

第10章 感染に対する生体防御

問10-1

粘膜の二次リンパ組織と、生体内でのその他すべての(全身免疫系の)二次リンパ組織との(A)類似点, (B)相違点を述べよ。

問10-2

扁桃やアデノイドを切除した子供では、切除していない子供と比べて、なぜ経口ポリオワクチンに対する効果的な免疫応答が起こりにくいのか、理由を述べよ。

問10-3

樹状細胞が腸管から抗原を取り込んでT細胞に提示する際の2つの経路について説明せよ。

問10-4

腸管粘膜のマクロファージと、その他の解剖学的部位に存在するマクロファージとの(A)類似点, (B)相違点を述べよ。

問10-5

パイエル板で活性化されたT細胞に関して、高内皮小静脈に存在するナイーブT細胞から、粘膜固有層に到達したエフェクターT細胞に至るまでにたどる経路について説明せよ。

問10-6

粘膜組織内で分泌型IgAが抗原と出会う場を4か所挙げ、それぞれの場でIgAと結合した抗原がその後どうなるか述べよ。

問10-7

腸管などの粘膜組織に存在する微生物に対する抗体が母乳中に含まれている理由を、粘膜免疫系の特徴を踏まえて説明せよ。

問10-8

選択的IgA欠損症の人でも、粘膜面を介した度重なる感染を制圧できる理由を述べよ。

問10-9

エフェクター T_H2 細胞は腸管蠕虫の感染に対する防御免疫を担う。この細胞が消化管から蠕虫を排除する際に発揮する4つの機能について述べよ。

問10-10

A. 記憶B細胞が、ナイーブB細胞よりも抗原に対して迅速に

応答する理由を2つ以上述べよ。

B. 記憶T細胞が、ナイーブT細胞よりも抗原に対して迅速に
応答する理由を2つ以上述べよ。

問10-11

記憶B細胞は特定の病原体に対する二次免疫応答に関与することができるが、ナイーブB細胞は関与することができない。(A)その理由について述べ、(B)このような仕組みによって得られる宿主側の利点を答えよ。

問10-12

二次免疫応答の際にみられるナイーブB細胞の機能抑制は、麻疹ウイルスの感染を制圧する場合には好都合であるが、インフルエンザウイルスの感染を制圧する場合には不都合が生じる。その理由を述べよ。

問10-13

(A)短期間, (B)長期間にわたって機能する免疫記憶の仕組みを簡潔に説明せよ。

問10-14

ナチュラルキラー(NK)細胞は表面に活性化受容体、抑制性受容体とともに発現している。

- これらの受容体は、NK細胞のどのような機能を活性化あるいは抑制するのか。
- NK細胞はこれらの受容体を利用してウイルス感染細胞を認識し排除するが、その仕組みについて説明せよ。
- NK細胞によって発揮される機能が自然免疫として分類される理由を述べ、NK細胞のMHCクラスI分子に対する特異性について明らかにされていることを述べよ。
- 臓器移植を受けた患者のNK細胞は、移植された組織を攻撃することがあるが、その理由を述べよ。

問10-15

- NK細胞受容体CD94-NKG2A複合体のリガンドは何か。
- 標的細胞上に存在するCD94-NKG2A複合体のリガンドの量が、典型的なMHCクラスI分子の発現状態を明らかにするうえで有用な判断基準となる理由を述べよ。
- NK細胞がCD94-NKG2A複合体のリガンドを認識することで健常ではない細胞を検出する場合、MHCクラスIの多型による影響を比較的受けにくいと考えられている理由

を述べよ。

問10-16

スーダンから最近移住してきた25歳のFatima Ahmedは、妊娠約38週目で、彼女の夫であるSamirと初めて産科医を訪れた。Fatimaは今回初めて妊娠し、彼女とその子供は非常に健康である。彼女の妊娠が明らかにされると、米国への入国が許可されないのではないかと心配していたので、彼女はこれまでまったく妊婦向けの健診を受けていなかった。彼女は毎週医師による

診察を受け、18日後には合併症を伴うことなく健康な女の子を産んだ。産科医が子供を産んだ後のFatimaにRhoGAMを投与する理由として正しいものは、次のうちどれか。

