

第7章 T細胞の分化

問7-1

ブレ B 細胞の分化を司る代替軽鎖(L 鎖)は VpreB- λ 5 分子からなる。この代替 L 鎖と結合した μ 鎖の発現は、B 細胞分化のチェックポイントに重要である。T 細胞における VpreB- λ 5 の類似分子の名前を挙げ、それが機能的にどう似ているかを述べよ。

問7-2

ダブルネガティブ胸腺細胞は _____ 遺伝子座の再編成を、他の T 細胞受容体鎖の再編成よりも先に開始する。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. γ , δ 鎖
- b. β 鎖
- c. α , β 鎖
- d. α , γ , δ 鎖
- e. β , γ , δ 鎖

問7-3

胸腺内での胸腺細胞(T 細胞)の負の選択により、次のうちどの細胞が除去されるか。

- a. シングルポジティブ胸腺細胞
- b. ダブルポジティブ胸腺細胞
- c. 同種反応性胸腺細胞
- d. 自己反応性胸腺細胞
- e. アポトーシスを起こした胸腺細胞

問7-4

胸腺内での $\alpha\beta$ 型 T 細胞の初期分化過程には、通過しなければならない2つの重要なチェックポイントがある。それぞれのチェックポイントについて何が起るか説明せよ。

問7-5

あるダブルポジティブ胸腺細胞上の T 細胞受容体が自己ペプチド-自己 MHC クラス I 複合体に弱く結合した場合、その細胞は次のうちどの状態に至るか。

- a. 負の選択によりアポトーシスを起こす。
- b. 細胞増殖を起こす。
- c. 2 番目の β 鎖遺伝子座の再編成を起こす。
- d. 正の選択を経て CD4 T 細胞へと分化する。
- e. 正の選択を経て CD8 T 細胞へと分化する。

問7-6

MHC クラス II 分子の発現は数種類の細胞に限られている。

- A. それらはどのような細胞か。
- B. それらのうち、胸腺に移入してくる細胞(入ってきて定住するもの、入ってはまた出ていくもの)はどれか。また、正および負の選択におけるこれらの細胞の役割を説明せよ。
- C. 特定の組織や腺などに定住する非循環性の細胞が MHC クラス II 分子を発現すると有害になる可能性があると考えられるのはなぜか。

問7-7

T 細胞において α 鎖遺伝子座の対立遺伝子排除は完全ではなく、その結果、細胞表面上に抗原特異性の異なる2つの受容体を発現する T 細胞が生じてしまう場合がある。

- A. これら2つの受容体は、両方ともが正の選択を通り抜ける必要があるか。また、なぜそう思うか理由を述べよ。
- B. これら2つの受容体は、両方ともが負の選択を通り抜ける必要があるか。また、なぜそう思うか理由を述べよ。
- C. 2つの抗原特異性をもつ T 細胞が正と負の選択を通り抜けて末梢へと出ていくことにより問題が生じる可能性はあるか。

問7-8

成熟 B 細胞は持続的な活性化によって体細胞高頻度変異を行い、親和性成熟して一次応答のときよりも親和性の高い抗体を作り出すことができる。T 細胞にはこのような機構が備わらなかった理由を推測してみよ。

問7-9

MHC クラス II 欠損症は常染色体劣性遺伝形質として遺伝する。これは、すべての MHC クラス II 遺伝子(HLA-DP, DQ, DR)の発現を制御する転写因子の機能不全が原因である。

- A. MHC クラス II 欠損症はどのような影響を与えるか。
- B. この病気で低 γ グロブリン血症が起こるのはなぜか説明せよ。

問7-10

歳をとるとともに、胸腺は退縮と呼ばれる過程により縮小、萎縮するが、老年になっても T 細胞免疫系は機能している。

- A. 胸腺内で継続的な T 細胞の産生を行うことができないのに、なぜ末梢の T 細胞数が一定に維持されているのか説明せよ。

B. これはB細胞レパトリーの維持機構とどのように違うか.

問7-11

- A. 胸腺上皮細胞における自己抗原の発現と処理の仕組みについて、胸腺外の細胞の場合と異なる点を2つ説明せよ.
- B. この仕組みは負の選択においてどのような理由で有利であると考えられるか.

