

第8章 T細胞を介する免疫系

問8-1

- ナイーブT細胞は解剖学上の部位で抗原に遭遇するか。
- (i)皮膚の小さな傷から、(ii)腸管から、(iii)血流から、それぞれ病原体やその抗原が体内に入った場合、それらはどの部位にどのように到達するか。
- どのようにしてナイーブT細胞はその部位に到達するか。
- すべてのT細胞は初回免疫を受けた後々々その場所を離れるのか。もしそうだとしたら、どのようにして離れるか。

問8-2

感染開始から数時間以内に始まる自然免疫応答と異なり、T細胞が関与する適応免疫応答には通常数日間を要する。感染開始と適応免疫応答の関与までのこの遅れはどのように説明できるか。

問8-3

- T細胞が血流とリンパ組織との間を循環するにあたり、どのセレクチンやムチン様血管アドレッシン、インテグリンが関与するか。
- これらの分子を使ってどのようにT細胞は血流からリンパ節の高内皮小静脈(HEV)を通過して遊走するのか、順を追って説明せよ。

問8-4

ナイーブT細胞を活性化するのに樹状細胞がマクロファージより優れていることを説明する理由は、次のうちどれか。

- マクロファージはMHCクラスII分子を発現しない。
- 樹状細胞は移動性を有し、抗原を近傍の二次リンパ組織に運ぶことができる。
- 樹状細胞は損傷した組織を修復しない。
- マクロファージは抗原を処理しない。
- 樹状細胞は外来抗原を取り込むが、マクロファージは取り込まない。

問8-5

- プロフェッショナル抗原提示細胞と他の細胞とを区別し、T細胞に補助刺激シグナルを与える細胞表面糖タンパク質とは何か。
- この糖タンパク質に対するT細胞側の受容体は何か。また、それはどのようなシグナルを送るか。
- 抗原提示細胞上のこの糖タンパク質非存在下でT細胞が抗

原を認識したとき、どのようなことが起こるか。

問8-6

アジュバントは _____ における _____ の発現を誘導することによってワクチンの効果を増強する。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- 樹状細胞 / 補助刺激分子
- マクロファージ / CD28
- T細胞 / MHCクラスII分子
- T細胞 / T細胞受容体
- 樹状細胞 / 免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITAM)

問8-7

3種類の主なエフェクターT細胞は、異なる種類の病原体を処理するよう特化しており、また異なる組み合わせのサイトカインを分泌する。

- 3種類のエフェクター細胞を挙げよ。
- それぞれ、どのように抗原を認識するか。また、それに対応するエフェクター機能について述べよ。
- それぞれが認識する抗原の例を挙げよ。

問8-8

エフェクター細胞傷害性T細胞に攻撃され殺されるウイルス感染細胞の周りの正常組織は、通常その破壊を免れる。

- 細胞傷害性T細胞がウイルス感染細胞のみを殺すことを保証するメカニズムについて述べよ。
- 細胞傷害性T細胞はどのようなサイトトキシン(細胞毒)を産生するか。

問8-9

制御性T細胞(T_{reg} 細胞)の特徴を説明しているのは次のうちどれか(複数選択可)。

- T_{reg} 細胞はCD8を発現し、アポトーシスを誘導することでエフェクター細胞を制御する。
- T_{reg} 細胞はCD25(IL-2受容体 α 鎖)を高発現し、IFN- γ などの炎症性サイトカインを分泌する。
- T_{reg} 細胞と標的細胞との物理的相互作用が T_{reg} 細胞の機能に必須である。
- 二次リンパ組織において樹状細胞と相互作用することにより、 T_{reg} 細胞はナイーブT細胞が樹状細胞と相互作用して活性化するのを防いでいる。

- e. T_{reg} 細胞は $TGF-\beta$ を分泌し、エフェクター T 細胞の機能を抑制している。

問 8-10

T 細胞受容体からのシグナル伝達経路における下記の分子の役割は何か。

- (i) CD3 複合体, (ii) プロテインチロシンキナーゼ Lck, (iii) CD45, (iv) ZAP-70, (v) ζ 鎖, (vi) イノシトール三リン酸(IP_3), (vii) カルシニューリン。

