 抗菌剤で良好に治療されていることが明らかとなった. 血液培養によりインフルエンザ菌が検出され, 血液検査の結果, IgMが基準値以上に上昇していたが, IgAとIgGは検出されなかった. また, 父親の血清IgA, IgGおよびIgM値は基準範囲であった. Aliyaの症状の原因として最も可能性のあるものは次のうちどれか.

- 急性リンパ芽球性白血病
- IgA欠損症
- X連鎖無 $\gamma$ グロブリン血症
- 重症複合免疫不全症
- X連鎖高IgM症候群
- 活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID)欠損症
- 骨髄腫

## 解 答

### 答4-1

- A. 膜型免疫グロブリンはB細胞受容体として機能する免疫グロブリンで、抗体は分泌型の免疫グロブリンである。
- B. 未熟、成熟および記憶B細胞によって膜型免疫グロブリンが、形質細胞によって抗体が産生される。

### 答4-2

抗体分子は、2本の同一の重鎖(H鎖)と2本の同一の軽鎖(L鎖)の合計4本のポリペプチド鎖からなり、分子質量は全部で約150kDaになる。それぞれのポリペプチド鎖は、免疫グロブリンドメインといわれる構造的に類似したドメインが連なってできている。それぞれのH鎖のN末端側はL鎖と結合し、H鎖のC末端側は互いに結合し、Y字形の四次構造をとっている。ポリペプチド鎖間ジスルフィド結合によってH鎖とL鎖およびH鎖どうしが結合し、ポリペプチド鎖内ジスルフィド結合により、免疫グロブリンドメイン構造が安定化する。H鎖N末端側を含むY字の腕の部分はFab(Fragment antigen binding)フラグメントと呼ばれ、抗原に結合する。H鎖C末端側からなるY字の幹の部分はFc(Fragment crystallizable)フラグメントと呼ばれる。

H鎖とL鎖のN末端ドメインは共同して抗原結合部位を形成する。抗原結合部位は異なる抗体間で多様であり、これらのドメインは可変領域(V領域)と呼ばれる。それぞれの抗体にはまったく同じ抗原結合部位が2つ存在することになる。抗体のクラス(アイソタイプ)が同じであれば、H鎖およびL鎖のそれ以外のドメインは同じである。この部分は定常領域(C領域)と呼ばれる。

H鎖およびL鎖のV領域の中には、抗体間で最もアミノ酸配列が多様である複数の超可変領域がある。この領域は、多様性がより乏しい領域(フレームワーク領域と呼ばれる)に囲まれて存在し、ドメインの一末端にループを形成する。超可変領域は抗原特異性を決定するので、相補性決定領域(CDR)とも呼ばれる。

### 答4-3

d

### 答4-4

- A. エピトープとは抗体によって認識される抗原の部位のことで、抗体VドメインのCDRに結合する。エピトープは抗原決定基とも呼ばれ、タンパク質の一部であったり、病原微生物などの糖タンパク質、多糖、糖脂質およびプロテオグリカン上の糖質または脂質であったりする。
- B. 多価抗原とは、エピトープが複数ある高分子のことである。
- C. 線状エピトープとは、タンパク質内で連続するアミノ酸配列によって形成されるエピトープのことである。連続エピトープとも呼ばれる。一方、不連続エピトープは、タンパク質のアミノ酸配列では隣接していないアミノ酸がタンパク質の折りたたみによって近傍にくることにより形成される。不連続エピトープは構造的エピトープとも呼ばれる。
- D. 抗体は、水素結合、疎水性相互作用、ファン・デル・ワールス力や静電引力といった非共有結合により抗原に結合する。

### 答4-5

c

### 答4-6

- A. B細胞の分化過程における免疫グロブリンH鎖およびL鎖遺伝子座での遺伝子再編成により、無限ともいえるほど多種多様なV領域が形成され、種々の抗原に反応できる多様な抗体レパートリーが形成される。このような遺伝子再編成は、体細胞遺伝子組換えと呼ばれるメカニズムによって起こる。遺伝子再編成が起こる前の生殖細胞系列型遺伝子では、免疫グロブリン遺伝子座はC領域をコードする配列と、V領域の一部をコードする遺伝子断片のファミリーからなっている。V領域の遺伝子断片には、H鎖ではV、D、J遺伝子断片が、L鎖ではV、J遺伝子断片がある。分化過程にあるB細胞での体細胞遺伝子組換えにより、それぞれの遺伝子断片ファミリーから1つずつがランダムに選ばれ、互いに連結して集合することにより完全なV領域となる。完全なV領域ができると、免疫グロブリンH鎖およびL鎖が産生される。免疫グロブリン遺伝子の再編成はB細胞のみで起こり、不可逆的である。
- B. 最初にD遺伝子断片がJ遺伝子断片に連結してDJ複合体を形成する。次いで、V遺伝子断片がDJ複合体に連結してVDJ複合体になる。VDJ複合体は完全なV領域をコードする。
- C. H鎖遺伝子座はL鎖遺伝子座よりも先に遺伝子再編成を起こす。L鎖については、ヒトではκ鎖遺伝子座の再編成が先に起こり、κ鎖遺伝子座でL鎖の産生ができないときにλ鎖遺伝子座の再編成が起こる。

### 答4-7

c, d

### 答4-8

b

### 答4-9

このような遺伝子欠損があると、免疫グロブリン遺伝子もT細胞受容体遺伝子も再編成を受けることができない。その結果、成熟BおよびT細胞を欠くため、重症複合免疫不全症(SCID)になるであろう。

### 答4-10

a

### 答4-11

a: ×, b: ○, c: ×, d: ○, e: ×

### 答4-12

b

### 答4-13

a

## 答4-14

a

## 答4-15

正解はfである。論理的根拠：AliyaはIgMを産生するので、免疫グロブリンを完全に欠損する無 $\gamma$ グロブリン血症とは明らかに異なる。父親の免疫グロブリン値が基準範囲で、患者が女兒であることから、X連鎖高IgM症候群の可能性は非常に低い。また、IgG産生が認められないため、IgA欠損症も除外できる。急性リンパ芽球性白血病の

患者にはクラススイッチの異常はなく、重症複合免疫不全症の患児は治療をしない限り1歳以下で死亡する。したがって、父親および母親由来の両方のAID遺伝子欠損が最も可能性の高い原因である。AIDはクラススイッチと体細胞高頻度変異の両方に必要で、これはAliyaの症状、すなわちIgMは産生できるが他のクラスの抗体は産生できないという状態をよく説明する。彼女の両親はともにAIDヘテロ欠損の保因者ではあるが、免疫不全を起こさないだけのAIDを産生するのであろう。