

第9章 B細胞と抗体による免疫応答

問9-1

B細胞が活性化するには、抗原による免疫グロブリンの架橋が必須であるが、シグナル伝達を誘導するには必ずしも十分とはいえない。ナイーブB細胞を完璧に活性化、分化させるには、別の受容体からの刺激が必要である。それらの受容体とそのリガンドを記し、どのようにしてB細胞活性化を促進するのかを述べよ。

問9-2

- A. 胸腺依存性(TD)抗原と胸腺非依存性(TI)抗原の違いを説明せよ。
- B. 胸腺非依存性抗原である TI-1 抗原の例を挙げ、どのようにして T 細胞の補助なく B 細胞を活性化するかを述べよ。
- C. TI-2 抗原の例を挙げ、どのようにして T 細胞の補助なく B 細胞を活性化するかを述べよ。
- D. ある分子には、細菌表面の一部のように TI-1 抗原として作用するようにみえるが、精製して単独で投与すると T 細胞補助を必要とするものがある。なぜこのようなことが起こりうるのかを説明せよ。

問9-3

次の文章が正しいか誤りかを記せ。もし誤りである場合には、なぜ誤りであるのかを説明せよ。

- A. 形質細胞は抗体を産生、分泌するとともに増殖し、体細胞高頻度変異を起こして抗原に対して高親和性をもった抗体を産生する。
- B. 高 IgM 症候群と呼ばれる免疫不全症では、T 細胞における CD40 リガンドの発現が欠如している。
- C. 抗体依存性細胞性細胞傷害(ADCC)はNK細胞によって行われる。NK細胞はFc受容体を使って、抗体が結合した標的細胞に結合し、これをアポトーシスにより死滅させる。
- D. TI-2 多糖抗原は、強い抗体産生誘導作用をもつので、乳児のワクチンによく使われる。

問9-4

T細胞でのCD40リガンドの発現が、なぜ二次リンパ組織のT細胞領域において重要なのか。また、それが一次反応巣の形成にどのように寄与するかについて説明せよ。

問9-5

二次リンパ組織の一次リンパ濾胞に存在する濾胞樹状細胞の特

徴を述べているものは、次のうちどれか(複数選択可)。

- a. 骨髄由来の造血系細胞である。
- b. B細胞受容体に結合できるような、未消化の抗原を安定的に保持する。
- c. 樹状突起を形成しているため、表面積が大きい。
- d. CR2受容体の架橋を介して免疫複合体を取り込む。
- e. イコソームと呼ばれる免疫複合体の数珠状構造をもち、それを抗原特異的B細胞へ渡す。
- f. サイトカインを産生し、B細胞が増殖して中心芽細胞になるよう誘導する。

問9-6

- A. IgM抗体の主なエフェクター機能とは何か。
- B. IgMは、(i)血中を介した感染の防御と(ii)補体結合に関してはなぜ効果的に作用するのか。また、(iii)他の抗体のクラスよりも免疫複合体の貪食に関してあまり役に立たないのはなぜか。

問9-7

- A. いかにしてポリIg受容体が細胞の透過障壁を越えて二量体IgAを輸送するか説明せよ。また、どんな細胞の透過障壁なのか述べよ。
- B. 輸送されたIgA抗体は最終的にどこにたどり着くのか。

問9-8

- A. いかにしてFcRn受容体が細胞の透過障壁を越えてIgGを輸送するか説明せよ。また、どんな細胞の透過障壁なのか述べよ。
- B. 輸送されたIgG抗体は最終的にどこにたどり着くのか。

問9-9

- A. マスト細胞におけるFcεRI架橋とNK細胞におけるFcγRIII架橋による活性化について、共通点を述べよ。
- B. それらの活性化における相違点を述べよ。

問9-10

感染時によく認められるリンパ節腫脹を引き起こす過程を、以下の単語を用いて説明せよ。Bリンパ芽球、中心芽細胞、中心細胞、濾胞樹状細胞、胚中心、一次反応巣、一次リンパ濾胞、体細胞高頻度変異、T細胞領域、核片貪食マクロファージ。

