

演習問題の解答

第1章

答1-1

- A. 一次(中枢)リンパ組織は骨髄(胎生期は肝臓)と胸腺である。主な二次(末梢)リンパ組織は、リンパ節、脾臓、粘膜関連リンパ組織(MALT)である。粘膜関連リンパ組織には腸管関連リンパ組織(GALT)と気管支関連リンパ組織(BALT)が含まれ、さらに、腸管関連リンパ組織には扁桃、アデノイド、虫垂、パイエル板などが含まれる。
- B. 一次(中枢)リンパ組織は、リンパ球が発生し、病原体を認識して反応できる状態まで成熟する解剖学的組織である。B細胞は骨髄(胎児では肝臓)で成熟し、T細胞は胸腺で成熟する。どちらのリンパ球も骨髄の共通する造血幹細胞から発生する。二次(末梢)リンパ組織はリンパ球が抗原に出会って活性化して増殖し、免疫応答が誘導される解剖学的組織である。抗原は輸入リンパ管を通じて二次リンパ組織に入り、抗原特異的な受容体をもつリンパ球に認識される。

答1-2

d

答1-3

a: 2, b: 4, c: 1, d: 3, e: 5

答1-4

a

答1-5

a

答1-6

a

答1-7

e

答1-8

d

答1-9

a

答1-10

b

答1-11

ほとんどの感染では、先に自然免疫系が反応し、それがリンパ球を活性化させて適応免疫系の活性化を誘導する。自然免疫応答時には、病原体関連の分子パターンの認識によってマクロファージが活性化し、サイトカインを分泌して炎症を誘導し、感染の拡大を防ぎ、末梢リンパ組織での適応免疫系の活性化を促す。

答1-12

正解はcである。理論的根拠：無脾症は家族性の遺伝性疾患で、脾臓の発生に必須のリボソームタンパク質 SA が十分に産生できないために発症する。Janice の生みの親の片方はリボソームタンパク質 SA の欠損遺伝子をもっており、それを Janice が受け継いでいた。特に幼少期の無脾症の患者は、肺炎レンサ球菌などの厚い莢膜多糖に覆われた莢膜保有細菌の感染が重篤な症状を引き起こす。脾臓は通常血液濾過作用を担っているが、無脾症の患者では血中に存在する敗血症を引き起こす莢膜保有細菌を適切に除去できないからである。

デフェンシンは上皮表面を守る抗菌物質の1つであるが、デフェンシンの欠損のみでは、宿主の防御機構が崩壊したり、敗血症を引き起こしたりすることはない。一方、免疫グロブリンやT細胞受容体、補体の欠損は、莢膜保有細菌などの血中に存在する病原体だけではなく、さまざまな細菌による感染症に

かかりやすくなる。Janice の免疫系のうちで、これらのタンパク質の1つでも適切に機能していなければ、Janice はもっとさまざまな感染症にかかってしまうであろう。

第2章

答2-1

b

答2-2

c

答2-3

d

答2-4

自然免疫応答は、感染が起きている特定の場所に移動できる適当な様式でなければならない。病原体が細胞外空間や細胞表面に存在するときは、補体や抗微生物ペプチドのような可溶性分子が病原体の駆逐に効果的である。しかし、病原体の中には核、細胞質、小胞のような細胞内構成要素に存在するものがある。もし病原体が小胞の中に入り込んでいる場合、自然免疫応答は感染した細胞に対して小胞の内部に抗微生物作用を働かせるよう指令を出し、これにより微生物を駆逐する。マクロファージはこの種の抗微生物作用を実行する。また、病原体が核や細胞質内で自由に複製している場合には、自然免疫機構はさらに攻撃的になり、感染細胞自体を殺すことになる。

答2-5

b

答2-6

d

答2-7

c

答2-8

d

答2-9

a : 1, b : 2, c : 3, d : 4, e : 5

答2-10

e

答2-11

c

答2-12

a : 3, b : 1, c : 4, d : 2, e : 5

答2-13

a

答2-14

正解は d である。理論的根拠：補体制御タンパク質 CD59 (プロテクチン) はヒト細胞上で C5b-C6-C7-C8 複合体による C9 の動員を阻止するが、CD59 が存在しないと3つのすべての補体経路による膜侵襲複合体の形成が十分に制御されなくなり、宿主細胞がより溶解されやすくなる。膜侵襲複合体の形成を開始するためには、まず C5 が C5b に変換されなければならないので、エクリズマブによってこの C5 の変換が阻止されると、C5b が利用できなくなり、赤血球表面は溶解から免れる。選択肢 a は正しくない。アナフィラトキシンは C5a であり、C5 ではない。さらに赤血球の溶血を引き起こすのは膜貫通孔の形成であり、炎症ではない。選択肢 b は正しくない。C5 転換酵素の形成は C5 を必要としない。また、C3b₂Bb は第二経路の C5 転換酵素で、C4b2a3b はレクチン経路と古典経路の C5 転換酵素である。選択肢 c も正しくない。GPI アンカーの形成は C5 によって阻害されない。John Binstead の不幸な症例のように GPI アンカー形成の代謝経路が障害されていないければ、機能的に正常な C5 をもつ健常者は GPI アンカーを形成することができる。

答2-15

正解は b である。理論的根拠：I 因子がないと、感染がない状況でも第二経路 C3 転換酵素である C3bBb が絶えず形成される。その結果、血液やリンパ、その他の細胞外液の C3 プールが枯渇し、C3 の濃度が、補体活性化の第二経路に依存する効果的な自然免疫応答を引き起こすのに必要な閾値より低くなってしまふ。莢膜保有細菌の除去は、C3b が中心的役割を演じるオプソニン化に依存するので、I 因子がない患者には莢膜保有細菌が特別の脅威となる。

第3章

答3-1

b, d, g

答3-2

b

答3-3

a : 2, b : 5, c : 1, d : 1,5,6, e : 3, f : 4,5, g : 7

答3-4

a

答3-5

c

答3-6

第1段階：毛細血管の拡張は、活性化された血管内皮に発現する接着分子の一種シアリル Lewis^xへの白血球の結合を伴い、好中球が可逆的に血管内皮のセレクチンと結合しながら血管内皮を転がり、好中球の動きが徐々に遅くなっていく。この過程をローリング接着と呼ぶ。第2段階：ケモカイン CXCL8がケモカイン受容体 CXCR1 や CXCR2 に結合すると、好中球のインテグリン LFA-1 や CR3 の構造が変化し、内皮接着分子 ICAM-1 と ICAM-2 への親和性が増加する。そして、好中球は血管内皮と強固な結合をして内皮上に停止し、回転は終わる。第3段階：好中球が血管内皮細胞の間隙を押し進む。この過程を血管外遊走と呼ぶ。基底膜に出会うと、好中球からエラスターゼのようなプロテアーゼが分泌され、基底膜のラミニンやコラーゲンを分解し、血管外へ遊走する。第4段階：血管外に出た好中球は、感染組織にいる活性化マクロファージによって作り出された CXCL8 の濃度勾配に従って感染部位へ移動する。CXCL8 受容体を発現した好中球は、CXCL8 濃度の最も高い場所に向かって移動し感染組織に達する。さらに自身が CXCL8 を分泌し、感染部位へさらに多くの好中球が移動できるよう援助する。

