

第5章 T細胞による抗原の認識

問5-1

T細胞受容体と免疫グロブリンの(A)類似点と(B)相違点(抗原認識機構を除く)をそれぞれ5つ述べよ。

問5-2

T細胞受容体 α 鎖、 β 鎖遺伝子座(TCR α 遺伝子座、TCR β 遺伝子座)の構造を、免疫グロブリンH鎖、L鎖遺伝子座と比較して説明せよ。

問5-3

T細胞受容体ではクラススイッチが起こらない。考えられる理由を述べよ。

問5-4

T細胞上に発現するCD3複合体と ζ 鎖の役割は次のうちどれか。

- T細胞の内部へシグナルを伝達する。
- MHC分子と会合した抗原と結合する。
- MHC分子と結合する。
- CD4もしくはCD8と結合する。
- T細胞表面に結合する抗原の処理を促進する。

問5-5

_____ T細胞の機能は_____と接触し、_____ことである。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- CD8 / ウイルス感染細胞 / ウイルス感染細胞を殺す
- CD8 / B細胞 / B細胞の形質細胞への分化を促す
- CD4 / マクロファージ / マクロファージの殺菌能を高める
- CD4 / B細胞 / B細胞の形質細胞への分化を促す
- 上記の項目はすべて正しい

問5-6

RAG-1もしくはRAG-2遺伝子の異常によって起こる重症複合免疫不全症(SCID)の免疫学的な特徴は、次のうちどれか。

- T細胞受容体と免疫グロブリン遺伝子座における遺伝子再編成の欠如
- T細胞受容体遺伝子座における遺伝子再編成の欠如
- 免疫グロブリン遺伝子座における遺伝子再編成の欠如
- T細胞受容体と免疫グロブリン遺伝子座における体細胞高頻度変異の欠如
- T細胞受容体遺伝子座における体細胞高頻度変異の欠如

問5-7

- (i)MHCクラスI分子の構造について、そのポリペプチド鎖とドメインも含めて説明せよ。(ii)ヒトMHCクラスI分子の種類を列挙せよ。また、クラスI分子のどの部分がMHC遺伝子領域内にコードされているか述べよ。(iii)抗原ペプチドとの結合、T細胞受容体との結合、補助受容体との結合に重要なドメインをそれぞれ列挙せよ。(iv)遺伝的多型に富むドメインを記せ。
- MHCクラスII分子に関しても(i)~(iv)について述べよ。

問5-8

CD4 T細胞に抗原を提示するMHCクラスIIのアロタイプ間でアミノ酸多型が集中しているのは、次のうちどこか。

- MHC分子がCD4もしくはCD8に結合する部分
- β 鎖の中(α 鎖は多型がないため)
- MHC分子がペプチドおよびT細胞受容体と接触する部分
- α 鎖の中(β 鎖は多型がないため)
- α 鎖、 β 鎖のすべてのドメイン

問5-9

(A)抗原処理と(B)抗原提示を説明せよ。また、(C)なぜこのような過程がT細胞の活性化に必要なものであるのか述べよ。

問5-10

- 細胞内病原体がペプチドに分解されるまでの抗原処理の過程を説明せよ。
- (i)MHCクラスI分子のH鎖(α 鎖)が β_2 ミクログロブリンと会合できなければどうなるのか述べよ。また、(ii)抗原処理関連トランスポーター(TAP)がないとどうなるのか述べよ。

問5-11

MHCクラスII分子からCLIP(クラスII分子関連インバрианト鎖ペプチド)を解離させるのは、次のうちどれか。

- HLA-DM
- HLA-DO
- HLA-DP
- HLA-DQ
- HLA-DR

問5-12

- A. 細胞外病原体がペプチドに分解されるまでの抗原処理の過程を説明せよ.
- B. (i)もしインバリアント鎖に欠陥があったり、存在しなかったりするとどのようになるのか述べよ。また、(ii)HLA-DMが発現しないとどうなるのか述べよ。

問5-13

- A. MHCの多重性と多型性の違いを述べよ。
- B. T細胞が認識できる抗原は、MHCの(i)多重性や(ii)多型性によりどのように影響されるのかそれぞれ述べよ。

