

## 第12章 免疫系における過剰反応

### 問12-1

ヒトとアレルゲンの接触経路を4通り挙げよ。また、それぞれについて2つずつアレルゲンの例を示せ。

### 問12-2

A列にある過敏反応と関連する免疫系構成要素をB列から選べ。過敏反応と関連する免疫系構成要素が複数存在する場合がある。

A列	B列
a. IV型	1. B細胞
b. II型	2. IgE
c. I型	3. CD8 T細胞
d. III型	4. 可溶性免疫複合体
	5. CD4 T細胞
	6. マスト細胞
	7. IgG
	8. 細胞表面に結合した補体

### 問12-3

- A. I型過敏反応の際にマスト細胞活性化を引き起こすエフェクター機構について説明せよ。  
B. 活性化マスト細胞が産生するものは何か。

### 問12-4

なぜアレルギー性鼻炎やアレルギー性喘息の治療に抗ヒスタミン剤が使われるのか。また、それぞれの疾患において抗ヒスタミン剤により緩和される症状は何か。

### 問12-5

- A. 抗原受容体として働くマスト細胞表面の免疫グロブリンとB細胞表面の免疫グロブリンの違いを3つ挙げよ。  
B. 抗原がこれら2種類の細胞表面の免疫グロブリンと結合する際の反応において本質的な違いとは何か。

### 問12-6

脱感作と呼ばれる方法でアレルギーの治療が行われる場合がある。(A)現在行われている脱感作の2つの手段と、(B)それぞれの方法の主な短所について説明せよ。

### 問12-7

- A. ペニシリンアレルギーの人にペニシリンを投与した際に起こる典型的な過敏反応は何型か。  
B. この反応の進行につれて起こる現象を、経時的に説明せよ。  
C. アレルギー素因のない人がペニシリンに対して起こしうる過敏反応は何型か。

### 問12-8

農夫肺の原因は何か、またその病理について説明せよ。農夫肺に關与する過敏反応は何型かも述べよ。

### 問12-9

III型過敏反応とI型過敏反応の相違点を4つ示せ。

### 問12-10

- A. ツベルクリン試験は何のために行われるのか。また、その機序について説明せよ。  
B. ツベルクリン試験に關与する過敏反応は何型か。  
C. ワクチン接種をするとツベルクリン試験が無意味となるのはどのような場合で、またそれはなぜか。

### 問12-11

ほとんどの細胞外の抗原は抗原提示細胞に捕獲され、ファゴリソソームによって分解された後にMHCクラスII分子を介して $T_H1$ 細胞や $T_H2$ 細胞に提示される。

- A. ツタウルシに対する過敏反応の原因となるペンタデカカテコールは、上記の過程を経ずに細胞質へ到達して抗原提示される経路をとるが、その経路がどのようなものかを説明せよ。  
B. ツタウルシに対する過敏反応においてはどのT細胞が活性化されるか、またその免疫学的な意義について説明せよ。

### 問12-12

アレルギー反応を起こしやすい人がそのリスクを最小限にするためにはどうしたらよいか、方法を3つ示せ。

### 問12-13

17歳の女性 Anita Garcia はルームメイトの Rosa Rosario と近所のレストランのデザートビュッフェで友人の誕生日を祝っていたが、突然、急性の呼吸困難と血管浮腫をきたした。搔痒を伴う発疹も出現し、その後、彼女は嚥下困難を訴えた。Rosa は

救急車を待たずに Anita を車に乗せ、2ブロック先の救急外来に連れて行った。しかし病院に到着したとき、Anita は意識を失っていた。この緊急疾患では、他の治療を施す前に直ちに \_\_\_\_\_ を行うべきであった。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. アドレナリンの皮下注射
- b. コルチコステロイドの静脈内注射
- c. 抗ヒスタミン剤の静脈内注射
- d. 抗菌剤の静脈内注射
- e. 非ステロイド系抗炎症剤の静脈内注射