- a. FatimaがRh⁺、新生児がRh⁻
- b. FatimaがRh⁻、新生児がRh⁺
- c. FatimaがRh⁺、SamirがRh⁻
- d. SamirがRh⁻、新生児がRh⁻
- e. FatimaがRh⁻、新生児がRh⁻

解答

答 10-1

- A. 粘膜免疫系に属する二次リンパ組織は、その他の解剖学的な部位に存在する二次リンパ組織と同様に、B細胞、T細胞領域が分かれているといった一般的な微小構造、組織構成をしている。また、粘膜免疫系と全身免疫系の二次リンパ組織の両者は、ナイーブリンパ球が抗原によって活性化され、適応免疫応答が誘導され始める部位として機能する。
- B. 適応免疫応答は、全身免疫系では感染部位と大きく異なり、かつ感染部位から離れた部位に存在する二次リンパ組織で活性化されることが多い。一方、粘膜免疫系では感染部位に存在する二次リンパ組織で誘導され始める。

答 10-2

扁桃とアデノイドは口腔内に位置し、ワルダイエル輪を形成する多数の二次リンパ組織から構成されている。これらは、消化管や気道に侵入する感染性因子に特異的な分泌型IgAの産生に重要な役割を果たす。経口ポリオワクチンは、ワルダイエル輪の二次リンパ組織においても、分泌型IgAの産生を介して、非常に効果的な感染防御免疫を誘導する。したがって、扁桃やアデノイドを切除すると、ポリオワクチンに対するIgA産生応答が弱まってしまう。

答 10-3

- (i) 1つ目の経路としては、M細胞によるトランスサイトーシスを介した抗原取り込み経路が挙げられる。腸管腔に存在する病原微生物はM細胞に取り込まれ、M細胞の基底膜側に形成されたポケット状構造に存在する樹状細胞に捕捉される。樹状細胞は病原体を取り込んで分解し、パイエル板や腸間膜リンパ節で抗原をT細胞に提示する。
- (ii) もう1つの経路としては、M細胞を介さない抗原取り込み経路が挙げられる。リンパ組織から離れた粘膜固有層に存在する樹状細胞は、腸管上皮細胞の間から突起を伸ばして腸管腔に存在する病原体や抗原を捕捉して分解し、腸管関連リンパ組織や腸間膜リンパ節に存在するT細胞に抗原を提示する。

答 10-4

- A. 腸管マクロファージとその他の場所に存在するマクロファージは貪食能をもち、病原微生物を殺傷することができる。
- B. 腸管マクロファージはその他のマクロファージと異なり、Toll様受容体や、炎症性サイトカインの産生誘導に必要なシグナル伝達受容体を発現していないので、炎症反応を活性化しない。

答 10-5

パイエル板で産生されるケモカインCCL21、CCL19は、ナイーブT細胞表面のCCR7に結合し、T細胞を高内皮小静脈からパイエル板へと集積させる。抗原特異的な受容体をもったT細胞は、樹状細胞によって活性化され、パイエル板の中で増殖、分化する。活性化T細胞はその後パイエル板から離れてリンパ管に入り、腸間膜リンパ節を介して胸管へと移行し、血液循環系に入る。活性化T細胞は、適切なインテグリン、ケモカイン受容体の発現により誘導されて、血液循環系からそれまでに活性化を受けた部位と同じ種類の粘膜組織へと帰

巢する。これらのT細胞は血管内皮を通過して粘膜固有層に到達し（一部のT細胞はそれに続いて上皮層へと移行する）、サイトカインを産生して細胞傷害活性を促進する。

答 10-6

- (i) 粘膜固有層。トランスサイトーシスにより粘膜面へ運ばれる。
- (ii) エンドソーム小胞。（エンドサイトーシスで取り込まれた抗原は）エンドソーム内でIgAと結合し中和される。
- (iii) 粘膜面。粘膜面で中和される。
- (iv) M細胞表面。二次リンパ組織へ輸送される。