答3-7

- A. a : 1,5, b : 1,2,5, c : 1, d : 5, e : 1, f : 2, g : 6, h : 4,6, i : 3, j : 3, k : 5, l : 5
- B. (i) サイトカイン IL-1, IL-6, CXCL8, IL-12, TNF- α は、マクロファージによって産生される。(ii) I 型インター

フェロンは、ウイルスが感染すると多くの異なる種類の細胞から産生される。形質細胞様樹状細胞と呼ばれる特殊な細胞が多量の I 型インターフェロンを産生する。

答3-8

d

答3-9

f

答3-10

b, g

答3-11

サイトカインは比較的短命である。このことは、サイトカインが機能を発揮するためには、可溶性タンパク質として放出されたらすぐに作用しなければならないことを意味している。この性質により、通常、サイトカインの作用は産生部位のごく近傍に限られる。サイトカイン分泌細胞とそのサイトカインに特異的な受容体をもつ応答細胞との直接の接触による場合には、サイトカインの効果がさらに限定される。これらの性質によって、限られた場所においてのみ免疫応答が起こり、限られた数の応答細胞だけが影響を受けることで、全身的な影響が最小限になるよう制御されている。

答3-12

IL-1 β はプロ IL-1 β と呼ばれる不活性の前駆体として合成され、細胞質にとどまっている。IL-1 β は、プロ IL-1 β がカスパーゼ 1 により切断されて初めて活性化する。カスパーゼ 1 もまた、プロカスパーゼ 1 と呼ばれる不活性の前駆体として合成される。マクロファージの活性化とインフラマソームの形成により、プロカスパーゼ 1 がオリゴマーを形成して集まり、プロカスパーゼ 1 の自己タンパク質分解を促進してカスパーゼ 1 を作る。カスパーゼ 1 は細胞質や特殊な分泌顆粒内で IL-1 β の成熟を促し、IL-1 β はその後マクロファージから多量に分泌される。

答3-13

e

答3-14

正解は b である。理論的根拠：NEMO (IKK のサブユニット) の変異は、I κ B のリン酸化に必要な IKK を活性化できなくする。これにより細胞質での NF κ B と I κ B の解離が障害され、NF κ B の核移行が阻止される。核内では NF κ B は転写因子として働

き、通常、TNF- α や他の炎症性サイトカイン、さらに発生や免疫に関わる他のタンパク質の合成を誘導する。選択肢 a は、慢性肉芽腫症を生じる NADPH オキシダーゼの欠陥によって引き起こされるものである。選択肢 c は、GPI アンカーの形成不全による DAF, HRF, CD59 の形成不全と関連する。クリプトジンの合成はマクロファージではなく腸管のパネート細胞が担い、その合成は NF κ B 非依存的である。それゆえ選択肢 d は正しくない。最後に、選択肢 e も正しくない。なぜなら IFN- α の産生は NF κ B 非依存的で IRF7 によって制御されているからである。

第4章

答4-1

c

答4-2

a

答4-3

a : 6, b : 5, c : 4, d : 2, e : 3, f : 1

答4-4

c

答4-5

d, b, e, a, c

答4-6

c

答4-7

c, d

答4-8

e

答4-9

b

答4-10

- A. IgG3 が最も効率よく補体を活性化する。
B. IgG サブクラスの中で IgG3 のヒンジ領域が最も長い。

IgG3 はヒンジ領域が長く構造的に柔軟であるため、他の IgG サブクラスに比べ Fc 領域が C1 に結合しやすい。

- C. IgG4 は Fc 領域が C1 にほとんど結合しないので、補体を活性化できない。

答4-11

a : 1, 2, 5, 9, b : 7, c : 6, 7, 10, d : 1, 2, 3, 4, 6, 8, e : 2

答4-12

b

答4-13

IgG4 には補体活性化能がなく、副作用の原因となる補体による炎症を起こさないで、原理上最も望ましいと考えられている。しかし、投与された IgG4 単クローン抗体は、患者の IgG4 と高頻度に免疫グロブリン鎖を交換し、機能的に一価になるため、他の安定な IgG サブクラスに比べ抗原への結合力が弱い。この欠点を解決するために、IgG4 の C_H3 領域を遺伝子上で改変し、補体活性化ができない点はそのままだに、H鎖-L鎖ユニットを他の IgG4 と交換できなくするという方法がある。

答4-14

d

答4-15

正解は d である。論理的根拠：RAG-1 または RAG-2 は V(D)J 組換えに必要であり、これを欠損すると、免疫グロブリン遺伝子と T 細胞受容体遺伝子の両方の再編成が障害され、B 細胞および T 細胞の正常な発生が阻害される。これにより、白血球中でリンパ球が極端に減少していることを説明できる。T 細胞の発生が正常であれば胸部 X 線での胸腺陰影が観察されるので、胸腺陰影がみられない点もこの診断を支持する。AID 欠損では免疫グロブリンクラススイッチが障害され、高 IgM 症候群を呈する。胸腺上皮表面の MHC クラス I の発現が胸腺内での CD8 T 細胞の発生に必須であるので、MHC クラス I 欠損症では CD8 T 細胞のみの発生が障害される。TLR とデフェンシンは自然免疫応答で重要であるが、これらの欠損では B 細胞や T 細胞の発生の障害を説明できない。

答4-16

正解は f である。論理的根拠：Aliya は IgM を産生するので、免疫グロブリンを完全に欠損する無 γ グロブリン血症とは明らかに異なる。父親の免疫グロブリン値が基準範囲で、患者が女兒であることから、X連鎖高 IgM 症候群の可能性は非常に

低い。また、IgG産生が認められないため、IgA欠損症も除外できる。急性リンパ性白血病の患者にはクラススイッチの異常はなく、重症複合免疫不全症の患児は治療をしない限り1歳未満で死亡する。したがって、父親および母親由来の両方のAID遺伝子欠損が最も可能性の高い原因である。AIDはクラススイッチと体細胞高頻度変異の両方に必要で、これはAliyaの症状、すなわちIgMは産生できるが他のクラスの抗体は産生できないという状態をよく説明する。両親はともにAIDヘテロ欠損の保因者ではあるが、免疫不全を起こさないだけのAIDを産生するのであろう。