**問12-14**

もう一度問12-13を読んで、Anita の緊急疾患について考えてほしい。周囲の状況からみて、発症の原因は何であるか推論せよ。

**問12-15**

George Cunningham は23歳のときにクローン病と診断された。彼は急激な腹痛、下痢、下血、貧血、体重減少を自覚した。通常の免疫抑制療法では奏効せず、George は、TNF- $\alpha$  を阻害することで炎症を抑制する抗 TNF- $\alpha$  単クローン抗体のインフリキシマブによる治療を受けた。すると、初回投与後12日目に

微熱、全身性血管炎、リンパ節腫脹、関節腫脹、関節痛が出現した。尿検査では潜血とタンパク尿が認められた。これらの症状を引き起こした原因として最も可能性が高いものは次のうちどれか。

- a. アナフィラキシーに関連した I 型過敏反応
- b. 溶血性貧血を引き起こす II 型過敏反応
- c. 免疫複合体の血管内沈着による III 型過敏反応
- d. CD8 T 細胞の細胞傷害に関連した IV 型過敏反応
- e. 血小板減少を引き起こす II 型過敏反応

**問12-16**

生後24か月の Anders Anderson は最近、下痢と嘔吐を起こしたため小児科医による診察を受けた。彼は食欲がなく、胃痛を訴えた。Anders の体重は5パーセントイルであり、手足は細く臀部はやせており、腹部は膨隆していた。空腸生検では異常上皮と陰窩の過形成を伴った絨毛の萎縮が認められた。Anders には次のうちどの臨床所見が認められるか。

- a. 糸球体腎炎
- b. じんま疹
- c. 抗グリアジン IgA 抗体
- d. 慢性喘鳴
- e. 低血圧

## 解 答

### 答 12-1

(1)吸入：室内塵ダニの糞，動物の鱗屑。(2)刺入：薬剤の経静脈的投与，ハチによる刺創。(3)経口：ピーナッツ，薬剤の経口投与。(4)皮膚接触：ツタウルシ，装飾品中のニッケル。

### 答 12-2

a : 3 または 5, b : 1, 7, 8, c : 1, 2, 5, 6, d : 1, 4, 5, 7

### 答 12-3

- A. ある人が初回の抗原曝露によって感作されて IgE 抗体を産生した場合，次回その抗体と遭遇した際には I 型過敏反応が起こる可能性がある。IgE は最初に Fc 領域を介してマスト細胞表面の高親和性 FcεRI 受容体と安定して結合する。抗原が IgE に結合すると FcεRI が架橋されて細胞内にシグナルが伝達され，マスト細胞の活性化が誘導される。
- B. マスト細胞は顆粒を内包しており，その顆粒には多種多様な炎症性メディエーターが含まれ，脱顆粒と呼ばれるエキソサイトーシスで細胞外に放出される。炎症性メディエーターにはヒスタミン，ヘパリン，TNF-α，結合組織基質の再構築に関与するプロテアーゼなどが含まれる。プロテアーゼとしては，トリプターゼやキモトリプターゼ(それぞれ粘膜マスト細胞，結合組織マスト細胞に発現)，カテプシン G，カルボキシペプチダーゼなどが挙げられる。マスト細胞が活性化した後には，IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, CCL3, ロイコトリエン C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, 血小板活性化因子などの他の炎症性メディエーターが産生される。

### 答 12-4

アレルギー性鼻炎や喘息を引き起こす I 型過敏反応において，吸入抗原により活性化されたマスト細胞はヒスタミンを放出する。平滑筋にある受容体へヒスタミンが結合すると，喘息に典型的な気道閉塞や呼吸困難が起きる。血管内皮にある受容体へヒスタミンが結合すると，周囲組織の上皮の透過性亢進や浮腫が引き起こされ，鼻汁や眼の腫れといったアレルギー性鼻炎に典型的な症状や，気管支への粘液貯留といった喘息に典型的な症状が起きる。抗ヒスタミン剤はヒスタミンの作用を阻害することで，これらの症状を緩和する。

