

第13章 免疫応答による正常組織の破壊

問13-1

- A. 自己免疫疾患がⅡ, Ⅲ, Ⅳ型に分類される理由を具体的に述べよ.
- B. この分類ではなぜⅠ型自己免疫疾患は存在しないのか.

問13-2

自己反応性リンパ球が自己免疫応答を引き起こさないよう制御している機構は次のうちどれか(複数選択可).

- 自己抗原の免疫学的隔絶部位への隔離
- 末梢でのアネルギーの誘導
- 二次リンパ組織での自己免疫性 T 細胞の正の選択
- 胸腺での T 細胞の負の選択
- 制御性 T 細胞による抑制
- 骨髄での B 細胞の負の選択
- 骨髄での AIRE の発現
- 胸腺での同種異系(アロ)反応の誘導
- 体細胞高頻度変異による新たな抗原特異性獲得
- 一次リンパ組織でのアポトーシス
- T 細胞による補助の欠損

問13-3

表13-3で、A列の自己免疫疾患に対応する抗原をB列から、その結果をC列から選べ(各選択肢は1回のみ使用すること). さらに、それぞれの自己免疫疾患がⅡ, Ⅲ, Ⅳ型のどれに分類されるのかも示せ.

表13-3

A列	B列	C列
a. 関節リウマチ	1. ミエリン塩基性タンパク質, プロテオリピドタンパク質	A. 補体と食細胞による赤血球の破壊, 貧血
b. 亜急性細菌性心内膜炎	2. DNA, ヒストン, リボソーム, snRNP, scRNP	B. 関節の炎症と破壊
c. 自己免疫性溶血性貧血	3. 甲状腺刺激ホルモン受容体	C. 膵臓β細胞の破壊
d. 混合性本態性クリオグロブリン血症	4. 細菌抗原	D. 糸球体腎炎
e. 多発性硬化症	5. リウマチ因子 IgG 複合体	E. 甲状腺機能亢進症
f. 全身性エリテマトーデス	6. 表皮カドヘリン	F. 皮膚水疱
g. Ⅰ型糖尿病	7. 滑膜関節抗原	G. 糸球体腎炎, 血管炎, 関節炎
h. バセドウ病	8. Rh 血液型抗原	H. 全身性血管炎
i. 尋常性天疱瘡	9. 膵臓β細胞抗原	I. 脳変性, 麻痺

問13-4

自己免疫性溶血性貧血において赤血球の破壊の原因となる3つの免疫学的機構を説明せよ.

問13-5

内分泌腺が自己免疫応答の標的となりやすい理由を2つ挙げよ.

問13-6

橋本病とバセドウ病ではともに甲状腺の正常機能が障害されているが、これは、それぞれ異なる免疫病理学的機構による。これらの機構を比較しながら説明せよ.

問13-7

次の記述について正しいものには○, 誤っているものには×と記せ.

- 妊娠中, IgG 抗体と活性化リンパ球は胎盤を通過して胎児循環に移行する.
- 血漿交換は新生児から母体由来 IgG を除去するために行われる.
- すべての自己免疫疾患は T 細胞免疫寛容の破綻を含む.
- T 細胞を介した自己免疫疾患女性から産まれた新生児は, 母親と同様の症状を呈する.
- 自己免疫疾患は感染症の後で発症しうる.

問13-8

- A. 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)では、どのような自己寛容の機構が破綻しているか。

- B. APECED ではどの遺伝子が欠損しているか、それがどのように自己寛容の障害をもたらすか説明せよ。

問 13-9

自己抗原に特異的な T 細胞受容体をもつ $CD25^+ CD4^+$ T 細胞を血液から分離したが、*in vitro* で抗原刺激しても反応しない。これらの T 細胞は何という名称で呼ばれ、自己免疫の予防にどのような役割を果たすと考えられているか述べよ。