第5章

答5-1

c, e

答5-2

a: 2, b: 3, c: 5, d: 1, e: 4

答5-3

b

答5-4

e

答5-5

c

答5-6

a: 4, b: 1, c: 2, d: 5, e: 3

答5-7

a

答5-8

a: 5, b: 4, c: 3, d: 2, e: 1, f: 6

答5-9

a, c, e, f, h

答5-10

b

答5-11

c

答5-12

c

答5-13

d

答5-14

正解はbである。論理的根拠：CII TAはMHCクラスII遺伝子発現のための主要な転写調節因子である。CII TAが機能的に欠損すると、すべてのMHCクラスII遺伝子とインバリアント鎖遺伝子の発現が障害される。これはCD4 T細胞の胸腺内の発達と機能に負の影響を及ぼすようになり、このことはChristinaの身体でCD4 T細胞が激減しただけでなく、低γグロブリン血症を起こしたことから明らかである。HLA-DQの変異では、他のMHCクラスIIアイソタイプを検出できないことの説明にはならない。B細胞とT細胞の両方が存在することからRAG-1の欠損も除外される。RAG-1欠損では免疫グロブリンとT細胞受容体の両方の遺伝子再編成ができなくなるからである。TAP-1はMHCクラスIIの発現に関与せず、MHCクラスIの発現に影響する。CD3εの欠損はあらゆるT細胞応答に障害をきたすが、今回の同種異系のB細胞を含む試験管内の機能検査ではこのような障害は観察されなかった。

答5-15

正解はdである。論理的根拠：小胞体から細胞表面にペプチド断片を運ぶにはペプチドがMHCクラスI分子と結合していなければならないので、小胞体の内腔にペプチド断片を運ぶ働きをもつTAP-1あるいはTAP-2の欠損は細胞表面でのMHCクラスI分子の発現を抑制する。MHCクラスI分子の発現が低いことはCD8 T細胞の数が少ないことの説明となる。これは、MHCクラスI分子の血中濃度が著しく低い場合、MHCクラスI拘束性CD8 T細胞は胸腺での正の選択を受けることができないからである。HLA-DM、インバリアント鎖(CLIPを生じる)、CII TAの欠損は抗原提示のMHCクラスII経路に影響するが、MHCクラスI経路には影響しないと考えられている。

第6章

答6-1

a : 4, b : 1, c : 5, d : 2, e : 6, f : 3

答6-2

b

答6-3

c

答6-4

a

答6-5

d

答6-6

a

答6-7

c

答6-8

e

答6-9

e

答6-10

a

答6-11

a : 5, b : 1, c : 2, d : 3, e : 4

答6-12

a

答6-13

A. B細胞腫瘍を構成している細胞は、形質転換の結果、無秩序に増殖するようになった1つの細胞に由来する。そのうえ、形質転換したB細胞はそれ以上成熟しない。この形質転換の前にB細胞がH鎖とL鎖を再編成していた場合、

その後、免疫グロブリンを細胞表面に発現するが、腫瘍細胞はすべて同じクローンであるため、これらすべての免疫グロブリンは同じH鎖とL鎖から構成されている。

B. プレB細胞白血病は、L鎖の遺伝子再編成前に形質転換を起こすという点の特徴である。大型プレB細胞の段階で形質転換が起こると、その後、 μ H鎖と代替L鎖(VpreBおよび $\lambda 5$)からなる免疫グロブリンが細胞表面に発現する。小型プレB細胞の段階で形質転換が起こった場合は、細胞表面にはわずかにしか、あるいはまったく免疫グロブリンは現れない。なぜなら、この段階では代替L鎖の発現が停止しており、さらに μ H鎖は小胞体中に保持されているからである。一方、正常な未熟B細胞は形質転換を行わないため、 μ H鎖と κ L鎖または λ L鎖からなるIgMを発現する。

答6-14

正解はbである。論理的根拠：多発性骨髄腫は、骨髄で悪性形質転換を受けた1個の形質細胞の増殖に由来する。骨内の空間が腫瘍細胞集団でいっぱいになるまで増殖するため、赤血球と好中球の分化が抑制されて貧血と好中球減少が起こる。腫瘍は1個の形質細胞に由来するため、血清IgGはほぼ単クローン性である。また、IgG λ 多発性骨髄腫であることから、ベンス・ジーンズタンパク質は κ 鎖ではなく λ 鎖である。免疫グロブリンの多様性が限られ免疫的に無防備な状態となるので、多発性骨髄腫の患者は化膿性細菌感染症に対し感受性が高くなる。

答6-15

正解はbである。論理的根拠：X連鎖無 γ グロブリン血症は主に男児にみられるX連鎖劣性遺伝を示す病気であり、B細胞の分化が障害され、B細胞と血清免疫グロブリンが存在しないことを特徴とする。具体的には、ブルトンチロシンキナーゼ(BTK)に欠陥があり、これによりB細胞の分化段階の進行に必要な正常なシグナル伝達が損なわれる。血清中にIgGおよびIgMが存在しないため、この患者は莢膜保有細菌による感染に特に感受性が高くなる。なぜなら、このような患者ではFc受容体を介して化膿性細菌を貪食することができず、補体の活性化およびオプソニン化がこれを除去する唯一の手段となるからである。IgMが欠損しているため高IgM症候群を除外できる。慢性肉芽腫症もX連鎖性疾患であるが、低 γ グロブリン血症とは関連していない。慢性肉芽腫症における持続的な抗原刺激は、高 γ グロブリン血症を引き起こす。CD4およびCD8 T細胞が存在するため、T細胞が完全に欠如するディジョージ症候群や、CD8 T細胞が欠如するI型ベアリンバ球

症候群(MHCクラスI欠損症)は除外できる。

第7章

答7-1

c

答7-2

b

答7-3

a, c

答7-4

e

答7-5

第一のチェックポイントは β 鎖遺伝子座の再編成が終わった後に起こり、 β 鎖が代替鎖であるpT α 鎖と会合し、細胞表面でプレT細胞受容体として機能するかどうかをチェックする。第二のチェックポイントは α 鎖遺伝子座の再編成の後に起こり、 α 鎖と β 鎖が細胞表面でT細胞受容体を形成できるかどうかをチェックする。

