

第6章 B細胞の分化

問6-1

B細胞の分化過程で起こる次の各事象を正しい順番に並べよ。

- 負の選択
- 感染に対する攻撃
- 感染の検知
- 感染の探索
- レパトリーの形成
- 正の選択

問6-2

次に示すB細胞の分化段階を正しい順番に並べよ。

- 早期プロB細胞
- 大型プレB細胞
- 未熟B細胞
- 幹細胞
- 後期プロB細胞
- 小型プレB細胞

問6-3

- B細胞分化における骨髄間質細胞の重要性について述べよ。
- 骨髄内でのB細胞分化において抗IL-7抗体はどんな影響を及ぼすか。また、その結果どの分化段階で障害が起こるか述べよ。

問6-4

- 骨髄でのB細胞分化における2つの主要なチェックポイントとは何か。
- 分化の過程で(i)機能的なH鎖とL鎖を産生できた場合と(ii)産生できなかった場合のB細胞の運命について述べよ。
- 1つのH鎖遺伝子座と1つのL鎖遺伝子座から機能的な遺伝子産物が産生されるよう保証する対立遺伝子排除の過程は、どのように2つのチェックポイントと関連しているか説明せよ。

問6-5

小型プレB細胞の段階の間、ターミナルデオキシスクレオチジルトランスフェラーゼ(TdT)が発現するとどのような結果になるか述べよ。

問6-6

プレB細胞受容体として機能的な μ H鎖が産生された後は、次

のうちどの現象が起こるか。

- RAGタンパク質が分解される。
- 遺伝子再編成を防ぐためにH鎖遺伝子座のクロマチン構造が再構築される。
- RAG-1とRAG-2遺伝子の転写が止まる。
- 2番目の μ H鎖に対立遺伝子排除が起こる。
- 上記の項目すべてが起こる。

問6-7

- B-2細胞とは異なるB-1細胞の特徴を述べよ。
- B-1細胞は自然免疫応答、または獲得免疫応答のどちらに関与していると考えられるか。またその論理的根拠を述べよ。

問6-8

中心細胞に関する記述で正しいものは次のうちどれか(複数選択可)。

- 体細胞高頻度変異がすでに起こっている。
- 大型の増殖する細胞である。
- クラススイッチが完了している。
- 分泌型の免疫グロブリンを産生する。
- MHCクラスII分子は細胞表面に発現していない。

問6-9

B細胞の負の選択に関する記述で正しいものは次のうちどれか。

- 負の選択は二次リンパ組織で起こる。
- 負の選択は二次リンパ組織ではなく骨髄で起こる。
- 負の選択により、ヒトが一生の間に出会うことのない病原体に対して受容体を産生するB細胞が除去され、B細胞には有用な受容体を産生できるような余裕が生まれる。
- 感染終期に体内から病原体が取り除かれると、免疫応答を終結させるためにB細胞は負の選択により除去される。
- 負の選択により、自己反応性B細胞は体内での出現が阻止されている。

問6-10

B細胞レパトリーにおける免疫寛容は、一次リンパ組織での分化では_____免疫寛容と呼ばれ、骨髄外で誘導される場合には_____免疫寛容と呼ばれる。

- 一次/二次
- アポトーシス性/アネルギー性

- c. 間質 / 濾胞
- d. 受容体介在性 / 全身性
- e. 中枢性 / 末梢性

問6-11

可溶性の自己抗原に特異的な抗原受容体をもつ B 細胞の除去において、一次リンパ濾胞が果たす役割とは何か。

問6-12

形質細胞の特徴として適切なものは次のうちどれか(複数選択可)。

- a. リンパ節の髄質と骨髄で分化する。
- b. 細胞内の全合成タンパク質の 10 ~ 20% が抗体である。
- c. MHC クラス II 分子の発現が上昇している。
- d. 胚中心で大量に増殖する。
- e. 膜型の代わりに分泌型の免疫グロブリンを産生する。