問 13-10

- A. 一般的にどの類いの遺伝子が自己免疫疾患の感受性あるいは抵抗性に相関することがわかっているか(各々の遺伝子や疾患についてではない)。
B. この相関を説明するために掲げられた一般的な仮説は何か。

問 13-11

アロタイプ HLA-DQ2 と HLA-DQ8 のヘテロ接合体は、HLA-DQ2 や HLA-DQ8 のホモ接合体よりも 1 型糖尿病を発症する危険性が高い。

- A. 感受性が高まる理由について述べよ。
B. 上記は主に北ヨーロッパの人種に当てはまり、他の民族では当てはまらないのはなぜか。

問 13-12

- A. グッドパスチャー症候群で肺胞出血もきたすのはどのような患者か。
B. この合併症の理由を説明せよ。

問 13-13

HLA-DRB1*04, 喫煙, ペプチジルアルギニンデイミナーゼと

関節リウマチの関係について説明せよ。

問 13-14

自己免疫における分子擬態の(A)定義と(B)その例を挙げよ。

問 13-15

最近開発された関節リウマチの治療薬には、自己免疫応答を抑制する _____ 単クローン抗体が含まれる(複数選択可)。

- 抗 TNF- α
- 抗 C 反応性タンパク質
- 抗 CD20
- 抗リウマチ因子
- 抗 CD3

問 13-16

17 歳の Lisa Montague は、音楽大学の受験に向けてピアノを 1 日 3 ~ 4 時間練習していた。練習曲の中には、上肢の持続筋力が要求されるものがある。以前はそれらを簡単に演奏できていたが、最近はつらくなってきた。さらに嚥下や咀嚼も困難になってきたため、彼女は母親に相談し、救急外来に連れて来られた。医師の診察を受けたところ、彼女には眼瞼下垂と眼球運動制限も認められた。筋電図では神経筋伝達の障害が認められた。Lisa にはピリドスチグミンが投与され、彼女の症状は急速に改善した。次の血液検査結果のうち、Lisa の状態に最もよく合うのはどれか。

- リウマチ因子高値
- 抗ミエリン塩基性タンパク質抗体高値
- 抗アセチルコリン受容体抗体高値
- 抗核抗体高値
- 抗 Rh 抗体高値

解 答

答 13-1

A. 自己免疫疾患は、疾患を引き起こす免疫応答の種類によって分類される。自己免疫疾患の3種類の自己免疫応答は、第12章で述べたⅡ、Ⅲ、Ⅳ型の過敏反応に相当する。すなわち、過敏反応の分類法が自己免疫疾患にも用いられるのである。

具体的にいうと、Ⅱ型自己免疫疾患は細胞表面や細胞外基質の自己抗原に対する抗体が原因である。Ⅲ型自己免疫疾患は小さな可溶性の免疫複合体が組織に沈着した結果である。Ⅳ型自己免疫疾患はエフェクターT細胞を介して起こる。

B. IgEは自己免疫に関与していないため、Ⅰ型過敏反応に相当するⅠ型自己免疫疾患は存在しない。

答 13-2

a, b, d, e, f, j, k

答 13-3

- 関節リウマチ：7, B, Ⅳ型
- 亜急性細菌性心内膜炎：4, D, Ⅲ型
- 自己免疫性溶血性貧血：8, A, Ⅱ型
- 混合性本態性クリオグロブリン血症：5, H, Ⅲ型
- 多発性硬化症：1, I, Ⅳ型
- 全身性エリテマトーデス：2, G, Ⅲ型
- Ⅰ型糖尿病：9, C, Ⅳ型
- バセドウ病：3, E, Ⅱ型
- 尋常性天疱瘡：6, F, Ⅱ型

答 13-4

(1) 抗赤血球抗体で覆われた赤血球がFc受容体を介して脾臓マクロファージに結合し、受容体介在性エンドサイトーシスによる赤血球の貪食を誘導する。(2) 抗赤血球抗体が結合した赤血球に補体が結合することが原因で、赤血球表面にC3bが沈着する。C3bは脾臓マクロファージの受容体であるCR1に結合し、赤血球の貪食を誘導する。(3) 抗赤血球抗体は補体カスケードの引き金となり、これにより赤血球上で膜侵襲複合体が形成されると、溶血が起こる。