問5-14

MHCの多様性は、偶然に起こるDNA変異というより、病原微生物による自然選択によって生じたと考えられるが、その根拠を説明せよ。

問5-15

16歳のBrittany Hudsonは鼻孔の周りに小さな膿疱が生じたため医師に診てもらったが、この膿疱は進展し、今や慢性肉芽腫性炎症に特徴的な潰瘍となっている。ここ1年の間に、彼女は左大腿にも同じような病変を経験しており、これは徐々に治癒したものの色素沈着を伴う瘢痕が残った。Brittanyには上下気道の慢性的な細菌感染症の病歴がある。末梢血のフローサイトメトリー解析を行ったところ、細胞表面上のMHCクラスI分子の数とCD8 T細胞の数が異常に少ないことがわかった。彼女はI型ベアリンパ球症候群と診断された。この病気の原因となったのは、次のうちどの分子の欠損か。

- HLA-DM
- インバリアント鎖
- CLIP
- TAP-1またはTAP-2
- CIITA(MHCクラスIIトランスアクチベーター)

解 答

答 5-1

- A. 類似点：(1)T細胞受容体は膜型免疫グロブリンのFabフラグメントと類似した構造をとっており、1つの抗原結合部位を含む2つの可変(V)ドメインと2つの定常(C)ドメインをもつ。(2)T細胞受容体と免疫グロブリンはいずれも遺伝子再編成を経て形成される。(3)免疫グロブリンH鎖とL鎖の可変領域(V_H と V_L ドメイン)に相補性決定領域(CDR)があるように、T細胞受容体の可変領域でも、 V_α ドメインと V_β ドメインにそれぞれ3つのCDRが存在する。(4)T細胞受容体はきわめて多様性に富み、この多様性は免疫グロブリンと同じく遺伝子再編成、PおよびNヌクレオチドによる結合部多様性、異なる α 鎖と β 鎖の組み合わせによって生み出される。(5)T細胞受容体が細胞表面に発現し、シグナルを伝達するためにはCD3複合体(CD3 γ , δ , ϵ)および ζ 鎖と会合する必要があり、これは免疫グロブリンが細胞表面に発現しシグナルを伝達するためにIg α およびIg β を必要とするのに似ている。
- B. 相違点：(1)免疫グロブリンは少なくとも2つの抗原結合部位をもつに対して、T細胞受容体は1つの抗原結合部位しかもたない。(2)T細胞受容体は分泌されない。(3)T細胞受容体は骨髄ではなく、胸腺で形成される。(4)T細胞受容体の定常領域にはエフェクター機能はなく、クラススイッチも起こさない。(5)T細胞受容体は体細胞高頻度変異を起こさない。

答 5-2

TCR α 遺伝子座の構造は免疫グロブリンL鎖遺伝子座と似ており、VとJ遺伝子断片は存在するが、D遺伝子断片はない。TCR α 遺伝子座は14番染色体上にあり、約80のV断片、61のJ断片、1つのC断片からなる。一方、免疫グロブリンL鎖遺伝子座の λ 鎖遺伝子と κ 鎖遺伝子はそれぞれ22番、2番染色体上に別々に存在している。免疫グロブリン λ L鎖遺伝子座は約30のV断片、4つのJ断片、いくつかのC断片からなり、 κ L鎖遺伝子座は約35のV断片、5つのJ断片、1つのC断片からなる。J遺伝子断片を別にすれば、 κ L鎖遺伝子座のほうがTCR α 遺伝子座の配置と似ている。

TCR β 遺伝子座の構造は免疫グロブリンH鎖遺伝子座と似ており、いずれもV、D、J遺伝子断片からなる。TCR β 遺伝子座は7番染色体上にあり、約52のV断片、2つのD断片、13のJ断片、そして2つのC断片からなる。C遺伝子断片はそれぞれD-J遺伝子断片と結合する。免疫グロブリンH鎖遺伝子座は14番染色体上にあり、約40のV断片、23のD断片、6つのJ断片と9つのC断片からなり、C遺伝子産物によりエフェクター機能が異なる免疫グロブリンのアイソタイプが決まる。

答 5-3

T細胞受容体は分泌されず、その定常領域はT細胞のエフェクター機能に貢献しない。このエフェクター機能は、T細胞によって分泌される他の分子が担っているのである。それゆえ、T細胞受容体にはクラススイッチを起こす必要性がなく、T細胞受容体遺伝子座には多種類のC遺伝子は存在しない。