問9-11

- A. 受動伝達免疫とはどういう意味か。どのようにして起こるのか。例を挙げて説明せよ。
- B. (i) 胎盤を通過する抗体と(ii)母乳に含まれる抗体のクラスは何か。また、なぜそれらの抗体が重要であるか説明せよ。
- C. 自己免疫疾患にかかっている母親から自己抗体が胎児に移行する可能性があるか。理由を述べて説明せよ。

問9-12

腸上皮の頂端側面から二量体 IgA が放出された後にみられる分泌片の由来とその意義について説明せよ。

問9-13

IgE はどのようにして気道および消化管から寄生虫や毒素を強制的に排除するのか。

問9-14

母親が生まれたばかりの新生児と一緒に、自国にない現地特有の病気があるような外国に渡航することが勧められない理由を免疫学的な視点から述べよ。

問9-15

- A. IgG4 ではどのようにして2つの特異性(bispecificity)が生

じるか説明せよ。

- B. 2つの特異性が生じるとどうなるのか述べよ。

問9-16

21歳のAmanda Chenowethは客船でピアノ演奏をする夏期アルバイトから戻ってきたが、その間毎日強い日差しを浴びたことで、頬に発疹ができた。指関節がこわばって痛くなり、ピアノが弾きづらくなり、さらに長時間ピアノの所に座していると臀部が痛くなると訴えた。血液検査を行ったところ、抗核抗体は陽性で、血清中のC3値が低下していた。尿アルブミン検査ではタンパク量が増加していることがわかった。プレドニゾロン(ステロイド系抗炎症剤)とナプロキセン(非ステロイド系抗炎症剤)の併用療法を開始したところ、すぐに改善がみられた。彼女の症状の原因およびその病名は次のうちどれか。

- 中枢神経系の障害、多発性硬化症
- 骨細胞の酵素による軟骨破壊、関節リウマチ
- 腎臓、関節、血管における補体結合した免疫複合体、全身性エリテマトーデス
- 神経筋接合部でのアセチルコリン受容体に対する自己抗体、重症筋無力症
- アレルギー物質である海鮮食品の摂取、急性全身性アナフィラキシー

解 答

答9-1

B細胞補助受容体は、CD21(補体受容体2)とCD19、CD81(TAPA-1)から構成され、B細胞受容体と協調してB細胞を活性化し、抗原に対するB細胞の感受性を1,000～10,000倍に増強する。これは特に、抗原濃度が低い場合には重要になってくる。CD21は、C3dなど病原体の表面に結合した補体成分に結合する。CD19は長い細胞質部分を有し、シグナル伝達に関わる。C3dと抗原によって、B細胞補助受容体とB細胞受容体がそれぞれ架橋されると、LynとCD19の細胞質部分が近接するようになる。LynはIgαのITAM(免疫受容体チロシン活性化モチーフ)に結合するチロシンキナーゼで、近接してきたCD19をリン酸化する。リン酸化されたCD19細胞質部分は、B細胞受容体からのシグナルを補完するような活性化シグナルを誘導する。

抗原の特性にもよるが、CD4 T_H2細胞からのシグナルが必要となる場合もある。T_H2細胞の表面に発現するCD40リガンドがB細胞上のCD40に結合すると、B細胞を刺激するシグナルが伝達される。さらに、T_H2細胞はIL-4、IL-5、IL-6などのサイトカインを分泌する。これらは、B細胞上の特異的受容体に結合することによって、B細胞の増殖ならびに形質細胞への分化を促進する。