問 8-11

補助刺激なしに T 細胞が抗原を認識すると、次のうちどれが起こるか。

- B7 分子の発現上昇
- 高親和性 IL-2 受容体の発現
- T 細胞アネルギー
- T 細胞のアポトーシス
- ITAM のリン酸化

問 8-12

- 肉芽腫の形態について説明せよ。
- どのようなタイプの感染が肉芽腫の形成につながるか。
- なぜそのタイプの病変が宿主に有益なのか。

問 8-13

シクロスポリン A は、同種異系反応性 T 細胞による移植片拒絶を防ぐために移植患者によく用いられる免疫抑制剤である。この薬剤は、T 細胞受容体からサイトカイン IL-2 や IL-2 受容体 α 鎖の遺伝子の核内での転写を導くシグナル伝達経路を遮断することによって作用する。なぜ、これらの遺伝子の転写を抑制することが免疫抑制につながるのか。

問 8-14

B 細胞は、 $CD4 T_H2$ 細胞と同じ抗原を認識したときにのみ $CD4$

T_H2 細胞により活性化される。ただし、同じエピトープを認識する必要はない。

- この特性がワクチンの設計に重要である理由について述べよ。
- B 型インフルエンザ菌の多糖に対する IgG 抗体の産生を刺激するコンジュゲートワクチンの例を挙げよ。

問 8-15

24 か月の幼児である Angelina Roebuck は、頻繁な鼻血と皮膚の発疹を呈している。検査では、脾腫、肝腫大、首と腕の下のリンパ節が大きく腫れている。感染の徴候はないが、循環リンパ球数が多く、血小板数が異常に少ない。リンパ節生検ではリンパ濾胞の過形成がみられ、リンパ節皮質には多くの形質細胞が認められた。Angelina の症状を引き起こしていると考えられる遺伝子変異を調べるには、次のうちのタンパク質の遺伝子を最初に調べたらよいか。

- CD40 リガンド
- グラニューリシン
- CD95 (Fas)
- IL-2
- CD25

問 8-16

南インドから米国に2年前に移住した19歳の青年 Vijay Kumar は、鼻腔粘膜に病変がみられ、頬と臀部に結節性皮膚病変を認めている。皮膚生検では、マイコバクテリアの凝集塊がみつかった。皮膚病変部の T 細胞は IL-4, IL-5, IL-10 を産生していた。診断として正しいのは次のうちどれか。

- 結核
- らい腫らい
- リーシュマニア症
- 類結核らい
- アレルギー性皮膚炎

解 答

答 8-1

- A. ナイーブ T 細胞はリンパ節、脾臓、パイエル板、扁桃などの二次リンパ組織で抗原に出会い、一次免疫応答を開始する。
- B. (i)リンパ節。病原体や病原体を取り込んだ樹状細胞は輸入リンパ管を通して、感染部位に最も近いリンパ節に運ばれる。(ii)パイエル板などの腸管関連リンパ組織(GALT)。病原体は腸管上皮細胞内で、特殊化された細胞(M細胞)を介してGALTに入る。(iii)脾臓。血中を流れる病原体は脾臓の栄養血管から直接脾臓に達する。
- C. ナイーブ T 細胞は血流からすべての二次リンパ組織に運ばれる。また、あるリンパ節を通過し、リンパを介して別のリンパ節に入ることもできる。
- D. 抗原により活性化されると、CD8 T 細胞と T_H1 細胞のみがリンパ組織を出て感染組織を探す(最終的に血流に合流する輸出リンパ管を経て)。抗原によって活性化された T_H2 細胞はリンパ組織にとどまり、抗原特異的 B 細胞を助ける。