答 5-4

a

答 5-5

a, c, d

答 5-6

a

答 5-7

- A. (i)MHCクラスI分子はH鎖(α 鎖)と、 β_2 ミクログロブリンが非共有結合してできるヘテロ二量体である。H鎖の細胞外ドメインは α_1 , α_2 , α_3 からなり、それ以外には膜貫通領域と細胞質部分がある。 β_2 ミクログロブリンはH鎖の細胞外部分と非共有結合しているドメインで、構造を支え、その安定化に寄与している。(ii)HLA-A, HLA-B, HLA-Cで、それぞれのH鎖をコードする遺伝子がMHC遺伝子領域内に存在する。(iii)ペプチドとの結合には α_1 , α_2 ドメインによって形成されるペプチド収容溝が、T細胞受容体との結合にはペプチド収容溝の壁部分に当たる α_1 , α_2 ドメインの α ヘリックス部分が、CD8補助受容体との結合には α_3 ドメインが関与している。(iv)H鎖の α_1 , α_2 ドメイン(β_2 ミクログロブリンは不変、すなわちすべての個体において同一である)。
- B. (i)MHCクラスII分子は α 鎖と β 鎖が非共有結合してできるヘテロ二量体である。 α 鎖と β 鎖の細胞外ドメインは α_1 , α_2 および β_1 , β_2 というドメインからなり、いずれの鎖も膜貫通領域と細胞質部分をもっている。(ii)HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DRで、それぞれ α 鎖, β 鎖をコードする遺伝子はMHC遺伝子領域内に存在する。(iii)ペプチドとの結合には α_1 , β_1 ドメインによって形成されるペプチド収容溝が、T細胞受容体との結合には α_1 , β_1 ドメインの α ヘリックス部分が、CD4補助受容体との結合には β_2 ドメインが関与している。(iv)遺伝的多型のほとんどないHLA-DRの α 鎖を除いて、MHCクラスII分子の α 鎖, β 鎖はいずれも遺伝的多型を有し、多型は抗原ペプチドとT細胞受容体に結合する α_1 , β_1 ドメインに集中している。

答 5-8

c

答 5-9

- A. 抗原処理とは、病原微生物由来のタンパク質が、大きさや特異性の点でMHC分子に結合できるようなペプチドに細胞内で分解されることである。
- B. 抗原提示とはペプチドがMHC分子に結合し、その複合体が抗原提示細胞上でT細胞に提示されることである。
- C. T細胞受容体はタンパク質そのものを認識できず、抗原提示細胞上でMHC分子に結合したペプチドを認識するため、抗原の処理や提示はT細胞が活性化されるために必須である。

答5-10

- A. 細胞内病原体由来のタンパク質はプロテアソームによりペプチドに分解され、小胞体膜に存在するTAP(抗原処理関連トランスポーター、TAP-1とTAP-2のヘテロ二量体)を介して小胞体内へと運搬される。その後、適切な結合モチーフをもったペプチドはMHCクラスI分子と結合する。MHCクラスIのH鎖は最初、シャペロン機能をもつカルネキシンと会合しているが、 β_2 ミクログロブリンと結合するとカルネキシンと解離し、他のシャペロン分子であるカルレティキュリンやタパシンと会合する。タパシンはTAP-1と会合することでMHCクラスI分子をペプチドの近傍に集める働きがある。MHCクラスI分子はペプチドと結合するとシャペロン分子を解離させ、ゴルジ体へ運搬され、ここで糖鎖修飾を受けた後、細胞表面へと運ばれる。
- B. (i)もしMHCクラスI分子のH鎖が β_2 ミクログロブリンと会合できなければMHCクラスI分子は小胞体内にとどまり、細胞表面に運搬されることはない。このようなMHCクラスI分子はカルネキシンと会合したままであり、ペプチドが結合できるような正しい立体構造をとっていない。したがって、抗原提示は起こらない。(ii)もしTAP-1やTAP-2に変異があり発現しなくなれば、ペプチドは小胞体内へ運搬されなくなる。ペプチドと結合できないとMHCクラスI分子は安定な構造をとることができず、結果的に小胞体から細胞表面へと運搬されないことになる。まれな免疫不全症であるベアリンパ球症候群のある種(MHCクラスI欠損症)では、TAPタンパク質の異常が原因となる。そのような患児では、健常者の1%以下のMHC分子しか細胞表面に発現していない。その結果、MHCクラスI分子によって通常提示される病原微生物に対するT細胞応答が障害されることになる。