### 答 12-5

- A. (i) マスト細胞表面の免疫グロブリンはマスト細胞上の FcεRI 受容体と結合する IgE 抗体であり，B 細胞表面の免疫グロブリンは細胞自身によって形成される膜貫通型受容体である。(ii) B 細胞は表面にすべての免疫グロブリンクラスを発現しうるが，マスト細胞は IgE のみである。(iii) マスト細胞表面には多種類の抗原特異性をもった IgE 分子が結合しうるが，B 細胞はただ 1 つの特異性をもった免疫グロブリンしか発現しない。
- B. 抗原が結合すると，マスト細胞は増殖と分化なしにエフェクター細胞として機能するようになる。一方，B 細胞表面の免疫グロブリンに抗原が結合すると，B 細胞は増殖と分化を経てエフェクター細胞(抗体を産生する形質細胞)になる。

### 答 12-6

- A. (i) 脱感作の 1 つ目の方法はアレルギーそのものの皮下注射で，IgE による免疫応答を IgG4 アイソタイプによるものへ変化させることを目的としている。長い時間をかけて徐々に皮下注射するアレルギー濃度を増加させることで，IgG 産生が IgE 産生を上回るようにする。次に抗原に曝露したときには，IgG がマスト細胞と IgE の共有結合を阻害することで IgE と競合することになる。(ii) 2 つ目の方法は，HLA クラス II 分子に結合してアレルギー特異的 T<sub>H</sub>2 細胞に抗原提示されるように設計されたアレルギー由来のペプチドをワクチン接種することで，T 細胞にアレルギーを起こさせることを目的としている。これにより，環境に存在するアレルギーへの曝露を繰り返しても，それ以上のアレルギー特異的ナイーブ B 細胞による IgE 抗体を産生することを防ぐことができる。
- B. (i) 1 つ目の方法の短所は，マスト細胞の活性化によるアナフィラキシー反応の可能性があることである。患者は以前に感作されているので，アレルギーに対する IgE 抗体が存在しており，マスト細胞と結合すれば脱顆粒を引き起こす。アレルギー注射によるアナフィラキシー反応が起こった場合，主治医や熟練した看護師によって直ちにアドレナリンの投与が行われる。(ii) ペプチドワクチンはアレルギー特異的 T 細胞をアレルギーする方法であり，アナフィラキシー反応の誘因となる危険性はない。しかし，この方法の短所は HLA クラス II 分子が多型に富むことで，ワクチンは大部分の HLA クラス II アロタイプに結合するのに十分量のペプチドを含んでいるか，または個々人の HLA クラス II タイプに基づいて特注生産しなければならない。

### 答 12-7

- A. アレルギー素因のある人においては，ペニシリンは通常 II 型過敏反応を起こす。この反応は細胞，もしくは基質関連抗原に対する IgG 抗体に仲介される。IgG 抗体の産生にはクラススイッチが必要で，これには T<sub>H</sub>2 細胞の補助が必要である。T<sub>H</sub>2 細胞は，ペニシリンのようなタンパク質ではない薬剤によっては活性化されない。しかし，ペニシリンで修飾された細胞表面のタンパク質のような，宿主が免疫寛容を獲得していない新たなエピトープは T<sub>H</sub>2 細胞を活性化する。
- B. ペニシリンは，その高い反応性をもつ β-ラクタム環を介し，赤血球の表面タンパク質との間に共有結合を形成する。一方，ペニシリンを投与する原因となった感染によって補体の第二経路が活性化される。第二 C3 転換酵素(C3bBb)が働くことで，その副作用として赤血球の表面は C3b で覆われる。ペニシリンとオプソニン作用をもつ C3b で覆われた赤血球は，C3b 受容体(CR1)を介してマクロファージに貪食される。マクロファージはペニシリンと結合した赤血球のタンパク質を分解し，ペニシリンに修飾されたタンパク質をエピトープとして T<sub>H</sub>2 細胞に提示する。こうして，ペニシリンに特異的な B 細胞の産生を助けるための，エフェクター T<sub>H</sub>2 細胞の準備が整う。受容体介在性エンドサイトーシスで B 細胞がペニシリンに覆われた赤血球を取り込み，ペニシリンに修飾されたタンパク質が分解されて抗原となり，それが

エフェクター T<sub>H</sub>2 細胞に提示されることで、ペニシリンに特異的な B 細胞はペニシリン特異的抗体を産生する形質細胞へと分化する。T<sub>H</sub>2 サイトカインと CD40 リガンドはクラススイッチと、それに続いて起こる抗ペニシリン IgG の産生を指揮する。