問7-12

- A. 制御性T細胞(T_{reg} 細胞)の役割について説明せよ.
- B. T_{reg} 細胞は他の非制御性のCD4 T細胞とどのようにして区別することができるか.

問7-13

次の記述のうち正しいものはどれか.

- a. 成人では成熟T細胞レパトリーは自己再生しており、新たなT細胞の供給に胸腺は必要ない.
- b. T細胞とB細胞はどちらも寿命が短いので、一次リンパ組織から継続的に供給される必要がある.
- c. ヒトの胸腺は縮小、退縮が始まる30歳になってようやく完全に機能するようになる.
- d. ディジョージ症候群では、骨髄が胸腺の機能を代替することにより末梢の成熟T細胞を作り出す.
- e. 上記の項目はすべて間違っている.

問7-14

AIRE(自己免疫制御因子)遺伝子の欠損患者は次のうちの疾患

を発症するか.

- a. ディジョージ症候群
- b. 自己免疫性多腺性内分泌不全症-カンジダ症-外胚葉性ジストロフィー (APECED)
- c. 重症複合免疫不全症 (SCID)
- d. MHCクラスI欠損症
- e. MHCクラスII欠損症

問7-15

Giulia McGettigan は、顎の奇形、口蓋裂、心室中隔欠損および低カルシウム血症をもった状態で、妊娠満期で産まれた。彼女は生後48時間以内に筋肉の痙攣、引きつけ、頻呼吸および収縮期雑音を起こした。胸部X線所見からは心臓の肥大が認められ、さらに胸腺の陰影がないことがわかった。血液検査では、CD4およびCD8 T細胞の数に激しい低下がみられた。B細胞数はやや低いが基準値の範囲内であった。副甲状腺ホルモンは検出限界以下であった。口腔内粘膜試料の蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション解析の結果、22番染色体の長腕には短い欠失がみられた。Giuliaは成長することができず慢性の下痢に苦しみ、口腔カンジダ症やニューモシスチス肺炎などの日和見感染症を起こし、後者の感染症が原因で亡くなった。彼女は次のうちの免疫不全症である可能性が最も高いか。

- a. AIDS
- b. ディジョージ症候群
- c. ベアリンバ球症候群
- d. 慢性肉芽腫症
- e. 高IgM症候群

解 答

答7-1

T細胞分化における VpreB- $\lambda 5$ の類似分子はプレ T α (pT α) であり、T細胞受容体 β 鎖と結合する。 β 鎖は2つの T細胞受容体鎖のうち最初に発現するポリペプチド鎖である。 β 鎖は免疫グロブリン重鎖 (H 鎖) と同様に V, D, J 遺伝子断片から構成される。その後、pT α 鎖が CD3 複合体および ζ 鎖と会合してプレ受容体を形成すると、T細胞の増殖が誘導され T細胞受容体 β 鎖遺伝子座の再編成が停止する (対立遺伝子排除の誘導)。B細胞でも VpreB- $\lambda 5$, H 鎖, Ig α と Ig β からなるプレ B細胞受容体複合体が形成されることにより、同様に H 鎖のさらなる再編成が阻止される。

答7-2

e

答7-3

d

答7-4

第一のチェックポイントは β 鎖遺伝子座の再編成が終わった後に起こり、 β 鎖が代替鎖である pT α 鎖と会合し、細胞表面でプレ T細胞受容体として機能するかどうかをチェックするものである。第二のチェックポイントは α 鎖遺伝子座の再編成の後に起こり、 α 鎖と β 鎖が細胞表面で T細胞受容体を形成できるかどうかをチェックする。