答7-6

a: 3, b: 4, c: 1, d: 5, e: 2

答7-7

a

答7-8

a, c, d, e

答7-9

b

答7-10

c

答7-11

a: 3, b: 4, c: 1, d: 2, e: 5

答7-12

e

答7-13

- A. MHCクラスIIを発現する細胞はプロフェッショナル抗原提示細胞(B細胞, マクロファージ, 樹状細胞), 胸腺上皮細胞, 中枢のミクログリア, 活性化したT細胞(ヒトのみ)である。
- B. マクロファージ, 樹状細胞, 胸腺上皮細胞はいずれも胸腺に定住し, また再循環もする[訳注: 胸腺上皮細胞は胸腺原基から分化し, 胸腺外に出て行くことはない]. 胸腺の皮質上皮細胞はMHCクラスIおよびクラスII分子に自己ペプチドを載せ, CD4・CD8ダブルポジティブ胸腺細胞に提示することにより正の選択に関与している. T細胞受容体 α 鎖および β 鎖の遺伝子再編成に成功したダブルポジティブ細胞がこの選択の対象である. 自己MHCと相互作用できるT細胞受容体をもつ細胞だけが正の選択で生き残り, その結果, 自己MHCに特異的なT細胞受容体レパートリーが形成される. 自己ペプチド-自己MHC複合体に対する親和性が弱すぎる場合は, その胸腺細胞は不応答の状態になってアポトーシスにより死滅する. 皮質および髄質の上皮細胞も, 自己MHCと自己ペプチドに強すぎる親和性をもつT細胞受容体を発現する胸腺細胞をアポトーシスで殺す負の選択に関わっているものと思われる. 主に皮質髄質境界領域に存在する胸腺上皮細胞, マクロファージおよび樹状細胞が負の選択の主役であり, 自己ペプチド-自己MHC複合体に強い親和性を示すT細胞受容体をもつ危険な自己反応性T細胞を取り除くという役割を果たしている. これらの細胞は組織, 器官, 胸腺の間を循環しているので, さまざまなタイプの自己ペプチドを載せて胸腺で提示することができる. 自己ペプチドの中には胸腺以外の二次リンパ組織などの場所で特異的に発現しているものが多いので, この機構は重要である。
- C. 循環しているマクロファージおよび樹状細胞が胸腺外で死んだ細胞の残滓を貪食し, この細胞由来のペプチドを胸腺細胞に提示することもできるが, それでもこの機構では提示できない自己タンパク質もある. また, リンパ球が入ってこないような特別な部位に特異的に発現する自己抗原も存在する. こういう場所では通常MHCクラスIIは発現していない. なぜなら, MHCクラスIIが発現していると, 胸腺内での負の選択の際に提示できない抗原を, その場所で提示してしまうことになるからである. しかし, これらの組織でも, 炎症反応の際にインターフェロン γ などのサイトカインによりMHCクラスII分子が発現誘導されること

もある。これは自己寛容が破綻して自己免疫疾患が起こる理由の1つと考えられている。

答7-14

b, c, d

答7-15

b

答7-16

正解はbである。論理的根拠：APECEDは男女ともにみられるまれな常染色体遺伝性疾患であり、血族結婚や共通祖先からの子孫の多い均質な遺伝背景をもつ民族集団(フィンランド人のような)に多くみられる。この原因はAIRE遺伝子の機能喪失変異であり、結果的に胸腺内で組織特異抗原が発現できなくなる。このため、自己反応性T細胞の負の選択ができず、末梢で提示された自己抗原に应答してT細胞が活性化する。これはAIREの増加ではなく欠損が原因である。血液検査の結果より、B細胞数の低下が原因でないことは明白であり、Raijaの日和見感染症はカンジダ症に限られている。CD40リガンドの欠損は高IgM血症を誘導するが、血液検査ではクラススイッチしたIgG値とIgA値は正常であった。T細胞が正常数存在することから胸腺は正常であると考えられ、ディジョージ症候群の可能性は除外される。

第8章

答8-1

a

答8-2

b, e

答8-3

e

答8-4

d

答8-5

a

答8-6

e

答8-7

d

答8-8

b

答8-9

d

答8-10

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細胞の増殖と分化が誘導される。活性化T細胞は1日に2~3回分裂し、1週間増え続け、同じ抗原特異的な何千ものエフェクターT細胞クローンを産生する。もともと発現している β 鎖と γ 鎖からなるIL-2受容体はIL-2に対して低親和性であり、高親和性の受容体を形成するためには、 α 鎖が β 鎖および γ 鎖と会合して複合体を形成する必要がある。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。そのため、シクロスポリンAによってIL-2とその受容体の産生を阻害すると、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細胞への分化が抑制される。これにより、移植片に対する免疫応答が抑制されるのである。

答8-11

c

答8-12

b

答8-13

a : 3, b : 5, c : 4, d : 1, e : 2

答8-14

b

答8-15

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つの病型がある。らい腫型ハンセン病は、サイトカインIL-4, IL-5, IL-10を産生する T_H2 細胞による応答に偏っているという特徴をもつ。これに対して、類結核型ハ

ンセン病は、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 の病変部位は、結核を起こす結核菌ではなく、らい菌の感染でみられるものである。らい菌は 30°C で最も増殖するが、結核菌は 37°C で最も増殖するため主に肺に病変をきたす。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。

第9章

答9-1

CD21(補体受容体2)、CD19、CD81 からなる B 細胞補助受容体は B 細胞活性化において B 細胞受容体と協調して働き、抗原に対する感受性を 1,000 ~ 10,000 倍に増強させる。CD21 は病原体表面もしくは可溶性抗原上に保持された iC3b および C3d(両者は I 因子による C3b の開裂産物)に結合する。CD19 はシグナル伝達に関与する長い細胞内末端をもつ。CD81 は CD19 と会合し、CD19 の B 細胞表面上への発現を促すとともに、B 細胞膜の局所領域内における B 細胞受容体と B 細胞補助受容体間の相互作用を助長する。B 細胞受容体が抗原により、また B 細胞補助受容体が C3d(もしくは iC3b)によりそれぞれ架橋されると、プロテインキナーゼ Lyn と CD19 の細胞内末端が近接する。Lyn は $Ig\alpha$ の免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITAM)に結合し、CD19 が近傍にある場合はこれをリン酸化する。リン酸化された CD19 の細胞内末端は活性化シグナルを始動させ、B 細胞受容体複合体により生起される活性化シグナルを補充するように働く。

答9-2

a

答9-3

- A. B 細胞受容体が抗原により、また B 細胞補助受容体が補体によりそれぞれ架橋されると、B 細胞表面のケモカイン受容体や接着分子に変化が起こる。これらの分子の変化により、B 細胞はリンパ節の T 細胞領域へと導かれ、T 細胞との接着相互作用により一時的にこの場にとどまるようになる。
- B. B 細胞が T 細胞領域にとどまることにより、B 細胞と共通の抗原特異性を持ち、新たに分化してきたヘルパー T_{FH} 細胞との相互作用が促進される。B 細胞が細胞表面 MHC クラス II 分子上に適切なペプチド抗原を提示した場合は、安定的な B 細胞と T_{FH} 細胞の共役対が形成される。共役対

形成による相互のシグナル伝達の結果、ヘルパー T 細胞による種々のサイトカインの発現が誘導される。これらのサイトカインは B 細胞に増殖および抗体産生細胞への分化を誘導する。