答5-11

a

答5-12

- A. 細胞外病原体はエンドサイトーシス(飲食用)やファゴサイトーシス(食作用)により細胞内に取り込まれ、ファゴリソームという酸性小胞においてプロテアーゼによりペプチドへと分解される。MHCクラスII分子は小胞体を経て、この酸性小胞に運ばれ、そこでペプチドと結合した後、細胞表面へと運搬される。小胞体内では、インバリアント鎖がMHCクラスII分子に会合することで、他のペプチドが結合できなくなっている。このインバリアント鎖との会合は、MHCクラスII分子をゴルジ体を経て酸性小胞に運搬するためにも必要である。MHCクラスII分子が酸性小胞に運搬されると、インバリアント鎖はCLIPと呼ばれるペプチドに分解される。CLIPはMHCクラスII分子のペプチド収容溝に結合することで他のペプチドの結合を妨害しているが、最終的にはHLA-DMによって取り除かれ、細胞外抗原に由来するペプチドが結合する(適切なペプチド結合モチーフをもっている場合)。ペプチドを結合したMHCクラスII分子は細胞表面へと運搬される。

- B. (i)インバリアント鎖は小胞体において、ペプチドがMHCクラスII分子に結合するのを阻害するのみならず、MHCクラスII分子を酸性小胞に運搬するのに必要であるため、インバリアント鎖に欠陥があれば、正常なMHCクラスII分子の機能は損なわれることになる。(ii)もしHLA-DMが発現しなければ、細胞表面のMHC分子はCLIPを結合したままの状態となり、細胞外抗原に由来するペプチドの提示やT細胞の活性化が障害される。

答5-13

- A. 多重性とはMHCクラスI、クラスII分子に対して複数の遺伝子が存在し、それぞれが構造的にも機能的にも類似したタンパク質をコードすることをいう。多型性とは、大部分のMHCクラスI、クラスII遺伝子において多数の対立遺伝子が存在することをいう。
- B. T細胞はT細胞受容体を介して、MHC分子に結合したペプチドを認識する。この認識が特異的であるためには、T細胞受容体はペプチドとその収容溝を形成するMHC分子の一部に直接接触する必要がある。(i)MHCクラスI、クラスII遺伝子の多重性により、個人個人は多種類のMHC分子を発現しているため、免疫応答においてT細胞受容体は異なる結合モチーフをもつ種々のペプチドを認識することが可能になり、T細胞活性化に至る頻度も増加すると考えられる。(ii)MHC分子の多型はT細胞受容体との接触面やペプチド収容溝に集中している。そのため、“a”というタイプのMHCに結合したペプチドを認識するT細胞受容体は、“b”というタイプのMHCに結合した同じペプチドを認識することができない。また、多型により個人個人のMHCで結合できるペプチドの種類が異なると考えられる。すなわちMHCの多型により、個人個人は異なるT細胞受容体を用いて、異なる抗原ペプチドを認識することになる。

答5-14

MHCの多型は主に、ペプチドやT細胞受容体と接触する領域に集中している。これに対して偶然に生じるDNA変異の場合、変異は遺伝子全体に散在し、その結果アミノ酸多型は、ペプチドの結合や提示に重要な領域のみならず、MHC分子を通して認められるはずである。

答5-15

正解はdである。論理的根拠：小胞体内にペプチドを輸送する機能をもつTAP-1またはTAP-2が欠損した場合、細胞表面でのMHCクラスI分子の発現は阻害されるであろう。なぜなら、クラスI分子が小胞体から細胞膜へと運搬されるためには、ペプチドを結合しなければならないからである。MHCクラスI分子の発現量が低いことはCD8T細胞数の減少を説明する。というのも、MHCクラスI分子の発現量が異常に低ければ、MHCクラスI拘束性のCD8T細胞は、胸腺において正の選択を受けることができないからである。HLA-DM、インバリアント鎖(CLIPを生じる)、CIITAの欠損はMHCクラスII経路による抗原提示には影響を及ぼすが、MHCクラスI経路には影響しない。