問6-13

- A. なぜ免疫記憶が獲得免疫に重要であるかを説明せよ。
- B. 一次免疫応答と二次免疫応答間での、免疫グロブリン発現の質的、量的違いについて述べよ。

問6-14

B 細胞腫瘍は、骨髄内の成熟過程にある細胞から成熟後に末梢に移行した細胞まで、多様な分化段階にある B 細胞に由来する。

- A. なぜ特定の B 細胞腫瘍から分離した B 細胞が、すべて同じ

免疫グロブリンを発現するか説明せよ。

- B. プレ B 細胞白血病で発現する免疫グロブリンと、未熟 B 細胞で発現する免疫グロブリンの違いについて述べよ。

問6-15

63 歳の山形康夫は数週間にわたって背中に激痛を感じたため、かかりつけ医を受診した。彼は疲労感を訴え、血色も悪かった。血液検査の結果、赤血球数 3.2×10^6 個 / μL (基準値 $4.2 \sim 5.0 \times 10^6$ 個 / μL)、白血球数 2,800 個 / μL (基準値 5,000 個 / μL)、赤血球沈降速度 30 mm/h (基準値 < 20 mm/h)、血清 IgG 値 4,500 mg/dL (基準値 600 ~ 1,500 mg/dL) であり、IgA と IgM 値は通常時の値をはるかに下回っていた。骨格検査では、脊椎骨、肋骨、頭蓋骨に溶解性病変が認められた。骨髓試料には 75% の形質細胞の浸潤がみられた。また、タンパク尿の上昇はベンス・ジョーンズタンパク質(免疫グロブリン L 鎖)が原因であるとわかった。彼は IgG λ 多発性骨髄腫と診断され、即座に化学療法が開始された。このタイプの形質細胞の悪性腫瘍に当てはまる記述は次のうちどれか。

- a. 血清 IgG は多クローン性である。
- b. 骨髄への形質細胞浸潤により空間的制限を受けた結果、患者は貧血と好中球減少を呈している。
- c. 化膿性細菌感染症に対する感受性は影響を受けない。
- d. 血清 IgG は IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 からなり、その割合はほぼ等しい。
- e. κL 鎖と λL 鎖は尿中から大量に検出される。

解 答

答 6-1

e → a → f → d → c → b

答 6-2

d → a → e → b → f → c

答 6-3

- A. 骨髄の間質細胞は、分泌産物と膜結合型の接着分子の発現によって、B細胞の分化に必須な微小環境を提供する。例えば間質細胞上の接着分子VCAM-1は、初期のB細胞前駆細胞上に存在するインテグリンVLA-4と結合する。また、間質細胞の分泌するIL-7のようなサイトカインはB細胞分化過程の後半に重要な役割を果たしており、後期プロB細胞とプレB細胞の増殖と細胞分裂を促進する。
- B. この微小環境に抗IL-7抗体が導入されると、B細胞の分化は後期プロB細胞またはプレB細胞の段階で停止し、通常の未熟B細胞の段階へと進行することができない。興味深いことに、IL-7を過剰発現するトランスジェニックマウスでは、骨髄と二次リンパ組織のプレB細胞が著しく増加し、IL-7ノックアウトマウス(IL-7遺伝子座に欠損があるためIL-7が産生されない)では早期B細胞の増殖が著しく障害される。マウスでのこれらの実験結果は、B細胞成熟におけるIL-7の重要性を明確に示している。

答 6-4

- A. 第一のチェックポイントでは、 μ H鎖が代替L鎖であるVpreBと $\lambda 5$ 、そしてI γ α 、I γ β と会合して機能的プレB細胞受容体を形成できるか否か、すなわち機能的 μ 鎖が作られたかどうか確かめられる。第二のチェックポイントでは μ H鎖、 κ または λ L鎖、そしてI γ α 、I γ β からなるB細胞受容体が細胞表面に発現するか否か、すなわち機能的なL鎖が作られたかどうか確かめられる。
- B. 第一のチェックポイントでは、V(D)J再編成によって機能的プレB細胞受容体が形成されると後期プロB細胞は生存することを許可され、クローン増殖へと誘導される。V(D)J再編成によって非機能的H鎖が産生されるとプレB細胞受容体は形成されず、プロB細胞はアポトーシスにより死滅する。同様に、第二のチェックポイントでは機能的なL鎖が産生されると、機能的な細胞表面B細胞受容体が形成されて小型プレB細胞の生存と成熟が促される。機能的なL鎖が産生されない場合は、小型プレB細胞は最終的にアポトーシスに陥る。
- C. 第一のチェックポイントでは、機能的なH鎖が作られたかどうか確かめるために重要なシグナルが細胞に伝達される。これによりH鎖の遺伝子再編成は停止し、続いて代替L鎖の合成が起これらなくなる。したがって、ただ1つのH鎖遺伝子座が最終的に遺伝子産物を産生することになる。代替L鎖が利用できなくなり μ 鎖が小胞体内に蓄積し保持されると、 μ 鎖は機能的再編成に成功したL鎖遺伝子から合成された機能的L鎖と即座に結合できる状態となる。第二のチェックポイントでは、L鎖再編成の停止シグナルが伝達される。これにより、4つL鎖遺伝子座がある中、ただ1つのL鎖遺伝子座が機能的L鎖を産生すること