答 10-7

乳児を育てている母親において、消化管などの粘膜組織で活性化されたB細胞は、母乳を産生する乳腺へと移行し、二量体IgAが母乳中へと分泌される。このような現象は、ある特定の粘膜組織内で活性化されたリンパ球が、元の粘膜組織へと帰巢するのと同様に、その他の粘膜組織にも移行することができるという、粘膜免疫系の一般的な特徴による。これは、特定の粘膜組織で活性化されたリンパ球が、さまざまな粘膜組織の血管壁に発現する血管アドレッシンであるMAdCAM-1に結合するインテグリンを発現するからである。

答 10-8

選択的IgA欠損症の人々には、粘膜面での感染に対処するための代償的な仕組みが備わっている。ほとんどの人に顕著に認められるのはIgMの産生上昇であり、IgMは五量体として粘膜上皮層を介して分泌され、IgAの欠損分を補う。

答 10-9

- (i) T_H2 細胞から分泌されるIL-13は、上皮細胞の代謝回転の速度を上げ、寄生虫に感染した上皮細胞の剥離を促進する。IL-13は杯細胞による粘液の産生も活性化し、蠕虫の粘膜面への接着を阻害する(図10.16参照)。
- (ii) T_H2 細胞から分泌されるIL-5は、好酸球を引き寄せ、蠕虫に対して傷害作用を示す主要塩基性タンパク質の分泌を促進させる。好酸球は、自身のFc受容体が、抗体、特にIgEに覆われた寄生虫によって架橋された場合、寄生虫を直接攻撃することもできる。その場合、好酸球は傷害性顆粒内の内容物を寄生虫表面へと直接分泌する。
- (iii) T_H2 細胞から分泌されるIL-4は、 T_H2 細胞が標的となるB細胞と相互作用する際、B細胞に対してIgEへのクラススイッチを選択的に促す。その後、寄生虫に対するIgE抗体が産生され、IgEはマスト細胞表面に存在する高親和性のFcε受容体に結合する。寄生虫抗原によってIgEが架橋されることで、マスト細胞は活性化され、寄生虫の排除を手助けする化学メディエーターを放出する。このようなメディエーターの中には、平滑筋の収縮を引き起こすヒスタミン、上皮細胞を活性化させて他のエフェクターリンパ球を招集するTNF-α、粘膜の再構築を手助けするマトリックスメタロプロテアーゼが含まれている。
- (iv) T_H2 細胞から分泌されるIL-3、IL-9は、マスト細胞を寄生虫の感染部位に遊走させる。

答 10-10

- A. 二次免疫応答においては、免疫応答に関与する抗原特異的な記憶 B 細胞が 10 ~ 100 倍以上多く存在する。これらの B 細胞はクラススイッチ、体細胞高頻度変異の過程を経ており、抗原に対してより親和性の高い B 細胞受容体をもっているため、より低濃度の病原体に対して反応することができる。また活性化された記憶 B 細胞は、ナイーブ B 細胞よりも迅速に形質細胞へと分化し、抗原が生体内に侵入してから 4 日後には抗体を産生する。さらに記憶 B 細胞は、細胞表面に MHC クラス II、B7 補助刺激分子をより高いレベルで発現することで、ヘルパー T 細胞とより強い連関認識(cognate interaction)をする。
- B. 記憶 T 細胞はナイーブ T 細胞とは異なる再循環パターンをとる。記憶 T 細胞は、二次リンパ組織での活性化を必要とせずに末梢組織に入り、末梢組織の感染部位で直接活性化される。さらに、記憶 T 細胞はエフェクター T 細胞へと分化する際に、CD28 - B7 間の相互作用を介した補助刺激を必要としないので、抗原提示細胞によって活性化される必要がなく、再び活性化する前に補助刺激分子を発現させる必要もない。