答9-4

e

答9-5

e

答9-6

a, c

答9-7

c

答9-8

a : 4, b : 2, c : 3, d : 1, e : 5, f : 6

答9-9

e

答9-10

e

答9-11

a, d

答9-12

b, c, e, f

答9-13

c

答9-14

- A. 毛細血管壁内側の血管内皮細胞の頂端(管腔)側の IgG と FcRn は最初に液相ピノサイトーシス(飲作用)により取り込まれる。細胞内小胞は酸性であるため、IgG は 2 分子の FcRn と会合し、リソソームによる分解から免れている。IgG-FcRn 複合体は内皮細胞の基底膜表面へとトランスサイトーシスされ、より塩基性の環境に曝されるために、複合体から IgG が解離して細胞外空間へと遊離される。
- B. IgG は結合組織の細胞外空間へと輸送され、妊娠中において

ては、胎盤を通過して胎児の循環血中に入る。

●9-15

正解は a である。理論的根拠：Anthony の T 細胞数と B 細胞数は正常であるので、RAG-1 や CD3 の欠損は除外できる。というのも、RAG-1 欠損では B 細胞と T 細胞の両者における体細胞遺伝子再編成が阻害され、CD3 欠損では T 細胞分化が阻害されるからである。血清 IgM 値の上昇は B 細胞に活性化能があることを示しており、B 細胞補助受容体の構成成分である CD19 と CD81 には影響がないと考えられる。クラススイッチはヘルパー T 細胞により誘導され、T 細胞上の CD40 リガンドと B 細胞表面上の CD40 分子との架橋形成が必要である。この相互作用がない場合、B 細胞は IgM から他の免疫グロブリンにクラススイッチできず、IgM の異常高値という事態が招かれる。さらに、CD40 リガンドは顆粒球生成過程および好中球分化過程でも重要な役割を果たしており、Anthony が好中球減少症であることもこのことから説明できる。

第 10 章

●10-1

c

●10-2

f, h

●10-3

a : 2, b : 4, c : 5, d : 3, e : 1

●10-4

c

●10-5

b

●10-6

b

●10-7

a : 6, b : 3, c : 1, d : 4, e : 2, f : 5

●10-8

(i) 粘膜免疫は感染に反応して生じるのではなく、事前に対応

する準備ができており、腸管内に生息する多種多様な共生微生物によって常に適応免疫応答が引き起こされている。この免疫応答は、粘膜固有層に存在し、粘膜上皮が破壊されたときに反応する準備を整えているエフェクター T 細胞・B 細胞によって誘導される。

(ii) 粘膜免疫は、腸管粘膜の組織損傷を回避するために、炎症の活性化に対してより慎重である。炎症を引き起こさない方法の 1 つは、IL-10 を分泌する CD4 T_{reg} を活用することである。T_{reg} は炎症と炎症性サイトカイン産生を抑制する。

●10-9

b, f

●10-10

c

●10-11

d

●10-12

c

●10-13

b, d, f

●10-14

c

●10-15

正解は b である。論理的根拠：二量体 IgA と同様に、五量体 IgM も J 鎖をもつ。この J 鎖はポリ Ig 受容体を介して粘膜表面の細胞を通過する際に用いられる。IgA が欠損する場合、IgM を含むその他のクラスの抗体によって代償される。Richard の選択的 IgA 欠損症は一過性のものであったが、遺伝性的選択的 IgA 欠損症患者の多くも無症状である。これは五量体 IgM が代わりに保護しているからである。

第 11 章

●11-1

b, d

答 11-2

b

答 11-3

c, f

答 11-4

b, d, f

答 11-5

d

答 11-6

(i) 記憶 T 細胞の一部は二次リンパ組織ではなく末梢組織を再循環するので、感染部位で抗原提示細胞による即時の活性化が可能となる。

(ii) 記憶 T 細胞の活性化の必要条件是あまり厳しくなく、補助刺激シグナルを必要としない。

答 11-7

e

答 11-8

a : 3, b : 5, c : 1, d : 2, e : 4

答 11-9

b

答 11-10

- A. アジュバントとは、Toll 様受容体に認識され、自然免疫応答を活性化することによって非特異的な抗原非依存的炎症を惹起する成分である。これをヒトワクチンに組み込むことで、ワクチンの特異抗原に対する適応免疫応答が高められ、記憶細胞の産生が刺激される。
- B. ヒトワクチンに用いられているアジュバントの例としては、リン酸アルミニウムあるいは水酸化アルミニウムの一種であるアラム、スクアレンを含む水中油型乳剤である MF59 および AS03、赤血球凝集素を含むリポソームであるピロソーム、水酸化アルミニウムと一リン酸化脂質 A を含む AS04、そしていくつかのワクチンの一部として含まれている細菌成分、例えば DTP〔ジフテリア (diphtheria)、破傷風 (tetanus)、百日咳 (pertussis)〕ワクチンの一部としての百日咳菌全菌体がある。

答 11-11

a : 4, b : 1, c : 2, 3, d : 2, e : 4, 5

答 11-12

c

答 11-13

a, c, d

答 11-14

正解は d である。論理的根拠：これは集団免疫の例であり、人口の大多数(集団)への免疫がワクチン非接種少数群を防御するという、特異な免疫である。MMR(麻疹、おたふくかぜ、風疹)ワクチンで免疫された保育所の子供の数が集団免疫をもたらすに足るレベルに達していたために、疾患に罹患する可能性が最小化した。麻疹抗原に対する寛容では、感染を免れたことが説明できない。寛容は免疫学的不反応状態であり、もしも Madison がそのような状態で麻疹にかかっていたら致命的だったであろう。潜伏は麻疹ウイルスにおいても起こりうる。これは亜急性硬化性全脳炎をもたらすが、最初の麻疹罹患から 2 ~ 10 年後に起こるとされている。DTP ワクチンは麻疹と交差防御をもたらすいかなる抗原も含んでいない。最後に、MMR ワクチンのウイルスは、ワクチン接種者から伝播することはなく、妊娠中の人に対してもリスクはない。それゆえ、最近ワクチンを受けた子供たちとの接触で Madison が感染したことはありえない。

答 11-15

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 RhD 抗原に陰性で、父親が陽性である場合にのみ、このような問題が生じる。Fatima が RhD 陽性 (RhD⁺) 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 RhD 陰性 (RhD⁻) 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ても、RhD 抗原に対するアロ(同種異系)反応は起こらないからである。Samir が RhD⁻ で子供が RhD⁺ の場合は、婚姻関係が忠実であると仮定すると、Fatima は RhD⁺ であり、RhD 抗原に対する免疫寛容が成立している。しかし、Fatima が RhD⁻ で子供が RhD⁺ である場合、アロ反応が生じる可能性があり、RhD⁺ 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。母親由来のアロ抗 RhD IgG 抗体は妊娠時に胎盤を通過して胎児の体内を循環し、これにより RhD⁺ 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。

第12章

答12-1

e

答12-2

NK細胞はT細胞受容体遺伝子や免疫グロブリン遺伝子の再編成を行わない。そのため、細胞表面に特異性の高い抗原受容体を発現していない。しかしながら、NK細胞はIgGのFc領域に対する受容体であるFcγRⅢA(CD16a)を発現している。そのため、NK細胞は高度に特異的な抗原受容体であるIgGと結合することができる。IgGが標的細胞表面の抗原に結合すると、NK細胞はCD16aを介して活性化されるため、高い特異性をもって適応免疫応答に参加することができる。