答 8-2

第一に、抗原は、抗原提示細胞によってナイーブ細胞傷害性 T 細胞あるいはナイーブヘルパー T 細胞に提示され、それらを活性化する。そのため、最も近い二次リンパ組織に運ばれる必要がある。第二に、その病原体に対して特異的な T 細胞の数は、循環中の T 細胞レパートリーのうち 1 万個に 1 個から 10 万個に 1 個(10^{-4} から 10^{-6})である。そのため、二次リンパ組織を循環しているその抗原に特異的な T 細胞が、抗原を含む組織に到達するのにいくらかの時間を要する。最後に、活性化した T 細胞が増殖分化して、完全に機能分化したエフェクター T 細胞の大きなクローンの集団になるのに数日を必要とする。

答 8-3

- A. T 細胞(B細胞も)は、高内皮小静脈(HEV)に発現するムチン様血管アドレッシンの硫酸化糖鎖に結合する L-セレクトリンを発現している。血流とリンパ組織との間の移動には 3 種類のムチン様血管アドレッシン、すなわちリンパ節の HEV に発現している GlyCAM-1 と CD34、および粘膜の血管内皮細胞に発現する MAdCAM-1 が関与している。
- B. 血管内皮細胞の産生したケモカインが細胞外基質に結合することによって、T 細胞にはインテグリン LFA-1 の発現が誘導される。LFA-1 は、血管内皮細胞に発現する細胞間接着分子である ICAM-1 と高親和性に結合する。最後に、T 細胞は血管内皮細胞間を通過し、リンパ節に到達する。なおこの過程は、血管外遊走と呼ばれる。

答 8-4

b

答 8-5

- A. 補助刺激分子 B7 の発現。これにより、プロフェッショナル抗原提示細胞と他の細胞は区別される。
- B. T 細胞が最も初期に発現する B7 受容体は CD28 である。これに

B7 が結合すると、活性化シグナルが伝達され、T 細胞はクローン増殖し分化する。この相互作用には、T 細胞受容体と CD4 補助受容体の特異的にペプチド-MHC クラス II 複合体に結合することが必要である。また 2 つ目の B7 受容体である CTLA-4 は、B7 に CD28 の約 20 倍もの高親和性で結合する。プロフェッショナル抗原提示細胞上の B7 が CTLA-4 と結合すると、T 細胞に活性化阻害シグナルが伝達される。このメカニズムは T 細胞増殖の調節と免疫応答後の T 細胞活性化の抑制に関与している。

- C. もし、T 細胞が B7 の発現がない状態、すなわち補助刺激のない状況下で抗原に遭遇すると、T 細胞は活性化する代わりに不可逆的な不応答(アネルギー)状態になる。これは、T 細胞の寛容が成立するメカニズムの 1 つである。

答 8-6

a

答 8-7

- A. 細胞傷害性 T 細胞、 T_H1 細胞、 T_H2 細胞。
- B. 細胞傷害性 T 細胞は MHC クラス I 分子に結合した抗原を提示する細胞表面の抗原を認識し、アポトーシス経路を誘導してその標的細胞を殺す。 T_H1 細胞はマクロファージをはじめとする抗原提示細胞上の MHC クラス II 分子に結合した抗原を認識する。 T_H1 細胞は、自身が取り込んだ小胞内細菌の破壊や細胞外細菌の貪食を促進させるようにマクロファージを活性化する。 T_H2 細胞は、B 細胞表面の MHC クラス II 分子に結合した抗原を認識する。 T_H2 細胞は B 細胞を活性化し、抗体を産生する形質細胞に分化させる。
- C. 細胞傷害性 T 細胞の認識する抗原の例は、標的細胞の細胞質で増殖するウイルスである。 T_H1 細胞の抗原の例は、結核菌由来のタンパク質である。 T_H2 細胞の抗原は血液や組織液に存在する病原体の成分である。例えば、ジフテリア菌によって産生されるジフテリア毒素やウイルス粒子のタンパク質成分である。