答9-2

- A. 胸腺依存性(TD)抗原は、T細胞からの補助がある場合にのみ、B細胞による抗体産生を誘導する。この場合、免疫記憶と体細胞高頻度変異による親和性成熟が誘導される。胸腺非依存性(TI)抗原は、胸腺を欠損するディジョージ症候群患者の場合のように、T細胞からの補助がなくても抗体産生を誘導することができる。しかしTI抗原での応答では、T細胞からサイトカインが産生されないため、クラススイッチも体細胞高頻度変異も誘導されず、親和性成熟も起こらない。また、免疫記憶も作られない。
- B. TI-1抗原の例としては、グラム陰性菌の細胞壁成分であるリポ多糖(LPS)や細菌DNAがある。TI-1抗原はB細胞受容体と補助受容体だけでなく、Toll様受容体など、ほかの細胞表面受容体に結合して、B細胞を活性化して増殖ならびに形質細胞への分化を誘導する。クラススイッチに必要なT細胞由来のサイトカインが供給されないため、産生される抗体はIgMのみである。
- C. TI-2抗原は、同じタンパク質エピトープあるいは糖鎖エピトープを連続して多数有する、病原体表面抗原である。肺炎レンサ球菌の莢膜に存在する多糖がその代表である。TI-2抗原に反応するB細胞は多くの場合、B-1細胞で、IgMとIgGの両者が産生されうが、主にIgMが作られる。TI-2抗原に結合するB細胞受容体の数は非常に多く、効率よく架橋される。つまり、B細胞受容体から強烈なシグナルが作られるために、TI-2抗原はT細胞の補助がなくてもB細胞を活性化できる。
- D. B細胞受容体が細菌の細胞表面のある成分(抗原A)に結合し、Toll様受容体が別の成分(LPSなど)に結合する可能性が考えられる。これらの受容体からのシグナルがともに働くことでB細胞は活性化し、抗原Aに対する抗体産生形質細胞へ分化する。しかし、抗原Aを単独で投与した場合、Toll様受容体からのシグナルがないため、抗A抗体を産生するにはT細胞の補助が必要となる。

答9-3

- A. 誤り。形質細胞は最終分化したB細胞であり、増殖したり抗体の抗原特異性を換えたりすることはできない。体細胞高頻度変異ならびに高親和性B細胞受容体をもったB細胞の選択は、B細胞が形質細胞に分化する以前の活性化B細胞で起こる。
- B. 正しい。
- C. 正しい。
- D. 誤り。TI-2多糖抗原は、成熟B細胞しか活性化しない。このようなB細胞の多くはB-1細胞で、5歳ぐらいになるまではきちんと機能しない。したがって、乳児ではTI-2抗原が効率よく抗体産生を誘導することはない。第8章で述べたように、B型インフルエンザ菌によって引き起こされる髄膜炎を予防するために子供に投与されるワクチンは、多糖類にジフテリアや破傷風のトキソイドを結合させたもの(コンジュゲートワクチン)である。トキソイドはT細胞を刺激して、T細胞依存性の多糖類に対する抗体産生を乳幼児に誘導する。

答9-4

T細胞上のCD40リガンドはB細胞上のCD40に結合して、B細胞を刺激し、NFκBを活性化する。NFκBは転写因子の1つで、B細胞表面の接着分子であるICAM-1の発現を上昇させる。ICAM-1は、B細胞とT細胞を長い間相互作用させて、T細胞領域にB細胞を捕捉し、増殖するB細胞(Bリンパ芽球)の一次応答巣を形成させる。

答9-5

b, c

答9-6

- A. IgMの主な機能は補体活性化である。また、病原体や毒素の中和も行う。
- B. (i)IgMは一次免疫応答においてまず最初に産生される抗体であり、五量体として分泌されて血中を循環する。しかし五量体ゆえにサイズが大きいため、血中で広がる病原体に対しては効果的であるが、感染組織では浸透しにくいので効果的でない。(ii)古典経路による補体活性化では、最初の補体成分であるC1が少なくとも2つのFc領域に結合する必要がある。したがって、五量体IgMは1分子でも補体を活性化することができるのである。一方、IgGは単量体で分泌されるので、C1に結合するには2分子のIgGが近傍にあることが必要である。(iii)食細胞は補体受容体のほかにIgGに対する受容体(FcγR)とIgAに対する受容体(FcαR)をもつが、IgMに対する受容体は存在しない。したがって、マクロファージはFc受容体を介したエンドサイトーシスによってIgM-抗原免疫複合体を貪食することができない。マクロファージは補体受容体を使ってIgM-抗原-C3b複合体を貪食することができるが、これは補体受容体とFc受容体の協調作用による貪食ほど効率よくはない。