答7-5

e

答7-6

- MHC クラス II を発現する細胞はプロフェッショナル抗原提示細胞 (B細胞, マクロファージ, 樹状細胞), 胸腺上皮細胞, 神経のミクログリア細胞と活性化した T細胞 (ヒトのみ) である。
- マクロファージ, 樹状細胞, 胸腺上皮細胞はいずれも胸腺に定住し, また再循環もする。胸腺の皮質上皮細胞は MHC クラス I とクラス II 分子に自己ペプチドをのせ, ダブルポジティブ (CD4 CD8) 胸腺細胞に提示することにより正の選択に関与している。T細胞受容体 α 鎖および β 鎖の遺伝子再編成に成功したダブルポジティブ細胞がこの選択の対象である。自己 MHC と相互作用できる T細胞受容体をもつ細胞だけが正の選択で生き残り, その結果, 自己 MHC に特異的な T細胞受容体レパートリーが形成される。自己ペプチド-自己 MHC 複合体に対する親和性が弱すぎる場合は, その胸腺細胞は不応答の状態になってアポトーシスにより死滅する。皮質および髄質の上皮細胞も, 自己 MHC, 自己ペプチドあるいはその両方に強すぎる親和性をもつ T細胞受容体を発現する胸腺細胞をアポトーシスで殺す負の選択に関わっているかもしれない。主に皮質髄質境界領域に存在する胸腺上皮細胞, マクロファージおよび樹状細胞が負の選択の主役であり, 自己ペプチド-自己 MHC に強い親和性を示す T細胞受容体をもつ危険な自己反応性 T細胞を取り除く役目をしている。これらの細胞は組織, 器官と胸腺の間を循環しているので, さまざ

まなタイプの自己ペプチドをくわえ込んで胸腺で提示することができる。自己ペプチドの中には胸腺以外の二次リンパ組織などの場所で特異的に発現しているものがたくさんあるので, この機構は重要である。

- 循環しているマクロファージおよび樹状細胞が胸腺外で死んだ細胞の残滓を貪食し, この細胞由来のペプチドを胸腺細胞に提示することもできるが, それでもこの仕組みでは提示できない自己タンパク質がある。また, リンパ球が入ってこないような特別な部位に特異的に発現する自己抗原も存在する。こういう場所は通常クラス II が発現していない。なぜなら, クラス II が発現していると, 胸腺内での負の選択の際に提示できない抗原を, その場所で提示してしまうことになるからである。しかし, これらの組織でも, 炎症反応の際にインターフェロン γ などのサイトカインにより MHC クラス II 分子が発現誘導されることもある。これは自己寛容が破綻して自己免疫疾患が起こる理由の1つと信じられている。

答7-7

- 2つのうちの1つが正の選択を受けて生存シグナルを受け取れば, 次の段階へと進むことができる。もう1つの受容体が自己 MHC に反応しなくても関係ない。
- 両方の受容体が負の選択を通過しなければ細胞は生存できない。どちらか1つの受容体が通過できなければ, 細胞は死んでしまう。
- 問題は生じる。以下の場合を考えてみる。2つの抗原特異性をもつ T細胞が, 感染によってプロフェッショナル抗原提示細胞と外来抗原 1 から T細胞受容体 1 を通して刺激を受けたとしよう。この細胞が活性化してエフェクター T細胞になれば, T細胞受容体 2 を使って, 2 番目のペプチド (それが自己ペプチドだったとしても) に対しても, 補助刺激シグナルなしに反応することができる。この細胞が細胞傷害性 CD8 T細胞なら直接, ヘルパー CD4 T細胞なら間接的に自己反応性の B細胞クローンを活性化し, 自己組織に対する反応を引き起こしてしまう。

さらに, 外来抗原 1 に対する応答によって産生されたインターフェロン γ は, 近傍にいるノンプロフェッショナル抗原提示細胞を活性化して自己抗原を結合した MHC クラス II を発現させることもできる。するとエフェクター T細胞は, T細胞受容体 2 を介して自己免疫応答を引き起こしてしまう。