答 8-8

- A. 細胞傷害性 T 細胞は、極性化と呼ばれる過程によってその細胞傷害装置を標的細胞に集中させる。そして細胞骨格と傷害顆粒を含む細胞質の小胞が、標的細胞の MHC クラス I-ペプチド複合体と T 細胞受容体の結合領域に向けられる。T 細胞では、微小管形成中心、ゴルジ体、サイトトキシンを含む傷害顆粒が標的細胞に向けられる。その後、傷害顆粒は細胞膜と融合し、その内容を T 細胞と標的細胞との間の小間隙に放出する。その結果、サイトトキシンが標的細胞の表面に届く。細胞傷害性 T 細胞はこの過程で死ぬことはなく、ほかの標的細胞に向けて放出するためにサイトトキシンを作り続ける。これにより、局所に存在する多くの標的細胞を次々と殺していくのである。
- B. サイトトキシンには、パーフォリン、グランザイム、グラニュリシンなど、標的細胞にアポトーシス(プログラム細胞死)を誘導する分子が含まれる。

● 8-9

c, d, e

● 8-10

(i) 抗原に結合する T 細胞受容体に会合している CD3 サブユニット γ , δ , ϵ 鎖は、細胞表面での T 細胞受容体-ペプチド-MHC 相互作用により生じるシグナルを、その細胞質部分に存在する免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITAM) を介して細胞内部に伝えるのを助ける。ITAM は、抗原受容体が活性化したときに Fyn などの会合型プロテインチロシンキナーゼによってリン酸化され、シグナル伝達経路のさらに別の分子を活性化する。(ii) Lck は CD4 および CD8 補助受容体の細胞質部分に結合する。これらの分子がペプチド-MHC 複合体に加わると、Lck は活性化されて細胞内チロシンキナーゼ ZAP-70 をリン酸化する。(iii) CD45 は、抑制性のリン酸基を複合体の細胞質部分から除去することで、Lck などのキナーゼの活性化を助ける細胞表面プロテインホスファターゼである。(iv) ZAP-70 はリン酸化されると、リン酸化した (v) ζ 鎖の ITAM に結合し、これによってホスホリパーゼ C γ (PLC- γ) とグアニンヌクレオチド交換因子を活性化することでシグナル伝達経路の活性化を開始する。(vi) IP $_3$ は PLC- γ が細胞膜のイノシトールリン脂質に作用することで産生され、細胞内 Ca $^{2+}$ 濃度を上昇させてカルシニューリンを活性化する。(vii) カルシニューリンは、抑制性のリン酸基を除去することで転写因子 NFAT を活性化する。活性化した NFAT は核に移行し、転写因子 NF κ B や AP-1 とともに T 細胞の増殖分化を誘導する遺伝子群の転写を開始する。

● 8-11

c

● 8-12

- 肉芽腫は、その中心にマクロファージと、マクロファージの融合により形成された多核巨細胞を含む。このマクロファージは細菌に感染しており、細菌はマクロファージの細胞内で増殖している。周囲を囲む類上皮細胞は、融合していないマクロファージで構成される。類上皮細胞は、活性化した CD4 T 細胞によって囲まれている。
- マクロファージの殺傷機構に耐性になった慢性感染が肉芽腫の形成を導く。例えば、細胞内小胞で増殖する結核菌によって引き起こされる結核である。
- CD4 T 細胞によって囲まれる肉芽腫は感染を血流から遮り、肉芽腫の中心をなす細胞は酸素不足とマクロファージからの毒性物質によって死滅する。結核では、死んだ組織はチーズ様に見えることから、乾酪性壊死と呼ばれる。感染をこのように局所に制限しなければ、全身性に他の組織にも広がってしまうだろう。

● 8-13

IL-2 が α , β , γ 鎖からなる高親和性の IL-2 受容体に結合すると、特異抗原に遭遇した後の T 細胞の増殖分化が誘導される。活性化 T 細胞は 1 日に 2~3 回分裂し、1 週間増え続け、何千もの同じ抗原特異的なエフェクター T 細胞クローンを産生する。 α 鎖はもともと発現していた β および γ 鎖と高親和性の受容体を形成するために複合体を形成する必要がある。元来発現している β 鎖と γ 鎖からなる受容体は、IL-2 に対して低親和性である。IL-2 あるいは高親和性受容体がない場合、T 細胞は完全に活性化できず、分化もクローン増殖もできない。