答12-3

c, e

答12-4

e

答12-5

a: 4, b: 7, c: 5, d: 6, e: 3, f: 2, g: 1

答12-6

CD94:NKG2AとKIRはともにHLA-A, B, C分子を認識するが、その機序は異なる。CD94:NKG2AはHLA-A, B, C分子のリーダー配列が切断されてできたペプチドを認識する。これらのペプチドの提示は細胞表面に発現するHLA-Eによって行われる。KIRは標的細胞膜面上に発現するHLA-A, B, C分子そのものを認識する。ただし、認識されるのは特定のアロタイプをもったHLA-A, B, C分子に限られる。KIRとの結合には、HLA分子の2本のαヘリックスの最上部と結合したペプチドが関与している。KIRとの結合に関わるHLA分子の領域はKIRフットプリントと呼ばれている。

答12-7

e

答12-8

a: 5, b: 4, c: 3, d: 1, e: 2

答12-9

d

答12-10

a

答12-11

d

答12-12

d

答12-13

i

答12-14

b, f, h

答12-15

- A. CD94:NKG2Aのリガンドは非古典的MHCクラスI分子のHLA-Eである。HLA-Eは古典的なMHCクラスI分子であるHLA-A, B, C分子のH鎖のリーダー配列に由来するペプチドを結合する。
- B. HLA-Eが細胞表面に発現されるにはHLA-A, B, C分子のH鎖が細胞内で安定的に供給される必要がある。例えば、ウイルス感染のためにリボソームの大部分がウイルスタンパク質の産生を行っているような場合、HLA-A, B, C分子H鎖の供給は阻害されてしまう。そうすると、小胞体内腔でHLA-Eに結合するペプチドが十分に供給されないため、HLA-Eは小胞体内腔にとどまり、細胞表面に発現されなくなる。
- C. 古典的MHCクラスI分子には高度な多型があるが、それにもかかわらず、CD94:NKG2Aによる非健常細胞の認識は効果的に機能する。それは、HLA-E自体にはほぼ多型がなく、HLA-Eには古典的MHCクラスI分子のH鎖に由来するリーダーペプチド(この配列はHLA-A, B, C分子のH鎖間で比較的よく保存されている)しか結合しないからである。

第13章

答13-1

- A. 一部の病原体には、血清型と呼ばれる血清学的に異なる多

くの株が存在する。ある1つの血清型に感染した際にできた抗体や記憶B細胞は、同じ血清型をもつ株の再感染から宿主を守ることはできる。しかし、種は同じでも異なるエピトープを発現する別の血清型の株に感染した際には働くことができない。このような免疫を血清型特異的免疫という。

- B. 肺炎レンサ球菌には、莢膜多糖抗原の異なる血清型が少なくとも90種類存在する。別の血清型に新たに感染した場合には、より効果的な二次免疫応答は誘導されず、その血清型に対する一次免疫応答が新たに誘導される。それによって病原体はより長く宿主の体内で生存することができ、新たな宿主へと伝染する機会も増えるので、このような仕組みは病原体にとって有利となる。

答13-2

b

答13-3

- A. CMV は次の(1)～(3)の仕組みでMHCクラスIの機能を妨害するタンパク質を産生する。(1)MHCクラスIをプロテアソームに輸送してMHCクラスIの分解を引き起こす。(2)プロテアソームの標的への接近を阻害してペプチド産生を妨害する。(3)TAPによるペプチドのMHCクラスIへの輸送を妨害したり、タバシンによるMHCクラスIとペプチドの結合を阻害したりすることで、MHCクラスI分子を小胞体にとどめる。
- B. CMV は次の(1)～(3)の仕組みでNK細胞の細胞傷害能を妨害するタンパク質を産生する。(1)NK細胞の抑制性受容体LILRB1と結合するMHCクラスI重鎖に相同なタンパク質を産生する。(2)HLA-Eと結合するCMV由来のリーダーペプチドを産生することによって、NK細胞の抑制性受容体CD94: NKG2AによるHLA-A, B, Cの発現量の監視を不可能にする。(3)NK細胞の活性化受容体NKG2DのリガンドであるMIC-AやMIC-Bの発現を低下させるタンパク質を産生する。これらのタンパク質の影響により、NK細胞が有するMHCクラスI分子の発現が低い細胞を認識する能力や細胞傷害機構に関与する能力が抑制される。

答13-4

- A. C3またはC4の機能喪失では、抗体と抗原からなる免疫複合体がC3やC4と結合できない。そのため免疫複合体は補体受容体に結合できず、血中から除去されにくくなる。
- B. 免疫複合体が血中に蓄積し組織に沈着する結果、組織が直

接傷害を受ける。また(抗体のFc領域がFc受容体に結合することにより)食細胞を活性化して炎症反応を起し、さらに組織を傷害する。

- C. ナイセリア属菌に対する感受性が高くなる。C5～C9は、細菌の細胞膜上で膜侵襲複合体を形成し、細菌を溶解するのに必要とされる。これらの成分のうち1つでも欠けると複合体を形成できない。補体を介する細菌の溶解は、ナイセリア属菌に対する防御において重要である。

答13-5

a: 5, b: 2, c: 4, d: 1, e: 3, f: 6

答13-6

b, d

答13-7

c

答13-8

- A. 自然免疫応答において、NK細胞はIFN- γ を産生する。それによってマクロファージが活性化され、そのマクロファージはIL-12を産生する。NK細胞はIL-12によって活性化され、さらにIFN- γ を放出するようになる。IFN- γ はマクロファージを活性化状態に維持する。マクロファージは貪食機構に寄与しており、炎症性サイトカインを分泌する。
- B. 適応免疫応答において、マクロファージによって分泌されたIL-12はT細胞の T_H1 細胞への分化を促進する。MHCクラスIIによるペプチドの抗原提示を介してマクロファージと相互作用している T_H1 細胞はIFN- γ を分泌する。それによってマクロファージがさらに活性化され、小胞内の病原体の破壊が引き起こされる。IL-12はCD8 T細胞によるIFN- γ の産生も誘導する。これによってマクロファージの活性化がさらに強く維持される。
- C. IFN- γ 受容体もしくはIL-12受容体が欠損すると、これらの相互活性化のサイクルが途中で止まってしまう。