答 10-11

- A. ナイーブ B 細胞は抑制性 Fc 受容体である FcγRIIB1 を発現している。一次免疫応答時に産生された IgG や再活性化された記憶 B 細胞から産生された IgG と抗原からなる複合体は、FcγRIIB1 と B 細胞受容体を架橋し、これによりナイーブ B 細胞の活性化が抑えられる。一方、記憶 B 細胞は FcγRIIB1 を発現していないので、このような現象は起こらない。
- B. ナイーブ B 細胞の活性化が抑制されるということは、再活性化された記憶 B 細胞(クラススイッチ、体細胞高頻度変異の過程をすでに経ている)のみが抗体を産生するという意味する。したがって、産生されるすべての抗体は高い親和性をもち、そのほとんどは IgG、IgA、IgE である。ナイーブ B 細胞の活性化を抑制することで、一次免疫応答での過程、すなわち病原体をより効果的に排除することができるクラススイッチを経た高親和性の抗体ではなく、低親和性の IgM 抗体が産生されるといった過程が複数回にわたって起こることを防いでいる。

答 10-12

麻疹ウイルスは比較的変異しにくい病原体で、抗原が変異したとしても免疫学的影響はほとんどない。記憶 B 細胞が産生する抗体は、初回感染時と比べて再感染時に効果的に作用する。実際、二次免疫応答の際に記憶 B 細胞から産生される抗体は、クラススイッチや体細胞高頻度変異の過程を経ているので、より効果的に作用する。一方、インフルエンザウイルスは非常に変異しやすい。その結果、これまでの一次免疫応答時に存在しない新たなエピトープをもったウイルス株が毎年現れる。記憶免疫応答とナイーブ B 細胞の活性化の抑制によって、感染したウイルス株とそれ以前に感染したウイルス株に共通したエピトープに対する抗体のみが産生されるといった制限が生じる。時が経つにつれて、インフルエンザウイルスは記憶 B 細胞を活性化することができるエピトープを限られた種類しか発現しなくなり、ナイーブ B 細胞を活性化することができないエピトープが新たに生じていく。

答 10-13

- A. 短期的な免疫記憶は、適応免疫応答が感染を排除した直後に、病原体が他の人々の間で蔓延している間にその機能を発揮する。病原体の感染を受けた人が再び病原体に曝露されて感染した場合、初回感染時に産生された抗体は、再感染した病原体にすぐに結合してその病原性を中和すると同時に、病原体への補体の結合と貪食によって、病原体を排除し破壊する。さらに、生体内に残っているエフェクター T 細胞、活性化 B 細胞は、生体内に存在する抗原に対して直ちに反応する。このような仕組みによって、生体内に再び侵入した病原体による感染は成立せず、病原体に対する抗体やエフェクター細胞も新たに供給されていく。
- B. 長期的な免疫記憶は、一次免疫応答時に産生され生体内に長期間生存する記憶リンパ球によって誘導される。これらの細胞は、一次免疫応答時に存在した同じ抗原に再び曝露されると素早く活性化し、再感染した病原体を素早く排除する強力かつ効果的な免疫応答を誘導する。

答 10-14

- A. NK 細胞の細胞傷害活性。細胞傷害性 T 細胞と同様に、NK 細胞はアポトーシスを誘導する分子を放出することで、その他の細胞を殺傷することができる。NK 細胞表面の活性化受容体が標的細胞表面のリガンドを認識すると、NK 細胞の細胞傷害活性が活性化される。しかし、抑制性受容体が標的細胞の表面にそのリガンドを認識した際には、活性化受容体が発現した場合でも、NK 細胞の細胞傷害活性は抑制される。NK 細胞が標的細胞を死滅させるか否かは、活性化シグナルと抑制性シグナルのバランスに依存する。抑制性受容体のリガンドとして知られている分子としては MHC クラス I 分子が挙げられるが、標的細胞の表面においてこのような分子の発現レベルが正常であれば、NK 細胞は標的細胞を死滅させない。
- B. ウイルスに感染した細胞は、細胞表面における MHC クラス I 分子の発現レベルが低下していることが多い。NK 細胞はこのような特徴を利用して感染細胞を識別していると考えられ、標的細胞の表面における MHC クラス I 分子の発現レベルを絶えず監視している。NK 細胞が標的細胞の表面における MHC クラス I の消失や発現レベルの低下を察知すると、活性化受容体からのシグナルの強さは、抑制性受容体からのシグナルの強さを上回り、標的細胞を死滅させる。一部のウイルスは MHC クラス I 分子を模倣したタンパク質をコードし、NK 細胞の抑制性受容体と相互作用することで、NK 細胞による攻撃を阻害する。
- C. NK 細胞は原則的にはウイルスに感染したあらゆる細胞に対して作用するので、その機能は自然免疫の一端を担っていると考えられている。NK 細胞の細胞傷害活性は、ウイルスタンパク質のエピトープを認識することで機能するわけではない。さらに、NK 細胞は感染細胞に出会った直後に免疫学的作用を発揮する機能が備わっている。NK 細胞集団内には非常に多種類の抑制性、活性化受容体が存在し、それらの発現パターンも非常に多様である。しかし、これらすべての受容体は遺伝子の再編成を受けず、ほとんどの場合、さまざまな HLA アロタイプを特異的に認識する一方で、HLA に結合したペプチドに対する特異性はあまりもっていない。
- D. それぞれの抑制性 NK 細胞受容体は、MHC クラス I 分子の特定のアロタイプに対して特異性を示す。各個人の NK 細胞受容体の