答7-8

T細胞はほとんどすべての免疫応答を引き起こすため, いったん活性化されたら受容体は同じ MHC と抗原 (抗原自体は変化しない) を認識し続けなければならない。この二重認識 (MHC および抗原) のため, 体細胞高頻度変異によって受容体の形が変わると, MHC, ペプチド, あるいはその両方を認識できなくなってしまう。B細胞に対する補助や感染細胞への攻撃ができなくなってしまう可能性が高い。また, 体細胞高頻度変異は一次免疫応答だけでなく免疫系自体をも崩壊させてしまうだろう。それに抗原に対する T細胞の親和性がたとえ増加したとしても, B細胞の親和性成熟の場合とは違って, 何の利点もない。T細胞受容体の親和性が強くなっても免疫応答が強くなるわけではない。免疫記憶が高まるわけでもない。さらに, 体細胞高頻度変異が

T細胞受容体の特異性を変え、自己抗原を認識するようになってしまったら自己免疫応答を引き起こすことになる。しかし、このようなことはB細胞には当てはまらない。なぜなら、B細胞はT細胞の補助がないと抗体を産生できないし、B細胞が同じ抗原を認識していない限りT細胞からの補助が受けられないからである。

答7-9

- A. MHCクラスII欠損症は胸腺でのCD4 T細胞の分化に影響する。胸腺上皮細胞がクラスIIを欠損しているとCD4 T細胞の正の選択は起こらない。ただし、MHCクラスIの発現は影響を受けないのでCD8 T細胞は正常に分化する。
- B. B細胞を抗体産生細胞へと分化させるには、 T_H2 型のCD4 T細胞が産生するサイトカインの助けが必要である。MHCクラスIIが発現していないと T_H2 サイトカインが産生されないため、B細胞の増殖、抗体産生細胞への分化がうまくいかず、免疫グロブリン値が低くなって低 γ グロブリン血症となる。

答7-10

- A. 胸腺は退縮あるいは摘出したとしても、いったん形成された成熟T細胞のレパトリーは末梢で増殖して自己再生し、長い間生き続けるからである。
- B. B細胞は短命で、骨髄からきた未熟前駆細胞から新しく作られている。

答7-11

- A. (i) 胸腺の髄質上皮細胞は、胸腺に特異的な自己抗原を発現するだけでなく、自己免疫制御因子(AIRE)と呼ばれる転写因子を産生し、この転写因子によって他の組織でしか発現しない何百もの遺伝子群がこれらの細胞中で発現する。こうして生じた組織特異的タンパク質は処理され、自己抗原としてMHCクラスI分子に提示される。(ii) 胸腺上皮細胞は自己タンパク質の分解に、他の細胞とは異なるプロテアーゼを用いる。すなわち他の細胞ではカ

テプシンSが使われるのに対し、胸腺上皮ではペプチドの生成にカテプシンLが使用される。

- B. 胸腺で広範な自己ペプチドのレパトリーを作り出すことができるため、負の選択において、末梢のT細胞レパトリーからより多くの自己反応性T細胞を除くことができる。

答7-12

- A. T_{reg} 細胞は抑制性のサイトカインを分泌することにより、自己反応性のナイーブCD4 T細胞の増殖を抑制する。この抑制効果を発揮するには、 T_{reg} 細胞とCD4 T細胞とが同一の抗原提示細胞上で相互作用する必要がある。
- B. 非制御性のCD4 T細胞と異なり、 T_{reg} 細胞は細胞表面にCD25を、細胞内に転写抑制因子であるFoxP3を発現しているという点で区別できる。

答7-13

a

答7-14

b

答7-15

正解はbである。論理的根拠：B細胞は存在するがT細胞が枯渇していること、X線で胸腺陰影がみられないことが決定的な手がかりとなる。Giuliaの体内でCD4とCD8 T細胞の両方の分化が影響を受けるのは、胸腺がT細胞分化に必須の一次リンパ組織だからである。ベアリンバ球症候群ではCD8(MHCクラスI欠損症)かCD4(MHCクラスII欠損症)のどちらか一方が影響を受けるが、両方同時には影響を受けない。胸腺のない患者はAIDS患者と共通の感染症によって亡くなるが、Giuliaの場合はCD8 T細胞の欠損もみられるので、この可能性は否定される。また、慢性肉芽腫症はT細胞機能ではなく好中球機能の欠損による疾患である。