答9-7

- A. 二量体IgAは粘膜関連リンパ組織(MALT)で産生され、粘膜上皮

の透過障壁を通過して運ばれる。まず、二量体 IgA が粘膜上皮細胞表面の基底側に発現するポリ IgG 受容体に結合して、受容体介在性エンドサイトーシスによって細胞内小胞に取り込まれる。細胞の反対側(頂端側)に達すると、細胞内小胞が細胞膜と融合する。そこで、ポリ Ig 受容体はタンパク質分解を受けて膜結合部位と IgA 結合部位との間で切断されて、IgA を分泌粘液中に放出する。二量体 IgA には分泌片と呼ばれるポリ Ig 受容体の一部が結合したままとなる。この分泌片は、粘液中の分子と結合することにより IgA を粘膜表面にとどめておく。ポリ Ig 受容体のほかの部分は分解されてしまい、何の役目も果たさない。

- B. IgA 抗体は、消化管、尿管、生殖管、気道、眼、鼻、喉、乳腺中に輸送、分泌される(乳腺からの経路により、新生児は母乳から IgA を得ることができる)。

答9-8

- A. IgG は毛細血管壁の内皮細胞に発現している FcRn に結合し、受容体介在性トランスサイトーシスによって血中から組織の細胞外間隙に輸送される。IgG は毛細血管内腔の内皮細胞の頂端側に発現している 2 分子の FcRn に結合し、受容体介在性エンドサイトーシスによって細胞内小胞に取り込まれる。内皮細胞の反対側(基底側)に達すると、細胞内小胞が細胞膜と融合して、IgG が組織の細胞外間隙に放出される。
- B. IgG 抗体は感染組織に輸送される。また、妊娠中は胎盤を通過して胎児循環に移行する。

答9-9

- A. 共通点：(1)マスト細胞と NK 細胞のどちらも活性化するには、それぞれの Fc 受容体が抗原-抗体複合体に結合することが必要である。(2)受容体の架橋が起こると、いずれの細胞においても、すでに産生されたタンパク質を含む小胞が細胞膜と融合して、顆粒内容物が放出される(エキソサイトーシス)。
- B. 相違点：(1)マスト細胞は IgE を結合するのに対して、NK 細胞は IgG を結合する。(2)マスト細胞からの顆粒のエキソサイトーシス(脱顆粒)は細胞膜でランダムに起こる。一方、NK 細胞からの顆粒のエキソサイトーシスは極性があり、周辺細胞の傷害を最小限にとどめるために標的細胞側に集中する。(3)IgE は抗原がなくとも高親和性で FcεRI に結合する。抗原が FcεRI に結合した IgE に結合すると、マスト細胞が活性化する。一方、NK 細胞は低親和性で IgG に結合し、IgG が多価の抗原と結合している場合にのみ効率よく IgG と結合する。(4)マスト細胞が分泌する炎症性メディエーター(ヒスタミンやセロトニン)は、血管内皮細胞など他の細胞に作用して、血管の透過性の亢進や血管拡張を引き起こす。一方、NK 細胞は、アポトーシスを誘導する分子(パーフォリンやグランザイム/フラグメンチン)を分泌して、標的細胞を直接死滅させる。(5)母親の IgG が胎盤を通過して胎児に移行することによって、NK 細胞による抗体依存性細胞性細胞傷害(ADCC)が起こる。IgE は胎盤を通過しないので、母親から受動的に獲得した IgE によって胎児のマスト細胞が活性化されるということはない。

答9-10

特異抗原を結合し、かつ、リンパ節内の T 細胞領域において活性化 T 細胞と遭遇した B リンパ芽球は、活性化し、増殖して一次反応巣

を形成する。その後、B 細胞領域である一次リンパ濾胞に移動して、中心芽細胞(大型で代謝が盛んで分裂している細胞)になる。中心芽細胞が集積、増殖するにつれて一次リンパ濾胞は次第に大きくなり、形態学的な変化が起こって胚中心となる。中心芽細胞が胚中心で分裂を繰り返す間に、体細胞高頻度変異が起こり、変異した細胞表面免疫グロブリンをもった中心細胞ができる。そして、受容体介在性エンドサイトーシスによって効率よく抗原を取り込んで、ヘルパー T 細胞(T_H2 細胞)に抗原提示できるような変異免疫グロブリンを発現した細胞のみが選択されて、形質細胞あるいは記憶細胞へと分化する。抗原は、免疫複合体として、濾胞樹状細胞の表面に提示される。B 細胞は対応する抗原と出会わない場合には、アポトーシスに陥り、核片貪食マクロファージによって消化、排除されてしまう。この過程には感染が始まってから約 1 週間を要する。リンパ球の増殖によって細胞数が増えるので、感染部位の所属リンパ節が腫脹するわけである。