そこで、IL-2 とその受容体の産生妨害によって、シクロスポリン A は移植片の外来抗原に対して特異的な T 細胞のクローン増殖、およびエフェクター T 細胞への分化を抑制する。そのため、移植片に対する免疫応答を抑制するのである。

● 8-14

- 細菌の多くは多糖莢膜に囲まれ、多糖莢膜に対する抗体がその病原体に対する防御免疫に働くことがある。多糖を抗原とした場合にできる抗体は通常、IgM アイソタイプに限られているが、これは IgG にクラススイッチするのに必要な手助けが、ペプチド抗原のみを認識する T 細胞によってなされるからである。成人は多糖だけで効果的な免疫応答を起こすので、莢膜保有細菌の莢膜多糖からなるサブユニットのワクチンで防御することができる。そうした抗体応答は多糖特異的かつ T 細胞非依存性で IgM アイソタイプの抗体によるものである。これとは対照的に、子供は多糖のみに対する効果的な免疫応答を起こすことはできないので、このようなワクチンでは免疫効果がない。

しかし、多糖をタンパク質と結合させると、その分子の一部のタンパク質由来のペプチドが特異的 T $_H$ 2 細胞を活性化する。多糖に特異的な B 細胞はその抗原全体に結合し、それを抗原受容体を介して取り込んで処理し、そのタンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。これらのペプチドに特異的な T 細胞は B 細胞と相互作用し、IL-4 などの必要なサイトカインやクラススイッチに必要な CD40-CD40 リガンドシグナルをもたらす。その結果、B 細胞は抗多糖 IgG 抗体を産生する。このタイプのワクチンは、抗多糖抗体を誘導するために子供に接種される。

- このタイプのワクチンは、肺炎や髄膜炎を起こす B 型インフルエンザ菌 (Hib) に対して用いられる。この共役 (コンジュゲート) ワクチンは、インフルエンザ菌の莢膜と破傷風トキソイドあるいはジフテリアトキソイド (タンパク質) を結合させたものである。この抗体応答は多糖特異的で、T 細胞依存性であり、この微生物により起こる髄膜炎から子供を守る IgG からなる。

● 8-15

正解は c である。論理的根拠：これは、自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) の症例である。脾腫とリンパ濾胞の過形成は、リンパ球の細胞分裂または生存の制御に欠陥があることを示唆している。Angioma の血小板減少は、自己免疫の攻撃によるものであろう。Fas と Fas リガンドの相互作用は、感染が終息したときやリンパ球の発生時に不要なリンパ球を除去するのに重要なメカニズムである。機能的な Fas がないと、リンパ球プールのサイズを制御できず、自己反応性を有する細胞の除去もうまくいかない。脾臓やリンパ節といった二次リンパ組織は感染がない状態でも肥大しており、自己免疫応答は共通している。Angioma には、こうした両方の症状が認められている。Fas はホモ三量体で機能するため、1 つあるいはそれ以上のサブユニットに変異があるとシグナルが送られない。したがって、ALPS は Fas 遺伝子変異をヘテロ接合でもつ人、あるいはホモ接合でもつ人に認められる。

● 8-16

正解は b である。論理的根拠：らい菌によって引き起こされるハンセン病には 2 つの型がある。らい腫らいは、サイトカイン IL-4 や IL-5, IL-10 を産生する T $_H$ 2 細胞の応答に偏るといった特徴をもつ。これに対して、類結核らいは、IL-2, IFN- γ , リンホトキシン (LT) を産

生する T_H1 細胞による応答に偏っている。Vijay の病変部位もまた、結核を起こす結核菌というよりはむしろ、らい菌の感染と符合する。らい菌は 30°C で最も増殖するが、結核菌は 37°C で増殖するため肺で

主に病変をきたすのである。Vijay は米国に移住する前に、ハンセン病が風土病である南インドでおそらくらい菌に接触したのであろう。