答13-9

d

答13-10

e

答13-11

d

答13-12

a : 2, b : 5, c : 3, d : 1, e : 4

答13-13

c

答13-14

正解はcである。論理的根拠：HAEはC1インヒビターが十分に産生されないことによって発症する常染色体優性遺伝性免疫疾患である。その制御が損なわれると、セリンプロテアーゼC1rとC1sによってC2とC4が過剰に分解されたり血管内で消費されたりする。C1インヒビターは血液凝固に必要とされているセリンプロテアーゼも制御している。またHAEでは、血管作動性物質であるブラジキニンが過剰に産生される。C2aとブラジキニンの複合作用によって血管透過性が亢進し、その結果浮腫が生じる。補体活性化の指標である補体C4の血清中濃度の低下はHAEの特徴の1つである。C4値は発作中だけでなく寛解しているときにも低下しているだろう。C2やC4のような古典経路の初期の成分とは異なり、C1q値やC3値はHAEでは正常を示す。膜侵襲複合体の補体最終成分であるC5とC9も、HAEでは正常である。

第14章

答14-1

c, g

答14-2

d

答14-3

c

答14-4

d

答14-5

c

答14-6

e

答14-7

a, c, e

答14-8

c, d

答14-9

a : 7, b : 2, c : 6, d : 3, e : 1, f : 4, g : 5

答14-10

a, c, f

答14-11

- A. FcεRIIはB細胞, T細胞, 単球, 濾胞樹状細胞, 骨髄間質細胞によって合成される。
- B. FcεRIIは細胞膜上で三量体を形成するが, ADAM10によって切断されることによって可溶性のFcεRIIが単量体あるいは三量体として産生される。この可溶性FcεRIIがB細胞分化を活性化(三量体)または抑制(単量体)する。
- C. 活性化B細胞がIgEの産生を始めると, 細胞表面から三量体のFcεRIIが切断される。可溶性のFcεRIIはB細胞表面のB細胞受容体(細胞表面IgE)やB細胞補助受容体と複合体を形成する。これにより, B細胞のIgE産生形質細胞への分化を促進するシグナルが伝達される。

答14-12

b

答14-13

c

答14-14

- A. (i)妊娠中に羊水を飲み込むこと。(ii)生後に母乳を飲むこと。
- B. FcεRII

答14-15

- (i)抗ヒスタミン剤：ヒスタミンが血管内皮細胞上のH₁受容体に結合するのを阻害する。(ii)コルチコステロイド：白血球の機能を全般的に抑制する。(iii)アドレナリン：血管を収縮させ、気道平滑筋を弛緩させる。

☉14-16

正解はcである。論理的根拠：NSAIDsは不可逆的にプロスタグランジン合成酵素に結合することで、プロスタグランジン産生を誘導するシクロオキシゲナーゼ経路を阻害する。プロスタグランジンが産生されなければ、より多くのアラキドン酸が5-リポキシゲナーゼ経路で利用されることになり、ロイコトリエンの産生が増加する。ロイコトリエンはヒスタミンと類似した活性をもち、その分子間伝達能はヒスタミンの100倍である。ヒスタミンはアレルギー反応において即座に産生される炎症性メディエーターであるが、ロイコトリエンはより後期のアレルギー反応の際に合成され、炎症、平滑筋収縮、気道収縮、粘膜からの粘液分泌を誘導する。アレルギー発作時に患者がNSAIDsを摂取すると、ロイコトリエンによる生理反応が悪化し危険な事態を招くおそれがある。

第15章

☉15-1

a

☉15-2

a : 4, b : 5, c : 2, d : 1, e : 3

☉15-3

c, d, f

☉15-4

c, f

☉15-5

f, h

☉15-6

d

☉15-7

b

☉15-8

d

☉15-9

A. 骨髄破壊療法は、造血細胞移植を受ける前に患者の免疫系

を無力化しておくことであり、細胞傷害性薬剤と放射線照射によって患者の骨髄を破壊する。

B. この前処置は造血細胞の静脈内注射に先だて行われるが、その理由は、(i)患者の免疫系を無力化して移植片拒絶反応を避けるため、(ii)ドナー由来の幹細胞が骨髄の間質細胞と接触して造血系の再構築を開始するのに必要な場所を確保するためである。

☉15-10

d

☉15-11

d

☉15-12

(i)ドナーもしくは患者自身の末梢血から得られる造血幹細胞は、骨髄に代わる幹細胞の供給源である。幹細胞を採取する前に、幹細胞を骨髄から血中に移動させるためにG-CSFとGM-CSFが投与される。患者に移入される前に、血液標品中のCD34を発現する幹細胞が濃縮される。(ii)胎盤から得られる臍帯血はもう1つの造血幹細胞の供給源であるが、その量が限られているため、2人の別々の臍帯血を混合して使用されることが多い。

☉15-13

a, c, e

☉15-14

(i)プレドニゾンのようなコルチコステロイドは、全遺伝子の約1%の転写を活性化する。その遺伝子の1つに、NFκBの抑制性制御因子であるIκBαがある。NFκBは本来、活性化された細胞の中で核に移行し炎症反応に重要な転写因子として機能するが、IκBαが発現していると細胞質にとどまって核に移行できない。また、コルチコステロイドは、リンパ球が二次リンパ組織や炎症が起こっている場所に移行するのを阻害し、ナイーブT細胞の活性化やエフェクターT細胞の移植臓器への浸潤を防ぐ。さらに、コルチコステロイドの標的細胞中のエンドスクレアーゼを活性化し、リンパ球や好酸球のアポトーシスによる細胞死を誘導する。(ii)コルチコステロイドには、体液貯留、体重増加、糖尿病、骨塩の喪失、皮膚の菲薄化などの副作用がある。

☉15-15

正解はaである。論理的根拠：血液型がO型の人がもつO抗

原(H抗原ともいう)は、A抗原やB抗原と関連があり、A型、B型、AB型の人では、O抗原に酵素が作用して、それぞれA抗原、B抗原、もしくはその両方が合成される。ボンベイ型(O_h)の人はO抗原が作られないので、O抗原からA抗原やB抗原を合成する酵素の遺伝子が機能的に正常なのにA抗原やB抗原を作ることができない。このように、ボンベイ型の人はO抗原に寛容になっていないので、A抗原やB抗原だけでなくO抗原に対しても抗体を産生してしまう。ボンベイ型の人の血清は、同じ希少な血液型以外のすべての血液型(A, B, O)の赤血球に不適合となる。Vanadの血液型は当初O RhD⁺型と判定された。ということは、赤血球上にRhD抗原をもっているということであり、VanadはRhD抗原に対して寛容になっているため、血液ドナーのRhD抗原は気にする必要はない。

答15-16

正解はbである。論理的根拠：これは、Carterと姉妹の副組織適合抗原が異なることによって引き起こされた移植片対宿主病(GVHD)の症例である。斑状丘疹や黄疸がみられたのはGVHDに伴う組織反応の特徴であり、II型過敏反応やサイトメガロウイルス感染症ではみられない。骨髄破壊的前処置によってCarterの免疫細胞は消失させられているので、拒絶反応が起こる可能性もない。しかし、移植された骨髄に含まれる成熟T細胞が、主要組織適合抗原もしくは副組織適合抗原に反応する可能性はある。その場合、HLAは一致しており、そしてドナーが女性なので男性に特有なタンパク質抗原や多型性のあるタンパク質抗原には寛容になっておらず、そういった抗原に特異的に反応する成熟T細胞がドナーに存在していることになる。そのような抗原の例としては、兄弟の細胞上にHLAクラスIもしくはクラスII分子によって提示されるH-Y抗原がある。これは造血細胞移植であり固形臓器移植ではないので、急性拒絶反応や宿主対移植片反応は考えなくてよい。