答 13-5

第1に、内分泌腺はその腺に特有の組織特異的タンパク質を産生する。これらのタンパク質はリンパ球の成熟が起こる一次リンパ組織には通常認められない。そのため、TおよびB細胞の一部はいくつかの内分泌腺特異的タンパク質には免疫寛容になっておらず、これらの自己タンパク質は外来抗原とみなされる。第二に、内分泌腺はその産物が血液循環へ到達するため血流に富む。その特質から、白血球が比較的容易に内分泌組織に到達しやすい。

答 13-6

橋本病とバセドウ病ではともに、甲状腺濾胞のチログロブリン由来の甲状腺ホルモンであるトリヨードチロニン(T_3)とチロキシシン(T_4)の正常な産生が障害されている。 T_3 と T_4 の生成は下垂体で分泌された甲状腺刺激ホルモン(TSH)の甲状腺刺激ホルモン受容体(TSHR)への結

合を必要とし、これが甲状腺ホルモン産生調節の重要な要素である。両疾患はこの段階に異常をきたしている。

橋本病では、抗甲状腺抗原抗体とエフェクター T_H1 細胞が関与している。多数のリンパ球が腺組織に存在し、リンパ節にみられるような胚中心を形成している。結果的に甲状腺組織は破壊され、甲状腺濾胞はTSHに反応した T_3 と T_4 の産生ができなくなる。甲状腺機能低下症と呼ばれる状態になる。

対照的にバセドウ病は甲状腺機能亢進症を招く。抗TSHR抗体はTSHの非存在下でもTSHのようにアゴニストとして働く。甲状腺濾胞はこれらの抗体により慢性的に過剰刺激を受け、 T_3 と T_4 を過剰に産生する。エフェクターT細胞は T_H2 細胞で、リンパ球の浸潤がないため甲状腺は機能できる状態である。そのため、TSHによる調節をもはや受けていない T_3 と T_4 は、体が要求する濃度よりも過剰に持続的に産生される。

答 13-7

a: ×, b: ○, c: ○, d: ×, e: ○

答 13-8

- 胸腺で分化中の自己反応性T細胞の負の選択。
- 自己免疫制御因子(AIRE)と呼ばれるタンパク質をコードする遺伝子の欠損。これは転写因子で、正常の状態では特定の末梢組織でのみ発現される数百のタンパク質を、胸腺の髄質上皮細胞に発現させるように働いている。これによりこれらのタンパク質に特異的なT細胞の負の選択が誘導され、それらはレパトリーから除去される。したがって、胸腺から出てきたT細胞は、体中の臓器や組織に認められる多数の抗原に免疫寛容になっている。AIREを欠損し、これらのタンパク質が胸腺で発現されないと、分化するナイーブT細胞に、これら末梢組織抗原に反応するT細胞が含まれることとなる。

答 13-9

これらは制御性T細胞(T_{reg} 細胞)と呼ばれる。それらが対応する自己抗原によって活性化されると、自己反応性ナイーブT細胞の活性化を抑制することができる。この能動的な自己反応性T細胞の末梢での抑制は、自己免疫応答を抑制する重要な機構と現在は考えられている。

答 13-10

- HLA複合体遺伝子、特にHLAクラスⅠとクラスⅡ遺伝子。クラスⅡ遺伝子との相関がより強い。これらの遺伝子の種々の対立遺伝子が、一般集団における発症頻度と比較した場合の、特定の自己免疫疾患の感受性の高低と相関する。
- 多型をもつHLA遺伝子は、抗原をT細胞に提示するタンパク質をコードする。これらの遺伝子の特定の対立遺伝子がある自己免疫疾患と相関するのは、自己反応性T細胞が活性化に必要とするペプチドエピトープを提示する能力をそれら対立遺伝子が与えるためと考えられている。HLAクラスⅡ遺伝子がHLAクラスⅠ遺伝子よりも疾患と強く相関するのは、CD8T細胞よりCD4