になる。

答 6-5

TdTにより、NヌクレオチドはL鎖遺伝子再編成の際にすべてのVJ連結部に付加されるはずである(通常は約半分のVJ連結部に付加される)。結果として、免疫グロブリンの多様性が増す。TdTは出生後まで発現しないため、出生前に産生されたB-1細胞では、H鎖遺伝子のVDおよびDJ連結部とL鎖遺伝子のVJ連結部にNヌクレオチドがみられないことは興味深い。

答 6-6

e

答 6-7

- A. 一般的なB細胞であるB-2細胞とは違い、B-1細胞には細胞表面タンパク質CD5が発現していてVDJ結合部にほとんどNヌクレオチドが存在せず、抗原特異性の範囲が限られている。B-1細胞は低親和性のIgM抗体を産生し、エピトープではなく主に糖鎖に対して反応する。個々のB-1細胞は抗原に対して多特異性であるため、産生した免疫グロブリンには多種類の抗原が結合する。
- B. B-1細胞は、抗原への迅速な応答性、限られた多様性、多特異性の性質をもつことから、おそらく自然免疫応答に関与している。

答 6-8

a, c

答 6-9

e

答 6-10

e

答 6-11

循環B細胞は、生存するためには一次リンパ濾胞に入らなければならない。一次リンパ濾胞では、樹状細胞(一次リンパ濾胞内の間質細胞)を含む濾胞中の細胞から生存シグナルが送られるのである。二次リンパ組織中のリンパ濾胞に入れなかった場合、循環B細胞は末梢循環で半減期約3日で死滅する。可溶性自己抗原に特異的な抗原受容体をもつB細胞は、骨髄または循環中で一般的にアネルギーの状態に陥る。二次リンパ組織に進入するアネルギーB細胞は一次リンパ濾胞に隣接するT細胞領域に捕捉され、濾胞への進入が妨げられる。結果的に生存シグナルを受け取れず、アネルギーB細胞はT細胞領域でアポトーシスにより死滅する。これは効果的な浄化機構で、循環中の自己反応性B細胞の除去に役立つ。

答 6-12

a, b, e

答6-13

- A. 免疫記憶(記憶B細胞が担う)により、同じ抗原の接触に対して、より早くより効率的な応答ができる。このため、病気になる前にその病原体を排除することができる。
- B. 一次免疫応答の際に産生される免疫グロブリンは、低濃度(低力価)で抗原親和性の低いIgMが主である。二次免疫応答では、クラススイッチが行われた免疫グロブリンが産生される(主にIgG)。この免疫グロブリンは力価が高く、体細胞高頻度変異によって高い抗原親和性をもつ。

答6-14

- A. B細胞腫瘍を構成している細胞は、形質転換の結果、無秩序に増殖するようになった1つの細胞に由来する。そのうえ、形質転換したB細胞はそれ以上成熟しない。この形質転換の前にB細胞がH鎖とL鎖を再編成していた場合、その後、免疫グロブリンを細胞表面に発現するが、腫瘍細胞はすべて同じクローンであるため、これらすべての免疫グロブリンは同じH鎖とL鎖から構成されている。
- B. プレB細胞白血病は、L鎖の遺伝子再編成前に形質転換を起こす

という点の特徴である。大型プレB細胞の段階で形質転換が起こると、その後、 μ H鎖と代替L鎖(VpreBおよび $\lambda 5$)からなる免疫グロブリンが細胞表面に発現する。小型プレB細胞の段階で形質転換が起こった場合は、細胞表面にはわずかまたはまったく免疫グロブリンは現れない。なぜなら、この段階では代替L鎖の発現が停止しており、さらに μ H鎖は小胞体中に保持されているからである。一方、正常な未熟B細胞は形質転換を行わないために、 μ H鎖と κ または λ L鎖からなるIgMを発現する。

答6-15

正解はbである。論理的根拠：多発性骨髄腫は、骨髄で悪性の形質転換を受けた1個の形質細胞の増殖に由来する。骨内の空間が腫瘍細胞集団でいっぱいになるまで増殖するため、赤血球と好中球の分化が抑制されて貧血と好中球減少が起こる。腫瘍は1個の形質細胞に由来するため、血清IgGはほぼ単クローン性である。また、IgG λ 多発性骨髄腫であることから、ベンス・ジョーンズタンパク質は κ 鎖ではなく λ 鎖となる。免疫グロブリンの多様性が限られ免疫的に無防備な状態となるので、多発性骨髄腫の患者は化膿性細菌感染症に対し感受性が高くなる。