IgG 抗体はペニシリンに覆われた赤血球に結合し、古典経路を介して補体を活性化し、すると、オプソニン作用(マクロファージ表面の FC<sub>γ</sub>R や CR1 による)や、膜侵襲複合体の形成を介した溶血などにより、ペニシリンに覆われた赤血球は破壊される。

- C. ペニシリンの投与量が大量であった場合には、血清病のようなⅢ型過敏反応が起こる可能性がある。ペニシリンに修飾されたタンパク質と抗体で形成された大量の免疫複合体が組織に沈着し、広範囲にわたる免疫応答を引き起こす。症候としては、紅斑、発熱、悪感、血管炎、時には糸球体腎炎などがみられる。ペニシリンは、アレルギー素因のない人においても血清病を起こしうる。

### 答 12-8

農夫肺は、大量の干し草の塵やカビの胞子などの IgG 反応を引き起こす吸入抗原を、繰り返し吸入することによって惹起されるⅢ型過敏反応である。過量の抗原と限られた量の抗体によって、小さな免疫複合体が形成される。大きな免疫複合体が循環血液中から排除されるのに反して、小さな免疫複合体は肺胞と毛細血管の間質に沈着する。免疫複合体が沈着することによって補体は活性化し、炎症の惹起によって滲出液が貯留する。このことによりガス交換が障害されるため、呼吸困難症状が出現し、慢性不可逆性の肺障害を引き起こされる。

### 答 12-9

Ⅲ型過敏反応は、いくつかの重要な点においてⅠ型過敏反応と異なる。まず、クラススイッチの後、活性化 B 細胞からは IgE ではなく IgG 抗体が産生されるが、これは T 細胞のサイトカインによって調節されている。例えば IFN- $\gamma$  は IgG 産生方向、IL-4 は IgE 産生方向に働く。次に、小さな免疫複合体の形成には大量の抗原が必要であるが、これが沈着する解剖学的部位は多様である。例えば血管壁、腎臓の糸球体、関節腔、血管周囲、肺胞壁などが挙げられる。これに比べて、Ⅰ型過敏反応の惹起に必要な抗原量は微量である。第三に、Ⅰ型過敏反応とは違って、Ⅲ型過敏反応は全身性アナフィラキシーを起こさない。最後に、Ⅲ型過敏反応は抗原量が増えるに従って消退していくという具合に、多くの場合は自己完結する。抗原量が増えると大きな免疫複合体が形成され、効率的に循環血液中から排除されるためである。しかし、Ⅰ型過敏反応は IgE 量が増加すると増悪し、抗原曝露を受けると感作が成立する。

### 答 12-10

- A. ツベルクリン試験は、ある人が結核菌に感染した既往があるかどうかを調べるために行われる。結核菌由来のタンパク質配合物(ツベルクリン)を皮下接種する。接種部位の近くに存在する樹状細胞やマクロファージが結核菌のタンパク質を分解し提示する。過去もしくは現在の感染によって、結核菌に対する記憶 T 細胞かエフェクター T 細胞が循環血液中に存在する場合、これらは接種部位に到達すると活性化される。活性化した T 細胞はサイトカインを産生し、血管内皮の活性化が起こり、局所では炎症反応が始まるため、抗原接種部位の皮膚発赤は拡大する。皮膚発赤の拡大には 1～3 日かかる可能性がある。なぜなら、もともと存

在する抗原特異的記憶 T 細胞かエフェクター T 細胞の数は少ないであろうし、また、それらは抗原接種によって免疫応答が起こっているその場所に特異的に集積しているわけではないからである。よって、この反応は遅延型過敏反応とも呼ばれる。いったんエフェクター T 細胞が誘導されると、それらはサイトカインを産生し、接種部位における血管内皮の活性化を起こす。これにより、血管透過性の亢進や血球の遊走が起こり、ついには浮腫や組織への細胞浸潤へと波及し、皮膚の変化がみてとれるようになる。