T細胞のほうが自己免疫疾患に関与することが多いためである。

答13-11

- A. 1型糖尿病の発症危険度の増加はヘテロ接合体特異的なヘテロ二量体、すなわち HLA-DQ8 α 鎖の DQA1*03 と HLA-DQ2 β 鎖の DQB1*0201 からなるヘテロ二量体の形成と相関するため。
- B. 北ヨーロッパ人ではこの α 鎖と β 鎖の組み合わせは決して同一のハプロタイプでコードされることはなく、そのためヘテロ接合体でのみ形成される。アフリカ人ではそれらの疾患感受性対立遺伝子をともにもつハプロタイプも存在し、それも同様に1型糖尿病の疾患感受性を高める。

答13-12

- A. グッドパスチャー症候群患者のうち、習慣性喫煙者は糸球体腎炎だけでなく肺胞出血も合併する。
- B. 非喫煙者では肺胞の基底膜は傷害されていないが、喫煙者では慢性的なタバコの煙への曝露により、肺胞が傷害されている。そのような傷害は自己抗体が基底膜に到達するための通り道をもたらすこととなり、基底膜で自己抗体が沈着すると補体が活性化され、肺胞血管の破裂を引き起こす。

答13-13

ペプチジルアルギニンデアミナーゼ(PAD)は喫煙により気道内に誘導される酵素である。PADは自己タンパク質のアルギニン残基をシトルリン残基に変換することで、T細胞レポーターが免疫寛容になっていないエピトープを生み出す。シトルリン化タンパク質はタンパク質分解を受け、その結果生み出されたペプチドはHLA-DRB1*04に結合し、これにより自己反応性CD4 T細胞が活性化され、シトルリン化自己タンパク質産生が誘導される。もし関節に感染が起きるか、損傷を受けると関節組織の炎症はPADを活性化し、その結果同じシトルリン化エピトープが作られる。HLA-DRB1*04拘束性のエフェク

ターあるいは記憶T細胞が局所に浸潤、活性化され、免疫応答が続くことで関節リウマチが発症する。

答13-14

- A. 分子擬態とは、病原体が宿主の抗原と化学的に類似する抗原を発現する現象である。いったん病原体に特異的な抗体あるいはエフェクターT細胞が産生されると、それらは自己抗原と交差反応する可能性がある。
- B. 分子擬態が関与する自己免疫疾患の1つはリウマチ熱である。リウマチ熱では、化膿レンサ球菌感染(例えばレンサ球菌性咽頭炎)により細菌壁タンパク質に特異的な抗体が産生される。これらの抗体は化学的に類似した(同一ではないが)心組織に発現する自己抗原と交差反応する。これは補体の活性化、炎症性メディエーターの産生を引き起こし、心組織や弁の損傷、後に心血管系の合併症となる癒痕組織の形成をもたらす。このような免疫学的後遺症は、感染初期に抗菌剤を投与することで防止できる。

答13-15

a, c

答13-16

正解はcである。論理的根拠：これはII型自己免疫疾患の1つである重症筋無力症の症例である。重症筋無力症は、神経伝達物質アセチルコリンの結合を阻害する、アセチルコリン受容体に対するアンタゴニスト抗体によって引き起こされる。Lisaには、この病気の特徴である筋力低下と、神経筋シグナル伝達異常による口腔、眼、上肢筋の障害が現れた。ピリドスチグミンは、通常神経筋伝達後にアセチルコリンを分解する酵素コリンエステラーゼの阻害剤である。この薬剤で治療することでLisaの症状が急速に改善したということは、アセチルコリンが彼女の症状に関わっており、アセチルコリンの濃度を上昇させることで症状が改善したことを意味する。