答9-11

- A. 受動伝達免疫とは、免疫のあるヒトからまだ免疫のないヒトに、すでにできあがっている免疫を移入することである。全血清(抗血清)、精製抗体、単クローン抗体あるいは活性化リンパ球や記憶リンパ球を移入(養子移入)することで、受動伝達免疫ができる。
- B. (i)経胎盤的に移行した IgG 抗体は、胎児が自ら抗体を産生できるようになるまでの間、胎児の血中や組織中で感染防御の役目を果たす。IgG1 が最も効率よく胎盤を通過する。(ii)母乳に含まれる IgA は新生児の消化管へと運ばれ、腸管上皮を微生物の攻撃から保護する。
- C. 自己抗体のクラスが IgG である場合には、胎盤を通過して胎児に移行する可能性がある。自己抗体がある限り抗体の作用は続く。母親由来の抗体は、血漿交換によって除去できる。あるいは、血清中のプロテアーゼによって分解される。

答9-12

トランスサイトーシスの際に、ポリ Ig 受容体はタンパク質分解を受けて、分泌片と呼ばれるポリ Ig 受容体の一部が J 鎖にジスルフィド結合した状態となる。二量体 IgA が頂端側で放出されると、分泌片の糖鎖があることで IgA は粘液のムチンに結合し粘膜表面にとどまることができ、粘膜に存在する細菌に結合することによって、細菌が腸管粘膜上皮に侵入しないようにしている。その結果、細菌は粘液とともに糞便として体外へ排出される。

答9-13

IgE が抗原に結合し、結合組織や粘膜組織に存在するマスト細胞上の FcεRI に結合して架橋されると、マスト細胞は瞬時に炎症性メディエーターを放出し、平滑筋の収縮を促進する。この収縮作用により、嘔吐、下痢、鼻水、咳が起こり、病原体や毒素の排出が促される。

答9-14

乳幼児は IgG および二量体 IgA を介した受動伝達免疫を受けることで、周囲にいる病原体から守られている。IgG は胎盤から、IgA は母乳から供給されている。もし乳幼児が地域性の感染に罹患してしまうと、その母親は自国で外来性の病原体に遭遇した経験がないため、その乳幼児の血液中にはこれらの抗原に対する特異的な IgG 抗体が存在していないであろう。さらに、母親からの IgG がなければ、生後 6 か月間は乳幼児の免疫系が未発達のために、十分に IgG を作ることが

できず、特に感染症を起こしやすい。また、母親がある病原体に曝露された場合、それに対する二量体 IgA が作られるには1週間はかかるため、この時期は粘膜表面に住み着く病原体の感染が起こりやすい。

答9-15

- A. IgG4 は H 鎖と L 鎖それぞれ1本ずつからなるモジュールを別の H 鎖と L 鎖に交換することができ、2つの抗原特異性の異なる抗原結合部位をもっている (bispecificity)。
- B. この抗体は特異的な抗原に対して1価で反応するため、例えば補体活性化による炎症促進など、2つの抗原結合部位を必要とするような機能はない。IgG4 はある程度は病原体を中和することができるが、IgE を介したアレルギー反応など、ある種の免疫応答

に対しては抑制的に働き、症状を軽減させるようである。

答9-16

正解は c である。論理的根拠：これは全身性エリテマトーデス (SLE) の症例である。顔の発疹、指関節および臀部の痛みから、Amanda は全身性の炎症を発症したと考えられる。C3 値の低下は、SLE に典型的な抗核抗体が引き起こした、古典経路による補体結合の上昇に起因する。尿タンパク値の上昇は SLE によくみられる糸球体腎炎であることが考えられる。抗体、補体および抗原からなる免疫複合体が血中から除去されず、関節の滑膜、血管壁、腎糸球体に沈着すると炎症が起こる。