第16章

答16-1

b

答16-2

c

答16-3

e

答16-4

b

答16-5

A. 自己免疫疾患は、病気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型、III型、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。

具体的には、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16-6

b

答16-7

a : 3, b : 5, c : 2, d : 4, e : 1

答16-8

c

答16-9

a

答16-10

a, e

答16-11

a

答16-12

e

答16-13

b

答16-14

A. 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アレルが、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。

- B. 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アレル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アレル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 遺伝子よりも病気と強く相関するのは、CD8 T 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 16-15

正解は d である。論理的根拠：FcRn は通常、IgG の分解を防ぐことでその血中半減期を延長させる。ここで使用された量の IVIG は、通常の FcRn 機能を無力化する。これにより循環血中 IgG の半減期を短縮させ、自己抗体の循環からの除去効率を高める効果をもたらす。

答 16-16

正解は d である。論理的根拠：TSH は(甲状腺濾胞組織が障害されたときなど)循環血中の T_3 値と T_4 値が低いと、下垂体(甲状腺ではない)から分泌される。TSH は T_3 値と T_4 値が高いときは産生されないが、これは下垂体からの TSH 産生を抑制するフィードバック機構が存在するためである。TSH 受容体は甲状腺上皮(下垂体ではない)に発現し、TSH が結合するとヨウ素化サイログロブリン前駆体からの T_3 と T_4 のさらなる合成が甲状腺に誘導される。TSH 受容体に対する自己抗体が持続的に産生されると、それは TSH 刺激に類似した効果を示し、持続的な T_3 と T_4 の分泌を引き起こす。これはまた逆に下垂体へとフィードバックされ、TSH の産生が抑制される。このためグレーブス病患者は、TSH 値は低いにもかかわらず TSH 受容体からの持続的なシグナルにより甲状腺機能亢進状態に陥る。

第 17 章

答 17-1

- a, b, d, g

答 17-2

がん細胞は

1. 自己増殖を活性化する
2. 増殖抑制シグナルの影響を受けない
3. アポトーシス誘導シグナルから逃れる
4. 血管を新生し血液の供給を増大させる

5. 遠隔の他の組織に転移する
6. 繰り返し細胞分裂シクロン性に増殖する
7. 免疫細胞による排除から逃れる

答 17-3

d

答 17-4

c

答 17-5

b

答 17-6

c

答 17-7

e

答 17-8

a : 4, b : 3, c : 1, d : 5, e : 2

答 17-9

c

答 17-10

- A. イピリムマブはヒト化抗 CTLA-4 単クローン抗体である。イピリムマブが結合すると、CTLA-4(補助刺激シグナルによる T 細胞の活性化を抑制する分子)はそのリガンドである B7 に結合できなくなる。その結果、T 細胞は抑制を受けずにエフェクター機能をより長い期間作用させて、腫瘍細胞に対する免疫応答を増強する。
- B. (i) 17,000 人以上の悪性黒色腫患者がイピリムマブの治療を受けている。(ii) 無治療患者の約 75% の平均余命は 1 年未満であるが、治療により患者の 2 年生存率は 24% に増加する。

答 17-11

- A. (i) 1 つの方法は、まず腫瘍ペプチド-HLA クラス I 複合体を認識する腫瘍特異的 T 細胞受容体を改変し、この複合体に対する親和性を高めることである。次に改変した T 細胞受容体を患者から採取した T 細胞に発現させて、患者の体内に戻す。(ii) もう 1 つの方法は、キメラ抗原受容体(CAR)を使うものである。CAR は、(1) 抗体の V 領

域由来の腫瘍抗原結合部位(H鎖とL鎖のV領域はリンカーペプチドでつながれて1本のポリペプチド鎖になっている), (2)膜貫通領域, (3)CD28, CD137, T細胞受容体複合体の ζ 鎖の各シグナル伝達領域をもつ細胞質内領域をつなげた1つの遺伝子によりコードされる. この方法でも患者から採取したT細胞にCARを発現させて, 患者の体内に戻す.

- B. 改変T細胞受容体を用いる方法は, T細胞受容体遺伝子を調製した元のT細胞のMHC拘束性と一致するHLAクラスI型をもつ患者にしか投与できない.
- C. CD19特異的なV領域をもつCARを利用した治療法は, B細胞腫瘍に対して27件の臨床試験が行われている.

☉17-12

b

☉17-13

- A. 非修飾抗体は毒素や放射性同位体と結合しておらず, 通常抗体がウイルス感染細胞に反応するのと同じように機能する. 標的に結合すると, 細胞表面受容体からのシグナル伝達の調節, 腫瘍細胞のオプソニン化(補体の結合や食作用を誘導する), NK細胞の抗体依存性細胞性細胞傷害(ADCC)など, さまざまな効果を発揮する. 抗CD52抗体など, 非修飾抗体にはアポトーシスを誘導するものもある.
- B. 修飾抗体は毒素または放射性同位体と化学的に結合している. アウリスタチンのような毒素はエンドサイトーシスにより腫瘍細胞に取り込まれ, 細胞選択的に細胞傷害作用を

発揮する. イットリウム90のような放射性同位体は, 同様に標的細胞に正確に運ばれ, β 壊変による放射線が標的細胞のDNAを損傷し細胞死を引き起こす.

☉17-14

a, c, e

☉17-15

正解はeである. 論理的根拠: フィラデルフィア染色体はBCR遺伝子とABL遺伝子をそれぞれもつ2種類の染色体が融合して生じる. 具体的には, チロシンキナーゼをコードする22番染色体上のBCRが, 9番染色体上のがん原遺伝子ABLと融合する. 融合遺伝子によりコードされるタンパク質はがんの進行を促進するが, グリベックによる長期治療を施行しその作用を抑制すれば寛解が得られる.

☉17-16

正解はeである. 論理的根拠: ウシ結核菌 *Mycobacterium bovis* による弱毒化BCGワクチンは, 細菌固有の成分であるメチル化されていないCpG含有DNAを産生し, これが細胞内Toll様受容体9(TLR9)のリガンドとなる. TLR9はマクロファージと樹状細胞に発現し, リガンドが結合すると炎症性サイトカイン産生を促すシグナルを伝達する. この過程は, 炎症反応を膀胱内に誘導し, それにより細菌だけでなく腫瘍に対する免疫応答を引き起こすために重要である. したがって, この効果をもたせるためにワクチンは, 直接腫瘍がある場所に投与されなければならない.