- B. ツベルクリン試験は、感作されている人においてⅣ型の遅延型過敏反応を惹起する。
- C. 英国で一般的であるように、BCG ワクチンによって結核菌に免疫されている人では、結核菌タンパク質を接種された部位の皮膚は陽性反応を呈する。記憶 T 細胞はワクチン接種による結核菌由来のタンパク質と本当の感染によるそれを識別できない。そのため、ある人が結核菌に自然に感染したかどうかをツベルクリン試験の結果によって判定することはできない。米国においては、ツベルクリン試験は最近の結核菌感染を診断する目的よりも結核菌に対するワクチン接種の適応を決定するうえで有用であるとされているため、ワクチンを必ず受けるという決まりはない。

### 答 12-11

- A. ツタウルシの根や葉に含まれるペンタデカカテコールは、分子量の低い脂溶性の分子である。脂溶性であるため容易に皮膚の上皮層に浸透し、細胞膜の脂質二重層も通過する。そして細胞質に存在する細胞内タンパク質と共有結合を形成する。こうして化学的に修飾された細胞内タンパク質は、プロテアソームが関与する細胞質内の経路を介して分解される。
- B. これらの抗原性を有するペプチドは、MHC クラス I 分子を介して細胞傷害性 T 細胞に提示される。活性化した細胞傷害性 T 細胞は、これらのペプチドを表面に提示している細胞を殺す。これはツタウルシによる皮膚病変に特徴的な紅斑の原因となる。

### 答 12-12

- (i) 行動や家庭環境を改善することでなるべくアレルギーの接触を避けるようにする。
- (ii) 薬剤を使用し、アレルギー反応を抑制する。
- (iii) 脱感作療法を施行し、免疫応答を IgE 反応から IgG4 反応へと切り替える。

### 答 12-13

正解は a である。論理的根拠：これは食物アレルギーによるアナフィラキシーショックの症例である。Anita が呈した突然の息切れ、粘膜浮腫による呼吸困難、そして発疹は、吸収されたアレルギーが血流に乗って広範囲にわたる血管内の結合組織中のマスト細胞を活性化することにより起こるⅠ型過敏反応の特徴である。この緊急疾患は気道の狭窄と喉頭浮腫による窒息が起きうるため致命的であり、Anita の過敏反応は直ちに抑制する必要がある。最も効果発現が速いのはアドレナリンの皮下注射であり、コルチコステロイドや抗ヒスタミン剤、抗菌剤、非ステロイド系抗炎症剤ではない。アドレナリンは気管支狭窄を緩和して強心作用を発揮し、血管内皮細胞間の密着結合の再構築を誘導することで浮腫と血圧を改善する。

## ◎12-14

Anitaは確実に、ビュッフェで食べた何かによってアレルギー反応から急性のアナフィラキシーショックを起こしたと考えられる。デザートビュッフェなので、デザートに入っているナッツやピーナッツ、またはその植物油が最も疑われ、これらの食物に過敏な人には重篤なアナフィラキシーショックが起こることはよく知られている。

## ◎12-15

正解はcである。論理的根拠：これはⅢ型過敏反応による血清病の一例である。ヒトとマウス(による異種)の成分から作られたキメラ単クローン抗体であるインフリキシマブに対する抗体が、Georgeの体内で作られたのである。これは適応免疫応答であるため、十分量の抗インフリキシマブ抗体が産生されて免疫複合体が形成されるまでには時

間がかかる。血管、関節、糸球体に沈着した免疫複合体によって、Georgeの症状は引き起こされた。抗インフリキシマブ抗体が一定以上に増えると免疫複合体のサイズが大きくなるため、これらは脾臓のマクロファージや肝臓のクッパー細胞、腎臓のメサンギウム細胞によって除去されるようになり、症状は典型的には自然軽快する。

## ◎12-16

正解はcである。論理的根拠：これはグルテン過敏性腸症として知られるセリアック病の一例である。腸管関連リンパ組織で、グルテンタンパク質(グリアジンとグルテニンを含む)に対するCD4 T細胞の炎症反応が起こり、グリアジンとグルテニンに対するIgA抗体が腸管内腔に分泌される。小腸絨毛の萎縮によって吸収障害が起こり、この症例でみられたように患児は成長障害を起こす。