発現パターンは、MHCの組織型に応じて適合していると考えられ、各個人におけるすべてのNK細胞は、自身のHLAクラスI分子の1つを認識する抑制性受容体を少なくとも1種類は発現していると考えられる。このような仕組みによって、NK細胞が自己の健全な組織を攻撃しないようになっている。しかしMHCクラスI分子は多型に富んでいるので、臓器提供者が、移植患者由来のNK細胞から認識されないHLAクラスIアロタイプをもっている可能性がある。それゆえ、提供者-移植者間で移植片のHLAクラスIが厳密に適合しない場合は、移植者由来のNK細胞の一部が移植片のHLAクラスI分子を認識することができず、移植片を攻撃してしまう。

答10-15

- A. CD94-NKG2A複合体のリガンドは、非古典的MHCクラスI分子の一種で、古典的MHCクラスI分子であるHLA-A、B、Cの重鎖のリーダー配列に由来するペプチドと結合したHLA-Eである。
- B. このリガンド、すなわちHLA-Eは、細胞内においてHLA-A、B、Cの重鎖が安定的に供給される場合においてのみ細胞表面に到達する。ウイルス感染時に、細胞内のリボソームがウイルスタンパク質の合成に優先的に利用されるなどの理由で、これらのタンパク質の供給が中断すると、HLA-Eへの結合に使われるリーダーペプチドが小胞体の内腔に供給されなくなる。その結果、HLA-Eは小胞体にとどまり、細胞表面における発現レベルが低下する。

- C. HLA-E自身は本質的に多型に乏しく、細胞表面に発現するには古典的MHC分子のリーダー配列由来のペプチドのみが必要とされる。また、これらのペプチドはMHC分子の異なるアイソフォーム間で比較的保存されていることから、NK細胞が標的細胞表面のCD94-NKG2A複合体を認識する仕組みは、古典的MHCクラスIの高度な多型による影響を受けずに効果的に機能する。

答10-16

正解はbである。論理的根拠：bのような場合に新生児溶血性貧血が発症する可能性がある。母親がRh抗原に陰性で、父親が陽性である場合のみ、このような問題が生じる。FatimaがRh陽性(Rh⁺)であつたら、新生児溶血性貧血のリスクはなく、RhoGAMを投与する必要もない。Fatimaの子供がRh陰性(Rh⁻)である場合も、新生児溶血性貧血のリスクはない。なぜなら、胎児の血液が母親の体内を循環したとしても、Rh抗原に対するアロ(同種異系)免疫応答は起こらないからである。SamirがRh⁻で子供がRh⁺の場合は、婚姻関係が忠実であると仮定すると、FatimaはRh⁺であり、Rh抗原に対する免疫寛容が成立している。しかし、FatimaがRh⁻で子供がRh⁺である場合、アロ免疫応答が生じる可能性があり、Rh⁺の子供を再び妊娠した場合には、新生児溶血性貧血を発症するリスクがより高くなる。母親由来の抗Rh IgGアロ抗体は妊娠時に胎盤を通過して胎児の体内に循環し、これによりRh⁺の胎児の赤血球が溶血してしまい、出生後に新生児は重篤な貧血状態に陥ってしまう。